

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Valtropin 5 mg/1,5 ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala praška vsebuje 5 mg somatotropina (kar ustreza 15 i.e.).

Po rekonstituciji z 1,5 ml vehikla 1 ml vsebuje:

3,33 mg somatotropina\* (kar ustreza 10 i.e.).

*\* 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 raztopino za injiciranje.

Bel ali skoraj bel prašek. Vehikel je bistra raztopina.

Po rekonstituciji s priloženim vehiklom ima zdravilo Valtropin pH približno 7,5, njegova osmolalnost pa je približno 320 mOsm/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Pediatrična populacija

- Dolgoročno zdravljenje otrok (starih 2 do 11 let) in mladostnikov (starih 12 do 18 let) z zaostankom v rasti zaradi nezadostnega izločanja normalnega endogenega ravnega hormona.
- Zdravljenje nižje rasti pri otrocih s Turnerjevim sindromom, potrjenim s kromosomsko analizo.
- Zdravljenje zastoja v rasti pri otrocih pred puberteto s kronično ledvično insuficienco.

#### Odrasli bolniki

- Nadomestno zdravljenje pri odraslih z izrazitim pomanjkanjem ravnega hormona, ki se začne v otroštvu ali odrasli dobi.

Bolniki s hudim pomanjkanjem ravnega hormona v odrasli dobi so opredeljeni kot bolniki z znano patologijo osi hipotalamus–hipofiza in z vsaj enim dodatno znanim pomanjkanjem hipofiznega hormona, kot je prolaktin. Ti bolniki naj opravijo posamezni dinamični test, s katerim se bodisi dokaže bodisi izključi pomanjkanje ravnega hormona. Pri bolnikih z izoliranim pomanjkanjem ravnega hormona 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 1 (IGF-1, Insulin-Like Growth Factor-1) (< 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

Zdravljenje z zdravilom Valtropin morajo začeti in spremljati zdravniki, ki imajo ustrezne izkušnje pri diagnosticiranju in zdravljenju bolnikov s pomanjkanjem ravnega hormona.

#### Odmerjanje

Odmerjanje in urnik dajanja je treba prilagoditi posameznemu bolniku.

#### Odmerjanje pri pediatrični populaciji

##### *Pomanjkanje ravnega hormona pri otrocih*

Priporočeno odmerjanje je 0,025 - 0,035 mg/kg telesne teže na dan.

##### *Otroci s Turnerjevim sindromom*

Priporočeno odmerjanje je 0,045 - 0,050 mg/kg telesne teže na dan s subkutano injekcijo.

##### *Otroci pred puberteto s kronično ledvično insuficienco*

Priporočeno odmerjanje je 0,045 - 0,050 mg/kg telesne teže na dan s subkutano injekcijo.

#### Odmerjanje pri odraslih bolnikih

##### *Pomanjkanje ravnega hormona pri odraslih*

Priporočeno začetno odmerjanje je 0,15 - 0,30 mg na dan s subkutano injekcijo. Pri starejših bolnikih in bolnikih s prekomerno telesno težo bo morda potreben manjši začetni odmerek.

Ta odmerek se postopno viša glede na zahteve posameznega bolnika, ki temeljijo na kliničnem odzivu in koncentraciji IGF-1 v serumu. Skupni dnevni odmerek navadno ne presega 1 mg. Koncentracije IGF-1 je treba vzdrževati pod zgornjo mejo za starost značilnega normalnega razpona.

Treba je uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek.

Odmerjanje somatotropina je treba pri vztrajajočem edemu ali hudi paresteziji zmanjšati. Tako se lahko izognemo nastanku sindroma karpalnega kanala.

Izkušnje s podaljšanim zdravljenjem (več kot 5 let) s somatotropinom pri odraslih so skope.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starejši bolniki*

Izkušnje z zdravljenjem s somatotropinom pri bolnikih, starih nad 60 let, so skope. Morda bo treba pri starejših bolnikih zdravljenje začeti z nižjim odmerkom. Velikost odmerka lahko z naraščajočo starostjo pada.

##### *Ledvična okvara*

Trenutno razpoložljivi podatki glede ledvične insuficience so opisani v poglavju 4.4, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

##### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih s hudo disfunkcijo jeter so opazili zmanjšanje očistka somatotropina. Klinični pomen tega zmanjšanja ni znan.

#### Način uporabe

Valtropin se injicira subkutano.

Mesto injiciranja je treba spreminjati, da bi preprečili lipoatrofijo.

Za dodatne informacije o rekonstituciji in uporabi glejte poglavje 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov (npr. metakrezol) (glejte poglavje 4.4).
- Somatropina se ne sme uporabljati, če obstajajo znaki dejavnega tumorja. Intrakranialni tumorji morajo biti nedejavni in zdravljenje tumorja se mora končati pred začetkom zdravljenja z rastnim hormonom. Če obstajajo znaki rasti tumorja, je treba zdravljenje prekiniti.
- Valtropin se ne sme uporabljati za spodbujanje rasti pri otrocih z zaprtimi epifizami.
- Bolniki z akutno kritično boleznijo zaradi zapletov po operaciji na odprtem srcu ali operaciji trebuha, bolniki z mnogovrstnimi nezgodnimi poškodbami ali bolniki z akutno respiratorno odpovedjo.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Največjega priporočenega dnevnega odmerka ni dovoljeno prekoračiti (glejte poglavje 4.2).

#### Hipofiza

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.

#### Nadzor tumorjev

Če je imel bolnik tumor na možganih, ga je treba pogosto pregledovati in zagotoviti, da se tumor ni vrnil.

Pri otrocih, ki so preboleli raka, so pri uporabi somatropina poročali o večjem tveganju za sekundarno novotvorbo (benigno ali maligno). Med sekundarnimi novotvorbami so bili najpogostejši intrakranialni tumorji.

#### Intrakranialna hipertenzija

V primerih hudega ali ponavljajočega se glavobola, motenj vida, slabosti in/ali bruhanja je priporočena fundoskopija zaradi možnosti edema papile. Če je edem papile potrjen, je treba upoštevati tudi možnost diagnoze benigne intrakranialne hipertenzije in po potrebi prekiniti zdravljenje z rastnim hormonom. Doslej ni dokazov za vodilne postopke kliničnega odločanja pri bolnikih z odpravljenjo intrakranialno hipertenzijo. Če se zdravljenje z rastnim hormonom ponovno uvede, je nujno treba skrbno spremljati simptome intrakranialne hipertenzije.

#### Občutljivost na insulin

Humani rastni hormon lahko povzroči rezistenco na insulin, zato je treba pri bolnikih, ki prejemajo somatropin, spremljati znake netolerance za glukozo.

#### Delovanje ščitnice

Rastni hormon poveča pretvorbo T4 v T3 zunaj ščitnice in lahko kot tak razkrije začetni hipotiroizem. Zato je pri vseh bolnikih treba spremljati delovanje ščitnice. Pri bolnikih s hipopituitarizmom je treba ob dajanju somatropina skrbno spremljati standardno nadomestno zdravljenje.

#### Zdrav epifize glave stegenice

Pri bolnikih z boleznijo endokrinega sistema, vključno s pomanjkanjem ravnega hormona, lahko pogosteje pride do zdrsa epifize glave stegenice. Vsakega otroka, ki med zdravljenjem z rastnim hormonom začne šepati, je treba oceniti.

#### Pomanjkanje ravnega hormona po zaprtju epifiz

Pri osebah, ki so bile z rastnim hormonom zdravljene v otroštvu, dokler niso dosegle končne višine, je treba ponovno oceniti pomanjkanje ravnega hormona po zaprtju epifiz, in sicer še preden se uvede nadomestno zdravljenje z odmerki, priporočenimi za odrasle.

### Zdravljenje pri otrocih po koncu rasti

Pri otrocih je treba zdravljenje nadaljevati, dokler rast ni končana. Glede na možno tveganje za akromegalijo, hiperglikemijo in glukozurijo je priporočljivo, da se ne preseže priporočenega odmerjanja.

### Prader-Willijev sindrom

Zdravilo Valtropin ni indicirano za zdravljenje bolnikov z zastojem v rasti zaradi Prader-Willijevega sindroma, razen če imajo ti bolniki tudi diagnozo pomanjkanja ravnega hormona. Poročali so o apneji med spanjem in nenadni smrti po uvedbi zdravljenja z ravnim hormonom pri bolnikih s Prader-Willijevim sindromom, ki so imeli enega ali več od naslednjih dejavnikov tveganja: zelo veliko prekomerno telesno težo, anamnezo obstrukcije zgornjih dihalnih poti ali apnejo med spanjem ter neopredeljeno okužbo dihal.

### Ledvična insuficienca

Pred uvedbo zdravljenja s somatotropinom za zastoj v rasti zaradi kronične ledvične insuficienice je treba bolnike spremljati eno leto, da se potrdi motnja rasti. Uvesti je treba konservativno zdravljenje ledvične insuficienice (kar vključuje nadzor acidoze, hiperparatiroidizma in stanja prehranjenosti v obdobju enega leta pred uvedbo zdravljenja) in ga med zdravljenjem nadaljevati. Zdravljenje s somatotropinom je treba ob presaditvi ledvic ukiniti.

### Spol in odmerjanje

Pri moških bodo za doseganje enakega učinka morda potrebni manjši odmerki ravnega hormona kot pri ženskah. Peroralna uporaba nadomestnega estrogena pri ženskah poveča potrebne odmerke. Sčasoma lahko opazimo povečano občutljivost za ravnim hormon (izraženo kot sprememba koncentracije IGF-1 v serumu na odmerek ravnega hormona), zlasti pri moških. Natančnost odmerka ravnega odmerka je treba torej preveriti vsakih 6 mesecev.

### Turnerjev sindrom

Pri bolnikih s Turnerjevim sindromom je tveganje za okvare sluha in bolezni ušesa večje, zato jih je treba skrbno pregledati zaradi možnosti vnetja srednjega ušesa in drugih ušesnih bolezni.

### Pankreatitis pri otrocih

Pri otrocih, zdravljenih s somatotropinom, obstaja večje tveganje za razvoj pankreatitisa v primerjavi z odraslimi, zdravljenimi s somatotropinom. Čeprav se pojavi redko, je treba na pankreatitis pomisliti pri otrocih, zdravljenih s somatotropinom, pri katerih se pojavijo bolečine v trebuhu.

### Nenamerno intramuskularno injiciranje

Po nenamernem intramuskularnem injiciranju se lahko pojavi hipoglikemija. Vse neželene učinke je treba spremljati. Posebnega zdravljenja se ne priporoča.

### Preobčutljivost na metakrezol

Pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na metakrezol zdravila Valtropin ne smemo rekonstituirati s priloženim vehiklom. Če se pojavi preobčutljivost na priloženi vehikel, je treba vialo rekonstituirati z vodo za injekcije in uporabiti kot vialo za enkratno uporabo (glejte poglavje 6.3).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Čezmerno zdravljenje z glukokortikoidi bo zaviralo rast spodbujajoči učinek humanega ravnega hormona. Pri bolnikih s soobstoječim pomanjkanjem adrenokortikotropina (ACTH, Adrenocorticotropic Hormone) je treba skrbno prilagoditi odmerek nadomestnega glukokortikoida, s čimer se lahko izognemo zaviralnemu učinku na rast.

Pri ženskah, ki estrogen jemljejo peroralno, bo za dosego cilja zdravljenja morda potreben večji odmerek ravnega hormona.

Bolnike, ki zaradi sladkorne bolezni jemljejo insulin, je treba med zdravljenjem s somatotropinom skrbno spremljati. Odmerek insulina bo morda treba prilagoditi.

Podatki iz interakcijske študije, ki je bila opravljena pri odraslih s pomanjkanjem ravnega hormona, kažejo na to, da 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

##### Nosečnost

Klinični podatki o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu Valtropin, niso na voljo. Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Valtropin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

##### Dojenje

Študij z zdravilom Valtropin pri doječih materah niso izvajali. Ni znano, ali se somatropin izloča v materino mleko. Zato je pri predpisovanju zdravila Valtropin doječim materam potrebna previdnost.

##### Plodnost

Podatki o plodnosti niso razpoložljivi. Podatki na živalih niso pokazali vpliva na parametre plodnosti.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Valtropin nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili povezani z mestom injiciranja, ali pa so endokrine narave, ter glavobol, parestezija in bolečina ali motnja (artralgija) v sklepih pri odraslih.

V kliničnih študijah je bilo 128 otrok (98 otrok s pomanjkanjem ravnega hormona in 30 s Turnerjevim sindromom) izpostavljeno zdravilu Valtropin. Varnostni profil zdravila Valtropin v teh kliničnih študijah se je ujema z varnostnim profilom, o katerem so poročali pri referenčnem zdravilu, uporabljenem v teh študijah in drugih zdravil, ki vsebujejo somatropin.

Na osnovi objavljenih podatkov so pri zdravljenju s somatropinom opazili naslednje neželene reakcije in njihovo pogostost:

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), vključno s posameznimi poročili.

##### Povzetek neželenih učinkov v preglednici

|                                                                             |                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) | Občasni: maligne novotvorbe, novotvorbe                                         |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                                        | Občasni: anemija                                                                |
| Bolezni imunskega sistema                                                   | Pogosti: nastajanje protiteles                                                  |
|                                                                             | Neznana: en primer akutne preobčutljivosti, ki vključuje urtikarijo in pruritus |
| Bolezni endokrinega sistema                                                 | Pogosti: hipotiroidizem                                                         |
| Presnovne in prehranske motnje                                              | Pogosti: poslabšanje glukoze tolerance                                          |
|                                                                             | Pogosti: blaga hiperglikemija (1 % pri otrocih; 1 % - 10 % pri odraslih)        |

|                                                         |                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | Občasni: hipoglikemija, hiperfosfatemija                                                                                                     |
|                                                         | Redki: diabetes melitus                                                                                                                      |
|                                                         | Neznana: rezistenca na insulin                                                                                                               |
| Psihiatrične motnje                                     | Občasni: osebnostne motnje                                                                                                                   |
| Bolezni živčevja                                        | Zelo pogosti: glavobol pri odraslih                                                                                                          |
|                                                         | Zelo pogosti: parestezija pri odraslih                                                                                                       |
|                                                         | Pogosti: hipertoničnost                                                                                                                      |
|                                                         | Pogosti: nespečnost pri odraslih                                                                                                             |
|                                                         | Pogosti: sindrom karpalnega kanala pri odraslih                                                                                              |
|                                                         | Občasni: sindrom karpalnega kanala pri otrocih                                                                                               |
|                                                         | Občasni: nistagmus                                                                                                                           |
|                                                         | Redki: nevropatija, povečan intrakranialni tlak                                                                                              |
|                                                         | Redki: benigna intrakranialna hipertenzija                                                                                                   |
|                                                         | Redki: parestezija pri otrocih                                                                                                               |
|                                                         | Zelo redkinespečnost pri otrocih                                                                                                             |
| Očesne bolezni                                          | Občasni: edem papile, diplopija                                                                                                              |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta           | Občasni: vrtoglavica                                                                                                                         |
| Srčne bolezni                                           | Pogosti: hipertenzija pri odraslih                                                                                                           |
|                                                         | Občasni: tahikardija                                                                                                                         |
|                                                         | Redki: hipertenzija pri otrocih                                                                                                              |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | Pogosti: dispneja pri odraslih                                                                                                               |
|                                                         | Pogosti: apneja v spanju pri odraslih                                                                                                        |
| Bolezni prebavil                                        | Občasni: bruhanje, bolečina v trebuhu, flatulenca, navzea                                                                                    |
|                                                         | Redki: driska                                                                                                                                |
| Bolezni kože in podkožja                                | Občasni: lipodistrofija, atrofija kože, ekfoliativni dermatitis, urtikarija, hirsutizem, hipertrofija kože                                   |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva   | Zelo pogosti: artralgijska pri odraslih                                                                                                      |
|                                                         | Pogosti: artralgijska pri otrocih                                                                                                            |
|                                                         | Pogosti: mialgijska                                                                                                                          |
|                                                         | Občasni: atrofija mišic, bolečina v kosteh                                                                                                   |
| Bolezni sečil                                           | Občasni: urinska inkontinenca, hematurija, poliurija, pogostejše uriniranje/polakisurija, nenormalen urin                                    |
| Motnje reprodukcije in dojk                             | Občasni: izcedek iz spolovil                                                                                                                 |
|                                                         | Občasni: ginekomastija pri odraslih                                                                                                          |
|                                                         | Zelo redki: ginekomastija pri otrocih                                                                                                        |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         | Zelo pogosti: edem, periferni edem pri odraslih                                                                                              |
|                                                         | Pogosti: edem, periferni edem pri otrocih                                                                                                    |
|                                                         | Pogosti: reakcije na mestu injiciranja, astenija                                                                                             |
|                                                         | Občasni: atrofija na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, zatrdlina na mestu injiciranja, hipertrofija, oslabelost pri otrocih |
| Preiskave                                               | Redki: nenormalni testi delovanja ledvic                                                                                                     |

Opis izbranih neželenih učinkov

V klinični študiji z zdravilom Valtropin so se protitelesa proti somatotropinu razvila pri 3 % otrok s pomanjkanjem ravnega hormona. Sposobnost teh protiteles za vezavo je bila majhna in niso vplivala na hitrost rasti. Preizkus prisotnosti protiteles proti somatotropinu je treba opraviti pri vseh bolnikih, ki se ne odzivajo na zdravljenje.

Protitelesa proti beljakovnam gostiteljskih celic (*anti-S. cerevisiae*) so se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Valtropin, pojavila občasno. Ni verjetno, da bi bil nastanek teh protiteles z nizko sposobnostjo vezave klinično pomemben. V nasprotju z bakterijami (*E. coli*) pri kvasovkah niso opazili dodatnih učinkov, ki bi spremenili imunski odziv.

#### Pediatrična populacija

V zgodnji fazi zdravljenja s somatotropinom so opazili blag in prehodni edem.

#### Odrasli bolniki

Pri odraslih bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona, nastalim v odrasli dobi, so zgodaj v poteku zdravljenja poročali o edemu, bolečinah v mišicah in sklepah ter o obolenjih sklepov, ki so bili navadno prehodni.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Akutno preveliko odmerjanje lahko sprva vodi v hipoglikemijo in nato v hiperglikemijo. Dolgotrajno preveliko odmerjanje ima lahko za posledico znake in simptome akromegalije, kar ustreza znanim učinkom presežka humanega ravnega hormona. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Antidota za preveliko odmerjanje somatotropina ni. Po prevelikem odmerku se priporoča nadziranje delovanja ščitnice.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: hormoni in analogi hipofize in hipotalamusa, somatotropin in agonisti somatotropina oznaka ATC: H01AC01.

Somatropin je polipeptidni hormon, pridelan z metodo rekombinantne DNA. Ima 191 aminokislinskih ostankov in molekularno maso 22.125 daltonov. Aminokislinsko zaporedje zdravila je identično aminokislinskemu zaporedju humanega ravnega hormona hipofiznega izvora. Zdravilo Valtropin se sintetizira v celicah kvasovk (*Saccharomyces cerevisiae*).

Biološki učinki somatotropina so enakovredni humanemu ravnemu hormonu hipofiznega izvora.

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

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

Zdravljenje s somatotropinom ima koristen učinek na zgradbo telesa pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona, 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.

#### Klinične študije

Varnost in učinkovitost zdravila Valtropin so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, vzporedni, nadzorovani študiji faze III pri otrocih s pomanjkanjem ravnega hormona. Pri hitrosti rasti in vrednosti SDS hitrosti rasti, med zdravilom Valtropin in referenčnim zdravilom ni bilo pomembnih razlik.

V odprti enokračni študiji faze III, pri kateri so raziskovali učinkovitost in varnost zdravljenja pri deklicah nizke rasti, povezane s Turnerjevim sindromom, z zdravilom Valtropin, so pokazali pomemben učinek uporabljenega zdravljenja na hitrost rasti.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

V dvojno slepi, randomizirani navzkrižni študiji posameznih odmerkov, ki so jo izvedli na 24 zdravih prostovoljcih, so pokazali, da je farmakokinetični profil zdravila Valtropin primerljiv s farmakokinetičnim profilom referenčnega zdravila. Po subkutanem odmerjanju 0,073 mg/kg telesne teže zdravila Valtropin je bila vrednost  $C_{max}$  43,97 ng/ml, vrednost  $AUC_{0-24 h}$  pa 369,90 ng·h/ml. Vrednost  $C_{max}$  je bila dosežena v 4 h, vrednost  $t_{1/2}$  pa je bila 3 h.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih niso zadostne za oceno vpliva zdravila Valtropin na sposobnost razmnoževanja. Na osnovi študij vpliva na sposobnost razmnoževanja, opravljenih z drugimi zdravili, ki vsebujejo somatotropin, ni dokazov o povečanem tveganju za neželene učinke na zarodek ali plod.

Dolgoročnih študij kancerogenosti niso opravili. Specifičnih študij lokalne tolerance pri živalih po subkutanem injiciranju zdravila Valtropin ni. Vendar v študijah splošne toksičnosti pri posameznih in ponavljajočih se odmerkih niso poročali o neželenih učinkih na mestu injiciranja.

# **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Prašek:  
glicin  
manitol  
brezvodni natrijev dihidrogen fosfat  
brezvodni natrijev hidrogenfosfat  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

Vehikel:  
metakrezol  
voda za injekcije.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

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

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Po prvem odprtju ali po rekonstituciji s priloženim vehiklom:

Dokazano je, da je zdravilo po rekonstituciji s priloženim vehiklom kemijsko in fizikalno stabilno ter primerno za uporabo 21 dni pri temperaturi 2 °C - 8 °C (v hladilniku).

#### Po rekonstituciji z vodo za injekcije:

Po rekonstituciji z vodo za injekcije je treba zdravilo uporabiti takoj in kot vialo za enkratno uporabo. Če se ga ne uporabi takoj, čas shranjevanja navadno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C (v hladilniku), razen če je bila raztopina rekonstituirana v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

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

Za prevoz in/ali ambulantno uporabo se lahko nerekonstituirano zdravilo hrani pri sobni temperaturi (do 25 °C) za eno samo obdobje do štirih tednov pred uporabo.

Datum odvzema iz hladilnika in nov rok uporabnosti je treba napisati na zunanjo škatlo. Ob poteku novega roka uporabnosti je treba zdravilo porabiti ali zavreči.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

5 mg praška v viali (steklo vrste I) z zamaškom (butilna guma) in zaporko "flip-off" (aluminij, plastika).

1,5 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo vrste I) z zaporko (obložena butilna guma FluroTec®).

Velikost pakiranja – 1 viala in 1 napolnjena injekcijska brizga.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Podrobna navodila za ravnanje z zdravilom so navedena na koncu navodila za uporabo.

#### Za uporabo in ravnanje

Pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na metakrezol zdravila Valtropin ne smemo rekonstituirati s priloženim vehiklom (glejte poglavje 4.3). Če se pojavi preobčutljivost na priloženi vehikel, je treba vialo rekonstituirati z vodo za injekcije in uporabiti kot vialo za enkratno uporabo.

#### *Rekonstitucija s priloženim vehiklom*

Vsako vialo zdravila Valtropin je treba rekonstituirati s priloženim vehiklom. Vehikla ne smete uporabljati, če je obarvan ali moten. Vehikel je treba injicirati v vialo tako, da curek tekočine usmerite proti stekleni steni viala. Po rekonstituciji je treba vialo z NEŽNIMI krožnimi gibi premešati, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. NE PRETRESAJTE. Nastala raztopina mora biti bistra in brez delcev. Če je raztopina obarvana, motna ali vsebuje delce, vsebine NE SMETE injicirati. Pred vsakim injiciranjem in po njem je treba septum viala obrisati z alkoholom ter tako preprečiti kontaminacijo vsebine zaradi večkratnega vstavljanja igle.

Če raztopino rekonstituirate z vehiklom, jo lahko uporabljate za večkratno odmerjanje (glejte poglavje 6.3).

#### *Rekonstitucija z vodo za injekcije*

Po rekonstituciji z vodo za injekcije je treba zdravilo uporabiti takoj (glejte poglavje 6.3), raztopina pa je le za enkratno uporabo.

### *Uporaba*

Za dajanje zdravila Valtropin je treba uporabljati sterilne brizge in igle za enkratno uporabo. Prostornina brizge mora biti dovolj majhna, da lahko iz vial dovolj natančno vzamete predpisani odmere.

### Odstranjevanje

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

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

EU/1/06/335/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24.04.2006

Datum zadnjega podaljšanja: 24.04.2011

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE  
IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,  
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

LG Life Sciences Ltd., Iksan Plant, 601 Yongje-dong, Iksan-si, Jeonbuk-do 570-350, Južna Koreja

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

BioPartners GmbH, Kaiserpassage 11 D-72764 Reutlingen, Nemčija

**B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, kot je predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo predložil posodobljen načrt za obvladovanje tveganj, ki bo prikazoval: nove novotvorbe, drugo novotvorbo pri otrocih, ki so preživeli raka, in intrakranialno anevrizmo ter intrakranialno krvavitev kot možno tveganje. Načrt za obvladovanje tveganja je treba predložiti do 9. maja 2012.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se obvezuje, da bo izvedel študije in dodatne farmakovigilancijske aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v različici 3.1 načrta za obvladovanje tveganja (RMP), predloženem v modulu 1.8.2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernico CHMP o sistemih za obvladovanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini mora biti posodobljen RMP predložen hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- ☐ po prejemu novih informacij, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja,
- ☐ v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilancijskem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja),
- ☐ na zahtevo Evropske agencije za zdravila.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Valtropin 5 mg/1,5 ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
somatropin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

1 viala praška vsebuje 5 mg (15 i.e.) somatropina (3,33 mg/ml somatropina po rekonstituciji z 1,5 ml vehikla).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Prašek: glicin, manitol, brezvodni natrijev dihidrogen fosfat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat.  
Uravnavanje pH: natrijev hidroksid in klorovodikova kislina.

Vehikel: metakrezol (dodatne informacije so v navodilu za uporabo) in voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.  
1 viala s 5 mg praška  
1 napolnjena injekcijska brizga z 1,5 ml vehikla

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

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**

Uporabno do:

Po rekonstituciji s priloženim vehiklom: v hladilniku lahko shranjujete 21 dni.  
Po rekonstituciji z vodo za injekcije: morate uporabiti takoj.

**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/1/06/335/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

Valtropin 5 mg/1,5 ml

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

**VIALA PRAŠKA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Valtropin 5 mg/1,5 ml prašek za raztopino za injiciranje  
somatropin

subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor do

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

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

5 mg (15 i.e.)

**6. DRUGO**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

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

**NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA Z VEHIKLOM**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Vehikel za Valtropin

subkutana uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor do

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

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

1,5 ml (voda za injekcije z metakrezolom)

**6. DRUGO**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

#### **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## NAVODILO ZA UPORABO

### Valtropin 5 mg/1,5 ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje somatropin

#### Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### Navodilo vsebuje:

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

#### 1. KAJ JE ZDRAVILO Valtropin IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Vaše zdravilo se imenuje Valtropin. Je humani rastni hormon, ki se imenuje tudi somatropin. Ima enako zgradbo kot rastni hormon, ki ga telo proizvaja v hipofizi (žleza, ki se nahaja na dnu možganov). Rastni hormon uravnava rast in razvoj celic. Kadar spodbuja rast celic v dolгих kosteh v nogah in v hrbtenici, povzroča rast v višino.

#### Zdravilo Valtropin se uporablja:

- za zdravljenje otrok (starih 2 do 11 let) in mladostnikov (starih 12 do 18 let), ki se niso razvili do normalne višine zaradi slabe rasti kosti, ki jo je povzročilo pomanjkanje rastnega hormona (relativno pomanjkanje rastnega hormona), Turnerjev sindrom ali "kronična ledvična insuficienca" (bolezen, pri kateri ledvice postopno zgubljajo sposobnost normalnega delovanja, kot je odstranjevanje odpadnih snovi in odvečne tekočine iz telesa);
- za zdravljenje odraslih s hudi pomanjkanjem rastnega hormona, ki so to pomanjkanje imeli že v otroštvu ali ki v odrasli dobi nimajo dovolj rastnega hormona.

V tem navodilu bomo ga naslavljamo kot "vi". Skrbniki, ki dajejo zdravilo Valtropin otrokom, morajo vedeti, da "vi" pomeni otroka.

#### 2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO Valtropin

##### Ne uporabljajte zdravila Valtropin

- če ste **alergični na (preobčutljivi za) somatropin ali katerikoli sestavino praška ali vehikla Valtropin**, npr. metakrezol (glejte poglavje 2, "Bodite posebej pozorni pri uporabi zdravila Valtropin – pojavnost določenih neželenih učinkov")
- in povejte svojemu zdravniku, če imate **aktivni tumor**. Tumorji morajo biti neaktivni, preden začnete zdravljenje z zdravilom Valtropin pa morate zaključiti zdravljenje tumorja.
- za spodbujanje rasti pri otrocih, ki so že **prenehali rasti**
- če so vam opravili **resni kirurški poseg na srcu ali trebuhu**
- če **vas zdravijo zaradi več kot ene poškodbe, ki ste jo dobili v hudi nesreči**
- če imate **nenadne resne težave pri dihanju**

**Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Valtropin**

### Pregledi pred začetkom zdravljenja

- Zdravnik specialist, usposobljen za zdravljenje hormonskih motenj, vas mora pregledati in ugotoviti, ali je uporaba zdravila Valtropin varna.
- Če ste imeli tumor na možganih, bo zdravnik specialist, usposobljen za zdravljenje hormonskih motenj, pregledal delovanje vaše hipofize in ugotovil, ali je uporaba zdravila Valtropin varna.
- Preden se otroka zdravi zaradi pomanjkanja ravnega hormona zaradi težav z ledvicami, mora zdravnik otroka opazovati eno leto, preden ga začne zdraviti z ravnim hormonom.
- Če so odrasle osebe v otroštvu jemale ravnne hormone, je treba pred začetkom kakršnegakoli zdravljenja z ravnimi hormoni ponovno oceniti pomanjkanje ravnih hormonov.
- Bolnikov s Prader-Willijevim sindromom se ne sme zdraviti z zdravilom Valtropin, razen če imajo hkrati pomanjkanje ravnega hormona.

### Med resno boleznijo ali po njej

- Če ste imeli tumor na možganih, vas bo moral zdravnik pogosto pregledati, da bi zagotovili, da se tumor ni povrnil.
- Če ste imeli kot otrok raka. Pri bolnikih, ki so preboleli raka, so pri uporabi somatotrina poročali o večjem tveganju za sekundarni tumor (benigen ali malignen). Med sekundarnimi tumorji so bili najpogostejši tumorji na možganih.
- Pri otrocih se mora zdravljenje z ravnimi hormoni ob presaditvi ledvic prekiniti.
- Če ima otrok Turnerjev sindrom, mora njegov zdravnik pozorno pregledati, ali ima vnetje ušesa, na primer vnetje srednjega ušesa, saj je pri bolnikih s Turnerjevim sindromom tveganje za okvare sluha ali ušesnih bolezni povečano.

### Pojavnost določenih neželenih učinkov

- Če se pojavijo simptomi, kot so glavobol (hud in ponavljajoči), motnje vida ter slabost in/ali bruhanje, se posvetujte z zdravnikom.
- Če so vam zdravilo Valtropin pomotoma injicirali v mišico, namesto pod kožo, se lahko raven sladkorja v krvi preveč zniža (hipoglikemija). Za dodatne nasvete vprašajte zdravnika.
- Če začne otrok med zdravljenjem z zdravilom Valtropin šepati, se posvetujte z zdravnikom.
- Če ste otrok, ki se zdravi s somatotrinom, je pri vas povečano tveganje za razvoj vnetja trebušne slinavke (pankreatitis) v primerjavi z odraslimi, ki se zdravijo s somatotrinom. Čeprav se pojavi redko, je treba na pankreatitis pomisliti pri otrocih, zdravljenih s somatotrinom, pri katerih se pojavijo bolečine v trebuhu.
- Preveč ravnega hormona lahko povzroči povečano rast ušes, nosu, jezika in ličnic (akromegalijo), povišano raven sladkorja v krvi (hiperglikemijo) in prisotnost sladkorja v urinu (glukozurijo). Zdravilo Valtropin vedno uporabljajte po zdravnikovih navodilih.
- Če se pojavi alergijska reakcija na vehikel, je treba vialo rekonstituirati z vodo za injekcije brez konzervansov (metakrezol) in uporabiti kot vialo za enkratno uporabo (glejte poglavje 5, "Shranjevanje zdravila Valtropin"). **Če imate znano alergijo na konzervans metakrezol, priloženega vehikla ne uporabljajte.**

### Zdravniško spremljanje med zdravljenjem

- Zdravilo Valtropin lahko vpliva na to, kako vaše telo presnavlja sladkor, ki ga zaužijete s hrano in pijačo. Zdravnik bo morda pregledal količino sladkorja v urinu ali krvi.
- Zdravilo Valtropin lahko vpliva na količino hormonov ščitnice v krvi, zato morate občasno opraviti preizkuse delovanja ščitnice. Če ščitnica ne deluje ustrezno, zdravljenje z zdravilom Valtropin morda ne bo uspešno.

### Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravniku povejte zlasti, če uporabljate

- steroidne hormone nadledvične žleze, kot sta kortizon ali prednizolon
- insulin
- peroralni estrogen
- spolne hormone, zdravila za zdravljenje odziva na stres ali vnetje (kortikosteroide), zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepin) ali ciklosporin (zdravilo za zaviranje imunskega sistema).

Zdravnik vam bo morda prilagodil odmerek zdravila Valtropin ali drugega zdravila.

### **Nosečnost**

Zdravila Valtropin ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno. Če zanosite, takoj obvestite zdravnika.

### **Dojenje**

Če dojite ali nameravate dojeti, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite zdravilo Valtropin.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Valtropin nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Valtropin:**

Priloženi vehikel zdravila Valtropin vsebuje metakrezol. Tega vehikla ne uporabljajte, če ste alergični na metakrezol (glejte poglavje 2, "Ne uporabljajte zdravila Valtropin"). Če se pojavi alergijska reakcija na vehikel, je treba vialo rekonstituirati z vodo za injekcije in uporabiti kot vialo za enkratno uporabo (glejte poglavje 5, "Shranjevanje zdravila Valtropin").

## **3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO Valtropin**

Pri uporabi zdravila Valtropin natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Če niste prepričani o odmerku, si zdravila Valtropin ne injicirajte sami.

### **Odmerjanje**

Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila si odmerite. To se bo razlikovalo glede na vašo bolezen. Odmerjanja ne spreminjajte brez posveta z zdravnikom.

Natančnost odmerka zdravila Valtropin mora zdravnik preveriti vsakih 6 mesecev.

Na splošno bo odmerjanje izračunano na naslednji način. Vendar se posamezni odmerki lahko razlikujejo, zdravnik pa lahko odmerek spremeni glede na vaše potrebe.

### Otroci

#### *Pomanjkanje rastnega hormona pri otrocih*

Injicirajte 0,025 - 0,035 miligramov (mg) na kilogram telesne teže enkrat dnevno pod kožo (subkutano).

#### *Otroci s Turnerjevim sindromom*

Injicirajte 0,045 - 0,050 miligramov (mg) na kilogram telesne teže enkrat dnevno pod kožo (subkutano).

#### *Otroci pred puberteto, z dolgotrajnimi težavami z ledvicami*

Injicirajte 0,045 - 0,050 miligramov (mg) na kilogram telesne teže enkrat dnevno pod kožo (subkutano).

## Odrasli

### *Pomanjkanje ravnega hormona pri odraslih*

Injicirajte 0,15 - 0,30 miligramov (mg) enkrat dnevno pod kožo (subkutano). Če ste starejši ali imate prekomerno telesno težo, bo začetni odmerek morda manjši.

Po potrebi vam bo zdravnik postopno povečeval odmerek glede na potrebe, pri čemer bo upošteval klinični učinek in meritev ravni tako imenovanega "ravnega faktorja" v krvi (znanega kot IGF-1). Skupni dnevni odmerek ponavadi ne presega 1 mg. Koncentracije IGF-1 je treba redno meriti ter vzdrževati pod zgornjo mejo za vašo starost in spol.

Zdravnik vam bo vedno predpisal najmanjši učinkoviti odmerek.

### **Prilagoditev odmerjanja**

Pri starejših bolnikih bo morda potrebno zmanjšanje odmerka.

Odmerjanje somatotropina je treba zmanjšati v primeru dolgotrajnega otekanja (edema) ali hudega nenormalnega čutenja (parestezije), da bi se izognili pojavu redkega neželenega učinka, imenovanega sindrom karpalnega kanala (otrplost in bolečine v roki).

Po dolgotrajni uporabi bo morda treba odmerek zmanjšati, zlasti pri moških.

Pri sočasni uporabi drugih zdravil bo morda treba odmerek zdravila Valtropin ali drugega zdravila prilagoditi (glejte poglavje 2, "Uporaba drugih zdravil").

### **Uporaba**

Zdravilo Valtropin je namenjeno za subkutano uporabo po rekonstituciji. To pomeni, da se po rekonstituciji praška s priloženim vehiklom raztopina s kratko iglo injicira v maščobno tkivo tik pod kožo.

Če si zdravilo injicirate sami, vam bo zdravnik dal navodila za pripravo in injiciranje.

Zdravila Valtropin si ne injicirajte sami, če vam niso pojasnili, kako.

Natančna navodila za subkutano injiciranje so v tem navodilu za uporabo (glejte poglavje "Informacije za samoinjiciranje zdravila Valtropin" na koncu tega navodila).

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila Valtropin, kot bi smeli**

Če ste uporabili več zdravila Valtropin, kot vam je bilo priporočeno, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste uporabili preveč zdravila Valtropin, se lahko raven sladkorja v krvi najprej preveč zniža (hipoglikemija), nato pa preveč poviša (hiperglikemija). Če ste dalj časa uporabljali preveč zdravila Valtropin, lahko pride do povečane rasti ušes, nosu, ustnic, jezika in ličnic (akromegalije).

### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo Valtropin**

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Nadaljujte predpisano odmerjanje. Če imate kakršnekoli dvome, se posvetujte z zdravnikom.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo Valtropin**

Preden prekinete zdravljenje, se posvetujte z zdravnikom. Prekinitev ali prezgodnje prenehanje zdravljenja z zdravilom Valtropin lahko ogrozi uspešnost zdravljenja z ravnim hormonom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

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

Neželeni učinki zdravil so razvrščeni na naslednji način:

|                |                                                          |
|----------------|----------------------------------------------------------|
| zelo pogosti   | pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov                 |
| pogosti        | pojavijo se pri 1 do 10 od 100 bolnikov                  |
| občasni        | pojavijo se pri 1 do 10 od 1.000 bolnikov                |
| redki neželeni | pojavijo se pri 1 do 10 od 10.000 bolnikov               |
| zelo redki     | pojavijo se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov            |
| neznana        | pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov |

Po uporabi zdravila Valtropin boste morda opazili nekatere izmed naslednjih neželenih učinkov:

|              |                                                                                                                              |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zelo pogosti | glavobol pri odraslih                                                                                                        |
|              | nenormalni občutki na koži, kot so zbadanje, mravljinčenje in srbenje (parestezija) pri odraslih                             |
|              | bolečina v sklepih (artralgija) pri odraslih                                                                                 |
|              | oteklost tkiva zaradi kopičenja tekočine v tkivu (edem) pri odraslih                                                         |
| Pogosti      | nastajanje beljakovin, ki vežejo druge snovi (nastajanje protiteles)                                                         |
|              | premalo aktivna ščitnica (hipotiroidizem)                                                                                    |
|              | okvarjena sposobnost zmanjševanja ravni sladkorja (toleranca za glukozo)                                                     |
|              | blago zvišanje ravni sladkorja v krvi (blaga hiperglikemija) (1 % pri otrocih; 1 % - 10 % pri odraslih)                      |
|              | nenormalno povečanje mišičnega tonusa (hipertonija)                                                                          |
|              | nespečnost (insomnija) pri odraslih                                                                                          |
|              | zvišan krvni tlak (hipertenzija) pri odraslih                                                                                |
|              | zasoplost (dispneja) pri odraslih                                                                                            |
|              | začasna prekinitev dihanja med spanjem (apneja v spanju) pri odraslih                                                        |
|              | odrevenelost in ščemenje v prstih in dlani roke zaradi ukleščenega živca v zapestju (sindrom karpalnega kanala) pri odraslih |
|              | bolečina v sklepih (artralgija) pri otrocih                                                                                  |
|              | bolečina v mišicah (mialgija)                                                                                                |
|              | oteklost tkiva zaradi kopičenja tekočine v tkivu (edem) pri otrocih                                                          |
|              | reakcije na mestu injiciranja, oslabelost (astenija)                                                                         |
| Občasni      | povečana rast novega tkiva (rak, novotvorbe)                                                                                 |
|              | pomanjkanje eritrocitov (anemija)                                                                                            |
|              | pomanjkanje sladkorja v krvi (hipoglikemija),                                                                                |
|              | ravni fosfatov v krvi nad normalnimi (hiperfosfatemija)                                                                      |
|              | osebnostne motnje                                                                                                            |
|              | hitri nekontrolirani gibi očesa (nistagmus)                                                                                  |
|              | oteklost glave vidnega živca (edem papile)                                                                                   |
|              | dvojni vid (diplopija)                                                                                                       |
|              | omotica (vrtoglavica)                                                                                                        |
|              | hitrejši srčni utrip (tahikardija)                                                                                           |
|              | bruhanje                                                                                                                     |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina), vetrovi (flatulenca)                                                                                                                                                                                                                        |
|                    | siljenje na bruhanje (navzea)                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                    | zmanjšanje maščobnega tkiva (lipodistrofija), tanjšanje kože (atrofija kože), vnetje in luščenje kože (eksfoliativni dermatitis), oteklost, podobna kot pri piku žuželke (urtikarija), poraščenost moškega tipa pri ženskah (hirsutizem), odebelitev kožnega tkiva (hipertrofija kože) |
|                    | zmanjšanje mišične mase (atrofija mišic), bolečina v kosteh                                                                                                                                                                                                                            |
|                    | odrevenelost in ščemenje v prstih in dlani roke zaradi ukleščenega živca v zapestju (sindrom karpalnega kanala) pri otrocih                                                                                                                                                            |
|                    | uhajanje urina (urinska inkontinenca), kri v urinu (hematurija), pogostejše uriniranje od normalnega (poliurija, polakisurija), nenormalni urin                                                                                                                                        |
|                    | izločanje iz genitalij                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                    | povečanje moških prsnih žlez (ginekomastija) pri odraslih                                                                                                                                                                                                                              |
|                    | reakcije na mestu injiciranja kot je tanjšanje kožnega tkiva, obilno izločanje krvi iz žil, odebelitev                                                                                                                                                                                 |
|                    | oslabelost pri otrocih                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Redki              | sladkorna bolezen (diabetes mellitus)                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                    | bolezni živčevja zmanjšanje možganov in hrbtenjače (nevropatija), zvišanje tlaka v lobanji (zvišanje intrakranialnega tlaka)                                                                                                                                                           |
|                    | visok krvni tlak v lobanji (benigna intrakranialna hipertenzija)                                                                                                                                                                                                                       |
|                    | nenormalni občutki na koži, kot so zbadanje, mravljinčenje in srbenje (parestezija) pri otrocih                                                                                                                                                                                        |
|                    | zvišan krvni tlak (hipertenzija) pri otrocih                                                                                                                                                                                                                                           |
|                    | driska                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                    | nenormalni rezultati testov delovanja ledvic                                                                                                                                                                                                                                           |
| Zelo redki         | nespečnost (insomnija) pri otrocih                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                    | povečanje žleznega tkiva dojke pri moških (ginekomastija) pri otrocih                                                                                                                                                                                                                  |
| Neznana pogostnost | en primer akutne alergijske reakcije s srbenjem in oteklostjo, podobno piku žuželke in srbenju                                                                                                                                                                                         |
|                    | hudo zmanjšanje učinka insulina (rezistenca na insulin)                                                                                                                                                                                                                                |

Pri bolnikih s pomanjkanjem hormona, ki se je pojavilo v odrasli dobi, so poročali zgodaj v poteku zdravljenja s somatropinom o otekanju, bolečinah v mišicah in sklepih ter o obolenjih sklepov, vendar so bili ti učinki navadno prehodni.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

## 5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA Valtropin

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Valtropin ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in škatli poleg oznake Uporabno do/EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan v mesecu.

### Pogoji shranjevanja neodprtega zdravila

- Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.
- Nerekonstituirano zdravilo lahko pred uporabo za eno samo obdobje do štirih tednov shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C).

### Rok uporabnosti po rekonstituciji z vehiklom

- Po rekonstituciji s priloženim vehiklom lahko zdravilo shranjujete v hladilniku (2 °C - 8 °C) največ 21 dni.

### Rok uporabnosti po rekonstituciji z vodo za injekcije (NE vodo iz pipe)

- Po rekonstituciji z vodo za injekcije je treba zdravilo uporabiti takoj in kot vialo za enkratno uporabo.

Ne uporabljajte zdravila Valtropin, če opazite, da sta vehikel ali rekonstituirana raztopina motna ali obarvana ali če vsebuje delce.

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

## 6. DODATNE INFORMACIJE

### Kaj vsebuje zdravilo Valtropin

#### Prašek:

- Zdravilna učinkovina je somatropin. Ena viala praška vsebuje 5 mg somatropina (kar ustreza 15 i.e.). Po rekonstituciji z 1,5 ml vehikla, 1 ml vsebuje 3,33 mg somatropina (kar ustreza 10 i.e.).

Pomožne snovi so glicin, manitol, brezvodni natrijev dihidrogen fosfat, brezvodni natrijev hidrogenfosfat ter natrijev hidroksid in klorovodikova kislina za uravnavanje pH (kislosti).

#### Vehikel:

- Napolnjena injekcijska brizga vsebuje vodo za injekcije in metakrezol (glejte poglavje 2, "Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Valtropin").

### Izgled zdravila Valtropin in vsebina pakiranja

Valtropin je na voljo v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje.

Eno pakiranje vsebuje:

- 5 mg belega do skoraj belega praška v stekleni viali, zaprti z gumijastim zamaškom in zaporko
- 1,5 ml vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi, zaprti z zaporko, za rekonstitucijo v obliki bistre raztopine.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Nemčija

Tel: +49 (0) 7121 948 7756  
Faks: +49 (0) 7121 346 255

**Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.**

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

## INFORMACIJE ZA SAMOINJICIRANJE ZDRAVILA Valtropin

**Pred uporabo zdravila Valtropin podrobno preberite naslednja navodila.**

### Uvod

V nadaljevanju so navodila za samoinjiciranje zdravila Valtropin. Pozorno preberite navodila in jih dosledno upoštevajte. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta razložila, kako si sami injicirate zdravilo Valtropin. Zdravila si ne poskusite injicirati, če niste prepričani, da razumete postopek in zahteve za injiciranje.

### Splošne opombe

Za bolnike, ki imajo znano alergijo na metakrezol, se zdravilo Valtropin ne sme rekonstituirati s priloženim vehiklom (glejte poglavje 2, "Ne uporabljajte zdravila Valtropin"). Če se pojavi alergija na priloženi vehikel, je treba vialo rekonstituirati z vodo za injekcije: napolnite brizgo z 1,5 ml vode za injekcije in upoštevajte enaka navodila kot za napolnjeno injekcijsko brizgo (glejte poglavje 5, "Shranjevanje zdravila Valtropin"). Ne uporabljajte vode iz pipe.

Pred začetkom zberite vse potrebne predmete. Ti so:

#### Priloženi v pakiranju:

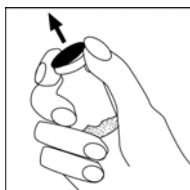
- viala zdravila Valtropin s praškom za raztopino za injiciranje
- napolnjena injekcijska brizga z 1,5 ml vehikla za raztopino za injiciranje

#### NI priloženo v pakiranju:

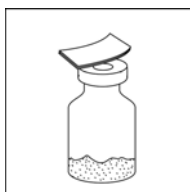
- sterilna brizga in igle za injiciranje
- alkoholne krpice
- suha gaza ali bombažne blazinice
- samolepilni obliž
- škatla za odstranjevanje brizg in igel.

### Priprava raztopine

1. Pred pripravo zdravila si roke temeljito umijte z vodo in milom.
2. Vzemite škatlico z zdravilom Valtropin iz hladilnika ter iz nje vzemite **vialo s praškom** in **napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom**. Preverite rok uporabnosti zdravila.
3. Z viale s praškom odstranite zaščitno plastično zaporko.

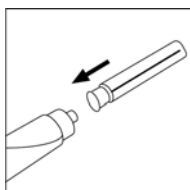


4. Z alkoholno blazinico očistite gumijasti zamašek na vrhu viala s praškom. Očiščenega vrha viala se ne dotikajte.

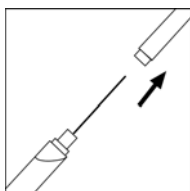


*Viala s praškom zdravila*

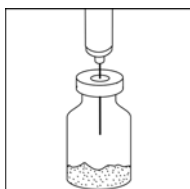
5. Vzemite priloženo napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom. Odstranite gumijasto zaporko in iglo trdno namestite na brizgo. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta povedala, katero velikost igle morate uporabiti.



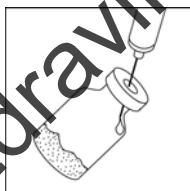
6. Odstranite zaščitni pokrov igle tako, da se igle ne dotaknete.



7. Iglo počasi vstavite skozi sredino gumijastega zamaška viala.

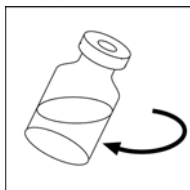


8. Ves vehikel (1,5 ml) počasi injicirajte v vialo s praškom. Curek tekočine usmerite proti steni viala. **NE** usmerite ga proti belem prašku na dnu viala.



Preden odstranite brizgo iz viala, povlecite enako količino zraka (1,5 ml), kot ste vbrizgali vehikla, da zmanjšate tlak v viali. Izvlecite brizgo in pokrijte iglo z zaščitnim pokrovom.

9. Vialo **NEŽNO** zavrtite in raztopite vsebino. **NE PRETRESAJTE.**



*Topljenje zdravila*

10. Nastala raztopina mora biti bistra in brez delcev.  
11. Na vialo zapišite datum priprave raztopine.

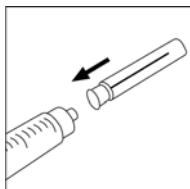
### Priprava injekcije

12. Z alkoholno blazinico znova očistite gumijasti zamašek na vrhu vial. Očiščenega vrha vial se ne dotikajte.

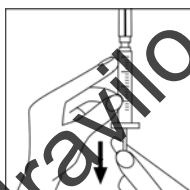


*Viala z raztopino zdravila*

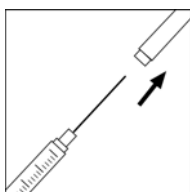
13. Vzemite injekcijsko brizgo in iglo, ki ste ju dobili v lekarni ali bolnišnici, ter izvlecite raztopino zdravila. Vzemite injekcijsko brizgo iz sterilne ovojnine in nanjo namestite iglo.



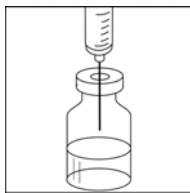
14. Povlecite bat in napolnite brizgo z zrakom do oznake, ki predstavlja odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.



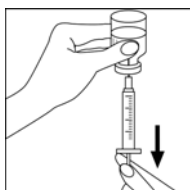
15. Odstranite zaščitni pokrov igle tako, da se igle ne dotaknete.



16. Iglo počasi vstavite skozi sredino gumijastega zamaška viala.

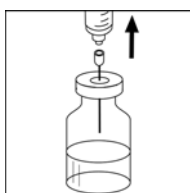


17. Nežno potisnite bat in iztisnite zrak iz brizge v vialo.  
18. Vialo obrnite navzgor. Igla naj bo še vedno v viali. Vialo primite v eno roko. Držite brizgo tako, da je igla v viali obrnjena navzgor. Konica igle mora biti v raztopini. Z drugo roko počasi in enakomerno povlecite bat ter izvlecite ustrežni odmerek v brizgo. Pri tem pazite, da je konica igle ves čas v raztopini.

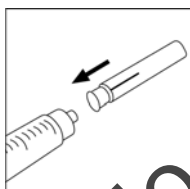


*Odmerjanje ustrezne prostornine zdravila s pomočjo oznak na brizgi*

19. Brizgo odstranite, pri tem pa pustite iglo v viali. Pazite, da se ne dotaknete vrha brizge. Izvlecite iglo, jo pokrijte z zaščitnim pokrovom in zavržite v zaprto posodo. Za odstranjevanje viala glejte 32. korak "Injiciranje raztopine".

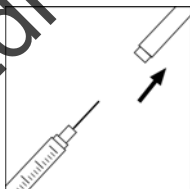


20. Vzemite drugo iglo (ustrezno za subkutano injiciranje) in jo trdno pritrdite na vrh brizge.

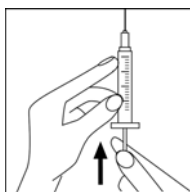


*Nameščanje nove igle na brizgo z zdravilom*

21. Odstranite zaščitni pokrov igle in se prepričajte, da v brizgi ni zračnih mehurčkov.



22. Če vidite mehurčke, povlecite bat malo nazaj in potrkajte po brizgi – pri tem naj bo igla obrnjena navzgor –, dokler mehurčki ne izginejo. Bat počasi potisnite nazaj do ustreznega odmerka.



23. Iglo pokrijte z zaščitnim pokrovom in brizgo z iglo postavite na ravno površino.

### Injiciranje raztopine

24. Raztopina mora biti na sobni temperaturi. Če je raztopina hladna, pogrejte brizgo med dlani.
25. Raztopino pred injiciranjem preglejte: če je obarvana ali če v tekočini vidite trdne delce, raztopine **NE SMETE** injicirati.
26. Izberite mesto injiciranja po navodilih zdravnika. Zelo pomembno je, da **mesto injiciranja zamenjate** vsakič, ko uporabite zdravilo.
27. Mesto injiciranja očistite z alkoholno blazinico in počakajte, da se posuši.
28. Prepričajte se, da je v brizgi ustrezen odmerek raztopine zdravila Valtropin. Brizgo primite v roko, kot bi držali svinčnik.
29. Med palcem in kazalcem stisnite veliko kožno gubo. Iglo s hitrim, odločnim gibom vstavite v stisnjeno kožo pod kotom 45° do 90°. To boli manj, kot če iglo vstavite počasi.
30. Počasi (nekaj sekund) injicirajte raztopino tako, da nežno pritiskate bat, dokler se brizga ne izprazni.
31. Iglo hitro izvlecite in na mesto injiciranja nekaj sekund pritiskajte s suho gazo ali bombažno blazinico. Če mesto injiciranja krvavi, ga pokrijte s samolepilnim obližem.
32. Uporabljeno brizgo zavržite v zaprto posodo. **Vialo dajte nazaj v hladilnik.** Kadar je prazna, tudi njo zavržite. Rok uporabnosti po rekonstituciji je naveden v poglavju 5, "Shranjevanje zdravila Valtropin".
- Če ste prašek rekonstituirali z vodo za injekcije, potem je viala samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino zavržite.