

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Omnitrope[®], 10 mg/1,5 mL, rastvor za injekciju u ulošku

Omnitrope[®], 15 mg/1,5 mL, rastvor za injekciju u ulošku

INN:somatropin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Omnitrope, 10 mg/1,5 mL, rastvor za injekciju u ulošku

Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 6,7 mg somatropina* (što odgovara 20 IU /mL).

Jedan uložak sadrži 1,5 mL rastvora za injekciju što odgovara 10 mg somatropina* (30 IU)

Omnitrope, 15 mg/1,5 mL, rastvor za injekciju u ulošku

Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 10 mg somatropina* (što odgovara 30 IU

/mL). Jedan uložak sadrži 1,5 mL što odgovara 15 mg somatropina* (45 IU)

*proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNK u bakteriji *Escherichia coli*

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Farmaceutski oblik: rastvor za injekciju u ulošku.

Izgled: bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odojčad, deca i adolescenti

- Poremećaj rasta usled nedovoljne sekrecije hormona rasta (engl. *growth hormone*, GH)
- Poremećaj rasta usled Turnerovog sindroma
- Poremećaj rasta usled hronične insuficijencije bubrega
- Poremećaj rasta (trenutna visina (engl. *standard deviation score*, SDS) <-2,5 i visina u odnosu na roditelje SDS<-1, SDS- skor standardne devijacije) kod niske dece/adolescenata koja su rođena mala za gestacijski uzrast (engl. *small for gestational age*, SGA), sa telesnom masom na rođenju i/ili dužinom ispod -2 standardne devijacije (SD), koja nisu uspela da nadoknade zaostajanje u rastu (brzina rasta (engl. *height velocity*, HV) SDS<0 tokom poslednje godine) do 4. godine života ili kasnije.
- *Prader-Willi* sindrom (PWS), za poboljšanje rasta i telesne konstitucije. Dijagnoza PWS mora biti potvrđena odgovarajućim genetskim testiranjem.

Odrasli

- Supstituciona terapija kod odraslih sa izraženom deficijencijom hormona rasta.
- Početak bolesti u odraslom uzrastu: pacijenti sa teškom deficijencijom hormona rasta povezanom sa deficijencijom drugih hormona (usled poznate hipotalamusne ili hipofizne patologije) i nedostatkom najmanje jednog hormona hipofize koji nije prolaktin.

Ovi pacijenti treba da se podvrgnu odgovarajućem dinamičkom ispitivanju u cilju potvrđivanja ili isključivanja dijagnoze nedostatka hormona rasta.

- Početak bolesti u detinjstvu: pacijenti sa deficijencijom hormona rasta u toku detinjstva (usled kongenitalnih, genetskih, stečenih ili idiopatskih uzroka).

Kod pacijenata sa deficijencijom hormona rasta koja je nastupila u detinjstvu, treba ponovo proceniti kapacitet za sekreciju hormona rasta nakon završetka longitudinalnog rasta. Kod pacijenata sa velikom verovatnoćom trajne deficijencije hormona rasta, tj. kongenitalnim uzrokom ili deficijencijom hormona rasta koja je posledica hipotalamusno-hipofiznog oboljenja ili moždanog infarkta, faktor rasta sličan insulinu (IGF-1) unutar skora standardne devijacije trenutne visine ($SDS < -2$) nakon najmanje 4 nedelje bez terapije hormonom rasta, treba smatrati dovoljnim dokazom teške deficijencije hormona rasta.

Kod svih ostalih pacijenata potrebno je odrediti koncentraciju IGF-1 i sprovesti jedan test stimulacije hormona rasta.

4.2. Doziranje i način primene

Postavljanje dijagnoze, te započinjanje i praćenje terapije somatotropinom treba da sprovedu lekari sa odgovarajućom kvalifikacijom i iskustvom u dijagnostici i terapiji pacijenata sa poremećajem rasta.

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Doziranje i raspored primene leka moraju se odrediti pojedinačno za svakog pacijenta.

Poremećaj rasta usled nedovoljne sekrecije hormona rasta kod pedijatrijskih pacijenata

Generalno, preporučuje se doza od 0,025-0,035 mg/kg telesne mase dnevno ili 0,7-1,0 mg/površine tela dnevno. Primenjivane su čak i veće doze.

Kada deficijencija hormona rasta nastala u detinjstvu nastavi da traje do adolescencije, lečenje treba nastaviti do postizanja potpunog telesnog razvoja (npr. telesna konstitucija, koštana masa). U cilju praćenja, jedan od terapijskih ciljeva tokom prelaznog perioda je postizanje normalne maksimalne koštane mase definisane kao $Tskor > -1$ (standardizovano prema prosečnoj maksimalnoj koštanoj masi kod odraslih merenoj dvostrukom apsorpciometrijom X-zraka, uzimajući u obzir pol i etničku pripadnost). Za smernice o doziranju, videti odeljak u nastavku, koji se odnosi na odrasle pacijente.

Prader-Willi sindrom, za poboljšanje rasta i telesne konstitucije kod pedijatrijskih pacijenata

Generalno, preporučuje se doza od 0,035 mg/kg telesne mase dnevno ili 1,0 mg/m² površine tela dnevno. Ne sme se premašiti dnevna doza od 2,7 mg. Terapiju ne treba primenjivati kod pedijatrijskih pacijenata čija je brzina rasta manja od 1 cm za godinu dana i ako se kod ovih pacijenata bliži zatvaranje epifiza.

Poremećaj rasta kod Turnerovog sindroma

Preporučuje se doza od 0,045-0,050 mg/kg telesne mase dnevno ili 1,4 mg/m² površine tela dnevno.

Poremećaj rasta usled hronične insuficijencije bubrega

Preporučuje se doza od 1,4 mg/m² površine tela na dan (0,045-0,050 mg/kg telesne mase na dan). Ako je brzina rasta suviše mala mogu biti potrebne i veće doze. Nakon 6 meseci terapije može biti potrebna korekcija doze (videti odeljak 4.4).

Poremećaj rasta kod niske dece/adolescenata koja su rođena mala za gestacijsko doba (SGA)

Obično se preporučuje doza od 0,035 mg/kg telesne mase dnevno (1,0 mg/m² površine tela dnevno) do postizanja konačne visine (videti odeljak 5.1). Terapiju treba prekinuti nakon prve godine terapije ako je brzina rasta $SDS < +1$. Terapiju treba prekinuti ako je brzina rasta < 2 cm/godina i ako je, što je potrebno potvrditi, koštana starost > 14 godina (devojčice) ili > 16 godina (dečaci), što odgovara zatvaranju epifiza.

Preporuke za doziranje kod pedijatrijskih pacijenata

Indikacija	mg/kg telesne mase	mg/m ² površine tela
------------	--------------------	---------------------------------

	dnevno	dnevno
Deficijencija hormona rasta	0,025-0,035	0,7-1,0
<i>Prader-Willi</i> sindrom	0,035	1,0
Tarnerov sindrom	0,045-0,050	1,4
Hronična insuficijencija bubrega	0,045-0,050	1,4
Deca/adolescenti rođeni sa malom telesnom masom u odnosu na gestacionu dob (SGA)	0,035	1,0

Nedostatak hormona rasta kod odraslih pacijenata

Kod pacijenata koji nastavljaju sa terapijom hormonom rasta nakon detinjstva u kome je nastala deficijencija hormona rasta, preporučena doza za ponovni početak terapije iznosi 0,2 – 0,5 mg na dan. Dozu treba postepeno povećavati ili smanjivati u zavisnosti od individualnih potreba pacijenta, procenjenih na osnovu koncentracije IGF-1.

Kod odraslih pacijenata sa deficijencijom hormona nastalom u odraslom uzrastu, terapiju treba započeti malim dozom od 0,15-0,3 mg/dan. Dozu treba postepeno povećavati u zavisnosti od individualnih potreba pacijenta, procenjenih na osnovu koncentracije IGF-1.

U oba slučaja, cilj terapije je da se postigne koncentracija insulinu sličnog faktora rasta (engl. *Insulin Growth Factor 1*, IGF-1) unutar 2SSD od srednje vrednosti korigovane za uzrast. Pacijentima sa normalnom koncentracijom IGF-1 na početku terapije treba davati hormon rasta sve dok koncentracija IGF-1 ne dostigne gornju granicu normalnih vrednosti, ne prelazeći 2 SSD. Klinički odgovor i neželjena dejstva takođe se mogu koristiti kao smernice za titriranje doze. Doza održavanja retko prelazi 1,0 mg dnevno. Kod žena mogu biti potrebne veće doze nego kod muškaraca, pri čemu muškarci pokazuju povećanje osetljivosti na IGF-1 tokom vremena. Ovo znači da postoji rizik od nedovoljnog doziranja kod žena, posebno koje su na supstitucionoj terapiji oralnim estrogenima, kao i od prekomernog doziranja kod muškaraca. Primenjivost veličine doze hormona rasta mora kontrolisati na svakih 6 meseci. Budući da se starenjem smanjuje Kako se fiziološko stvaranje hormona rasta, potrebna doza se može smanjiti.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Kod pacijenata starijih od 60 godina, terapiju treba započeti dozom od 0,1-0,2 mg/dan i polako je povećavati, u zavisnosti od individualnih potreba pacijenta. Potrebno je primenjivati najmanju efektivnu dozu. Doza održavanja kod ovih pacijenata retko prelazi 0,5 mg/dan.

Način primene

Injekciju treba primeniti supkutano. Menjati mesto primene leka radi sprečavanja lipoatrofije.

Za uputstvo o upotrebi i rukovanju, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na somatropin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Somatropin se ne sme primenjivati ako postoji bilo kakav dokaz tumorske aktivnosti. Intrakranijalni tumori moraju biti neaktivni, a antitumorska terapija mora biti završena pre započinjanja terapije hormonom rasta. Ukoliko postoji dokaz o rastu tumora, terapiju treba prekinuti. Somatropin se ne sme primenjivati za stimulisanje rasta kod dece sa zatvorenim epifizama.

Pacijenti sa akutnim teškim oboljenjima praćenim komplikacijama posle operacije na otvorenom srcu, abdominalnih operacija, politraumatskih povreda, akutne respiratorne insuficijencije ili sličnih stanja ne smeju se lečiti somatropinom (za pacijente koji podležu supstitucionoj terapiji, videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Maksimalna preporučena dnevna doza se ne sme prekoračiti, videti odeljak 4.2).

Sledljivost

U cilju poboljšanja sledljivosti bioloških lekova, ime i broj serije primenjenog leka treba jasno zabeležiti.

Hipoadrenalizam

Uvođenje terapije somatropinom može rezultirati inhibicijom 11betaHSD-1 i smanjenim koncentracijama kortizola u serumu. Kod pacijenata lečenih somatropinom može se otkriti prethodno nedijagnostifikovani centralni (sekundarni) hipoadrenalizam, tako da može biti potrebna supstitucionna terapija glukokortikoidima. Pored toga, pacijentima koji se leče supstitucionom terapijom glukokortikoidima zbog prethodno dijagnostifikovanog hipoadrenalizma može biti potrebno povećanje doze održavanja ili doze u stresnim situacijama nakon što započnu lečenje somatropinom (videti odeljak 4.5).

Primena sa oralnom terapijom estrogenima

Ako žena koja prima somatropin započne oralnu terapiju estrogenima, možda će biti potrebno da se poveća doza somatropina kako bi se koncentracija IGF-1 u serumu održala u rasponu koji je u skladu sa godinama života. I obrnuto, ako žena koja prima somatropin prekine oralnu terapiju estrogenima, možda će biti potrebno smanjenje doze somatropina kako bi se izbegao višak hormona rasta i/ili nastanak neželjenih dejstava (videti odeljak 4.5).

Osetljivost na insulin

Somatropin može smanjiti osetljivost na insulin. Kod pacijenata sa dijabetesom (*diabetes mellitus*), nakon uvođenja somatropina može biti potrebno prilagođavanje doze insulina. Tokom terapije somatropinom, potrebno je pažljivo pratiti pacijente sa dijabetesom, intolerancijom na glukozu ili dodatnim faktorima rizika za razvoj dijabetesa.

Funkcija štitaste žlezde

Hormon rasta povećava ekstratiroidnu konverziju T4 u T3, koja može dovesti do smanjenja koncentracije T4 i povećanja koncentracije T3 u serumu. Dok su periferne vrednosti tireoidnih hormona ostale u granicama referentnog raspona kod zdravih ispitanika, kod ispitanika sa supkliničim hipotireoidizmom teoretski se može razviti hipotireoidizam. Zbog toga je neophodno pratiti funkciju štitaste žlezde kod svih pacijenata. Kod pacijenata sa hipopituitarizmom koji uzimaju standardnu supstitucionu terapiju, mogući uticaj lečenja hormonom rasta na funkciju štitaste žlezde mora se posebno pažljivo pratiti.

Neoplazma

Kod nedostatka hormona rasta, nastale usled lečenja maligne bolesti, preporučuje se praćenje znakova relapsa maligne bolesti. Ukoliko su pacijenti imali tumor u detinjstvu, a koje su lečene somatropinom, primećen je povećan rizik od pojave drugog novog tumora, nakon prvog tumora. Najčešći među tim drugim tumorima bili su intrakranijalni tumori, posebno meningeomi kod pacijenata koji su imali radijacionu terapiju glave zbog prvog tumora.

Skliznuće glave butne kosti

Kod pacijenata sa endokrinim poremećajima, uključujući nedostatak hormona rasta, pojava epifiziolize u predelu kuka češća je nego u opštoj populaciji. Pacijente koji tokom terapije somatropinom hramlju, potrebno je klinički pregledati.

Benigna intrakranijalna hipertenzija

U slučaju teških ili učestalih glavobolja, problema sa vidom, mučnine i/ili povraćanja, preporučuje se pregled očnog dna zbog mogućeg edema papile. Ako se utvrdi postojanje edema papile, treba uzeti u obzir dijagnozu benigne intrakranijalne hipertenzije i, prekid dalje terapije hormonom rasta, ukoliko je potrebno. Trenutno nema dovoljno dokaza da bi se mogli dati konkretni saveti o nastavljanju terapije hormonom rasta kod pacijenata sa izlečenom intrakranijalnom hipertenzijom. Ako se ponovo započne terapija hormonom rasta neophodno je pažljivo praćenje stanja pacijenta radi ranog uočavanja simptoma intrakranijalne hipertenzije.

Leukemija

Leukemija je primećena kod malog broja pacijenata sa nedostatkom hormona rasta, od kojih su neki bili lečeni somatropinom. Međutim, nema dokaza da je incidencija leukemije veća kod pacijenata koji primaju hormon rasta, a koji već nemaju neki faktor rizika.

Antitela

Kod malog procenta pacijenata mogu se razviti antitela na lek Omnitrope. Lek Omnitrope doveo je do stvaranja antitela kod približno 1% pacijenata. Ova antitela imaju malu sposobnost vezivanja, pa nemaju uticaja na brzinu rasta. Ispitivanje na prisustvo antitela na somatropin, treba sprovedi kod svih pacijenata sa neobjašnjivim izostankom odgovora na lek.

Pankreatitis

Iako je redak, pankreatitis treba uzeti u obzir kod pacijenata lečenih somatropinom kod kojih se pojavi abdominalni bol, pogotovu ako se radi o deci.

Skolioza

Poznato je da je skolioza češća kod nekih grupa pacijenata lečenih somatropinom. Pored toga, brz rast kod svakog deteta može izazvati progresiju skolioze. Nije dokazano da somatropin povećava učestalost ili težinu skolioze. Tokom lečenja treba pratiti pojavu znakova skolioze.

Akutna kritična bolest

U dve placebo-kontrolisane studije su proučavana dejstva somatropina na oporavak koje su uključivale 522 kritično bolesna odrasla pacijenta sa komplikacijama nakon operacije na otvorenom srcu, abdominalne operacije, višestruke traume ili akutne respiratorne insuficijencije. Smrtnost je bila veća kod pacijenata lečenih sa 5,3 ili 8 mg somatropina dnevno, nego kod pacijenata koji su primali placebo, 42% naspram 19%. Na osnovu ovih informacija, ovakvi pacijenti ne smeju se lečiti somatropinom. Pošto nema dostupnih informacija o bezbednosti supstitucione terapije hormonom rasta kod pacijenata u akutnom kritičnom stanju, potrebno je proceniti koristi od produženja ove terapije u takvoj situaciji, u odnosu na moguće rizike koje to produženje uključuje.

Kod svih pacijenata kod kojih se razvije druga ili slična akutna kritična bolest, mora se proceniti moguća korist od daljeg lečenja somatropinom u odnosu na moguće rizike koje to produženje uključuje.

Stariji pacijenti

Iskustvo kod pacijenata starijih od 80 godina je ograničeno. Stariji pacijenti mogu biti osetljiviji na delovanje leka Omnitrope, a pored toga i skloniji razvoju neželjenih reakcija.

Prader-Willi sindrom (PWS)

Kod pacijenata sa PWS, terapiju treba uvek kombinovati sa dijetom sa niskokaloričnom dijetom.

Zabeleženi su slučajevi sa smrtnim ishodom povezanim sa primenom hormona rasta kod pedijatrijskih pacijenata sa PWS koji su imali jedan ili više od sledećih faktora rizika: izražena gojaznost (pacijenti kod kojih je odnos telesne mase/visine veći od 200%), anamnestički podaci o respiratornim poremećajima ili

apneji u toku spavanja, ili pak neidentifikovanoj respiratornoj infekciji. Rizik kod pacijenata koji imaju PWS i jedan ili više od navedenih faktora rizika, može biti povećan.

Pre započinjanja terapije somatropinom, kod pacijenata sa PWS treba proveriti da li postoji opstrukcija gornjih disajnih puteva, apnea u snu ili respiratorna infekcija.

Ukoliko se u toku ispitivanja opstrukcije gornjih disajnih puteva utvrdi postojanje patoloških znakova, pre početka terapije hormonom rasta dete treba uputiti kod specijaliste za uho, grlo i nos u cilju lečenja respiratornog poremećaja.

Apneju u toku spavanja treba ispitati pre početka terapije hormonom rasta koristeći standardne metode, kao što su polisomnografija ili oksimetrija u toku noći, uz monitoring u slučaju suspektne apneje u toku spavanja.

Ako se tokom terapije somatropinom kod pacijenata jave znaci opstrukcije gornjih disajnih puteva (uključujući i pojavu hrkanja ili pojačanje hrkanja), ovu terapiju treba prekinuti i obaviti novi otorinolaringološki pregled.

Kod svih pacijenata sa PWS mora se proveriti postojanje apnee u snu i ako se sumnja na ovo stanje, potrebno je takve pacijente nadzirati. Kod pacijenata se moraju pratiti i eventualni znaci respiratornih infekcija, koja se mora što pre dijagnostikovati i potom agresivno lečiti.

Kod svih pacijenata sa *Prader-Willi sindromom* takođe treba sprovoditi redovnu kontrolu telesne mase pre i u toku lečenja hormonom rasta.

Iskustva sa produženom terapijom odraslih i pacijenata sa PWS su ograničena.

Deca rođena sa malom telesnom masom u odnosu na gestacionu dob

Kod dece/adolescenata niskog rasta, rođene sa malom telesnom masom u odnosu na gestacionu dob (engl. *small for gestational age* - SGA), pre započinjanja terapije somatropinom potrebno je isključiti druge medicinske razloge (ili terapije) koji mogu da objasne poremećaj rasta.

Kod dece rođene sa malom telesnom masom u odnosu na gestacionu dob, preporučuje se merenje koncentracije insulina i glukoze u krvi natašte, pre započinjanja terapije i potom jednom godišnje. Kod pacijenata sa povećanim rizikom za razvoj dijabetesa melitusa (npr. usled porodične anamneze dijabetesa, gojaznosti, teška rezistencija prema insulinu ili *akantoze-acanthosis nigricans*) potrebno je uraditi oralni test tolerancije glukoze (OGTT). Ako rezultati pokažu manifestni dijabetes, hormon rasta ne treba da se primenjuje.

Kod dece rođene sa malom telesnom masom u odnosu na gestacioni period (SGA) preporučuje se merenje koncentracije IGF-I pre započinjanja terapije i potom dva puta godišnje. Ako pri ponovljenim merenjima koncentracije IGF-I prelazi +2 SD u odnosu na referentne vrednosti definisane za starosnu dob i prisustvo puberteta, treba razmotriti odnos IGF-I/IGFBP-3 (engl. insulin-like growth factor binding protein 3) u cilju prilagođavanja doze.

Ograničeno je iskustvo o započinjanju terapije neposredno pre početka puberteta kod dece rođene sa malom telesnom masom u odnosu na gestacionu dob (SGA). Zbog toga se ne preporučuje započinjanje terapije neposredno pre početka puberteta. Iskustva kod pacijenata sa *Silver-Russell* – ovim sindromom su ograničena.

Nešto od postignutog povećanja telesne visine pri terapiji hormonom rasta niske dece rođene sa malom telesnom masom u odnosu na gestacionu dob (SGA), može biti izgubljeno ukoliko se terapija obustavi pre dostizanja konačne telesne visine.

Hronična insuficijencija bubrega

Pre početka primene leka u hroničnoj insuficijenciji bubrega, funkcija bubrega treba da bude manja od 50% u odnosu na normalnu. U cilju potvrde postojanja poremećaja rasta, dinamiku rasta treba kontrolisati u toku jedne godine pre početka terapije. Tokom ovog perioda treba uspostaviti režim konzervativnog lečenja insuficijencije bubrega (koja uključuje kontrolu acidoze, hiperparatireoidizma i nutritivnog statusa) i održavati ga tokom terapije hormonom rasta.

U slučaju transplantacije bubrega terapiju treba prekinuti.

Za sada, nisu dostupni podaci o konačnoj visini kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega koji su lečeni lekom Omnitrope.

Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po ml, što je suštinski „bez natrijuma“

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena upotreba glukokortikoidima inhibira delovanje leka Omnitrope na podsticanje rasta. Neophodno je pažljivo prilagoditi terapiju glukokortikoidima kod pacijenata sa nedostatkom ACTH, kako bi se izbegao svaki inhibicioni uticaj na hormon rasta.

Hormon rasta smanjuje pretvaranje kortizona u kortizol i može otkriti prethodno neotkriven centralni hipoadrenalizam ili učiniti neefikasnim male doze supstitucije glukokortikoida (videti odeljak 4.4).

Kod žena na supstitucionoj oralnoj terapiji estrogenima možda će biti potrebna veća doza hormona rasta kako bi se postigao cilj lečenja (videti odeljak 4.4).

Podaci jedne studije interakcije sprovedene na odraslim pacijentima sa nedostatkom hormona rasta sugerišu da primena somatropina može povećati klirens onih jedinjenja za koje se zna da se metabolišu pomoću izoenzima citohrom P450. Može doći do značajnog povećanja klirensa jedinjenja metabolisanih putem citohroma P450 3A4 (kao što su polni hormoni, kortikosteroidi, antikonvulzivi i ciklosporin), što dovodi do male koncentracije ovih jedinjenja u plazmi. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat. Takođe, videti i podatke koji se odnose na dijabetes melitus i poremećaje tireoideje u odeljku 4.4 i podatke koji se odnose na oralnu supstitucionu terapiju estrogenom u odeljku 4.2.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni somatropinu kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su nedovoljna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (videti odeljak 5.3). Ne preporučuje se primena somatropina tokom trudnoće, niti kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nisu sprovedene kliničke studije sa somatropinom kod žena koje doje. Nije poznato da li se somatropin izlučuje u majčino mleko, ali je resorpcija intaktnih proteina iz gastrointestinalnog trakta odojčeta izuzetno mala. Zbog toga treba biti oprezan ukoliko se lek Omnitrope primenjuje kod dojilja.

Plodnost

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka Omnitrope na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Omnitrope nema uticaj ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Kod pacijenata sa nedostatkom hormona rasta prisutan je deficit ekstracelularnog volumena. Ovaj deficit se veoma brzo koriguje, nakon početka terapije somatropinom. Kod odraslih pacijenata veoma česte su neželjene reakcije povezane sa zadržavanjem tečnosti, kao što su periferni edem, , artralgiya, česte su mišićino-koštana ukočenost, -mialgiya i parestezije.

Ove neželjene reakcije su blage do umerene, javljaju se tokom prvih nekoliko meseci terapije i povlače se spontano ili nakon smanjenja doze.

Incidencija ovih neželjenih reakcija povezana je sa primenjenom dozom, starošću pacijenta i verovatno je obrnuto proporcionalna uzrastu pacijenata u vreme pojave nedostatka hormona rasta.

Lek Omnitrope dovodi do stvaranja antitela kod približno 1% pacijenata. Sposobnost vezivanja ovih antitela bila je mala i njihovo stvaranje nije bilo povezano sa bilo kakvim kliničkim promenama kod pacijenata (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 1 prikazuju neželjene reakcije koje su navedene na osnovu klasifikacije prema sistemima organa i učestalosti prema sledećoj konvenciji: veoma često (>1/10), često (>1/100 do <1/10) , povremeno (>1/1000 do <1/100) , retko (>1/10000 do <1/1000), veoma retko (<1/10000), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Tabela 1.

Klasa sistema organa	Učestalost
Neoplazme-benigne, maligne neodređene, (uključujući ciste i polipe)	– i Povremeno: Leukemija ^{†1} Nepoznato: Leukemija ^{†2,3,4,5}
Endokrini poremećaji	Nepoznato: Hipotireoza **
Poremećaji metabolizma i ishrane	Nepoznato: Dijabetes melitus tip 2

Poremećaji nervnog sistema	Često: Parestezija* Benigna intrakranijalna hipertenzija ⁵ , Sindrom karpalnog tunela ⁶ Nepoznato: Benigna intrakranijalna hipertenzija ^{1,2,3,4,6} Nepoznato: glavobolja**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: Osip**, Urtikarija** Povremeno: Pruritus**
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često: Artralgija* Često: Mijalgija*, Mišićno-koštana ukočenost*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno: Ginekomastija**
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često: Reakcije na mestu primene injekcije [§] , Periferni edem*, Nepoznato: Edem lica*
Ispitivanja	Nepoznato: Smanjena koncentracija kortizola u krvi [‡]

¹ Klinička ispitivanja kod dece sa GHD

² Klinička ispitivanja kod dece sa Turnerovim sindromom

³ Klinička ispitivanja kod dece sa hroničnom insuficijencijom bubrega

⁴ Klinička ispitivanja kod dece sa SGA

⁵ Klinička ispitivanja u PVS

⁶ Klinička ispitivanja kod odraslih sa GHD

*Uopšteno govoreći, ova neželjena dejstva su blaga do umerena, javljaju se tokom prvog meseca lečenja i nestaju spontano ili nakon smanjenja doze. Učestalost ovih neželjenih dejstava je povezana sa primenjenom dozom, uzrastom pacijenata, a možda i obrnuto povezana sa uzrastom pacijenata na početku nedostatka hormona rasta.

**Neželjena reakcija na lek (engl. *Adverse drug reaction*, ADR) utvrđene nakon stavljanja leka u promet.

§ Prijavljene su prolazne reakcije na mestu injekcije kod dece.

‡ Klinički značaj nije poznat.

† Prijavljen kod dece sa nedostatkom hormona rasta lečenih somatropinom, ali izgleda da je incidenca slična onoj kod dece bez nedostatka hormona rasta.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Smanjena koncentracija kortizola u krvi

Zabeleženo je da somatropin smanjuje koncentraciju kortizola u serumu, verovatno zbog uticaja na transportne proteine ili usled povećanja hepatičkog klirensa. Klinički značaj ovih nalaza može biti ograničen. Ipak, pre uvođenja terapije potrebna je optimizacija supstitucione terapije kortikosteroidima.

Prader-Willi-jev sindrom

U postmarketinškom periodu, prijavljeni su retki slučajevi iznenadne smrti pacijenata sa *Prader-Willi*-jevim sindromom lečenih somatropinom, iako uzročno-posledična povezanost nije dokazana.

Leukemija

Kod dece sa deficitom hormona rasta koja su lečena somatropinom, zabeleženi su (retko ili veoma retko) slučajevi leukemije i uključeni su u postmarketinško iskustvo. Međutim, nama dokaza o povećanom riziku od leukemije kod pacijenata bez predisponirajućih faktora, kao što su zračenje glave ili mozga.

Iskliznuće epifize glave femura i Legg-Calvé-Perthes-ova bolest

Iskliznuće epifize glave femura nastaje češće u slučaju endokrinih poremećaja i *Legg-Calvé-Perthes*-ova bolest zabeležena su kod dece lečene hormonom rasta. Iskliznuće epifize glave femura nastaje češće u slučaju endokrinih poremećaja, a *Legg-Calvé-Perthes*-ova bolest češća je u slučaju niskog stasa. Međutim, nije poznato da li se ova dva patološka stanja češća ili ne za vreme terapije somatropinom. Ove dijagnoze treba uzeti u obzir kod deteta sa nelagodnošću ili bolom u kuku ili kolenu.

Druge neželjene reakcije

Drugim neželjenim reakcijama mogu se smatrati klasni efekti somatropina, kao što su moguća hiperglikemija prouzrokovana smanjenom osetljivošću na insulin, smanjena koncentracija slobodnog tiroksina i benigna intrakranijalna hipertenzija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija fax: +381 (0)11 39 51
131 website: www.alims.gov.rs e-mail:
nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi:

Akutno predoziranje može dovesti na početku do hipoglikemije, a kasnije do hiperglikemije.

Dugotrajno predoziranje može dovesti do pojave znakova i simptoma za koje se zna da se javljaju kod viška humanog hormona rasta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hormoni hipofize i hipotalamusa i analozi; somatropin i agonisti somatropina

ATC šifra: H01AC01

Lek Omnitrope pripada grupi biološki sličnih lekova (biosimilari). Detaljnije informacije dostupne su na web stranici Evropske agencije za lekove <http://www.ema.europa.eu>

Mehanizam dejstva

Somatropin je jak metabolički hormon važan za metabolizam lipida, ugljenih hidrata i proteina. Kod dece sa nedovoljno endogenog hormona rasta, somatropin stimuliše linearni rast i povećava brzinu rasta. Kod odraslih i dece, somatropin održava normalan sastav organizma povećavanjem zadržavanja azota i stimulacijom rasta skeletnih mišića, kao i mobilizacijom telesne masti. Viscelarno masno tkivo je naročito osetljivo na somatropin. Pored pojačavanja lipolize, somatropin smanjuje i preuzimanje triglicerida u depoe telesne masti. Somatropin povećava koncentraciju IGF-1 (faktor rasta sličan insulinu-1) i IGFBP3 (protein koji vezuje faktor rasta sličan insulinu-3) u serumu. Pored toga, zabeležena su i sledeća delovanja.

Farmakodinamsko dejstvo

Metabolizam lipida

Somatropin indukuje receptore jetre za LDL holesterol i utiče na profil lipida i lipoproteina u serumu. Primena somatropina kod pacijenata sa deficitom hormona rasta generalno smanjuje koncentraciju LDL i apolipoprotein B u serumu. Takođe se može uočiti i smanjenje ukupne koncentracije holesterola u serumu.

Metabolizam ugljenih hidrata

Somatropin povećava vrednosti insulina, ali glukoza u krvi izmerena natašte obično ostaje nepromenjena. Kod dece sa hipopituitarizmom može se javiti hipoglikemija natašte. Ovo stanje je reverzibilno sa somatropinom.

Metabolizam vode i minerala

Deficijencija hormona rasta je povezana sa smanjenjem volumena plazme i ekstracelularne tečnosti. Oba volumena se brzo povećavaju nakon lečenja somatropinom. Somatropin indukuje zadržavanje natrijuma, kalijuma i fosfora.

Metabolizam kostiju

Somatropin stimuliše pregradnju kostiju. Dugotrajna primena somatropina kod pacijenata sa deficitom hormona rasta sa osteopenijom dovodi do povećanja sadržaja minerala i gustine kostiju na mestima opterećenja.

Fizički kapacitet

Snaga mišića i sposobnost za fizičke vežbe poboljšavaju se posle dugotrajnog lečenja somatropinom. Somatropin povećava i minutni volumen srca, ali mehanizam još uvek nije razjašnjen. Tom efektu može da doprinese smanjenje perifernog vaskularnog otpora.

Klinička efikasnost i bezbednost

Tokom kliničkih studija kod niske dece/adolescenata koji su rođeni mali za gestacijsko doba za lečenje su korišćene doze od 0,033 i 0,067 mg /kg telesne mase/dan do postizanja konačne visine. Kod 56 neprekidno lečenih pacijenata koji su dostigli (skoro) konačnu visinu, srednja promena u visini od početka lečenja iznosila je +1,90 SDS (0,033 mg/kg telesne mase/dan) i +2,19 SDS (0,067 mg /kg telesne mase/dan). Podaci iz literature od nelečene dece/adolescenata koji su rođeni mali za gestacijsko doba bez ranog spontanog ubrzanog rasta, sugerišu kasniji rast od 0,5 SDS.

Iskustvo postmarketinških studija:

Međunarodni, neinterventni, nekontrolisani, longitudinalni, otvoreni i multicentrični, dobrovoljni PASS kategorije 3, dizajniran da evidentira podatke o bezbednosti i efikasnosti 7359 pedijatrijskih pacijenata lečenih Omnitropom u različitim indikacijama, sproveo je Sandoz između 2006. i 2020. u 11 evropskih zemalja, zemljama, u Severnoj Americi, Kanadi, Australiji i Tajvanu.

Glavne pedijatrijske indikacije bile su: GHD (57,9%), SGA (26,6%), TS (4,9%), ISS (3,3%), PVS (3,2%) i CRI (1,0%). Većina pacijenata nije prethodno primenjivala terapiju rhGH (86,0%). U svim indikacijama, najčešći neželjeni dejstva sa sumnjom na uzročnu vezu sa lečenjem Omnitropeom kod pacijenata bili su glavobolja (1,6%), bol na mestu injekcije (1,1%), hematoma na mestu injekcije (1,1%) i artralgija (0,6%), procenjeno u 7359 pedijatrijski pacijenti (SAF). Većina neželjenih dejstava za koje je procenjeno da su povezani sa lečenjem somatropinom očekivani su na osnovu SmPC-a i poznatih za ovu vrstu klase molekula (GH). Intenzitet većine AE je bio blag ili umeren.

Rezultati efikasnosti, procenjeni na 6589 pedijatrijskih pacijenata (EFF koji se sastoji od 5671 pacijenata koji nisu prethodno primenjivali terapiju rhGH, 915 prethodno lečenih rhGH i 3 pacijenta sa nedostajućim informacijama o prethodnoj terapiji), pokazuju da je lečenje somatropinom bilo efikasno i rezultiralo je značajnim povećanjem rasta koji je u skladu sa objavljeno u opservacionim studijama drugih odobrenih rhGH lekova: medijana H SDS se efektivno povećala sa -2,64 na početku na -1,97 nakon 1 godine i na -0,98 nakon 5 godina lečenja kod pacijenata koji prethodno nisu primali ovu terapiju, a medijana H SDS se povećala sa -1,49 na -1,21 posle 1 godine i do -0,98 posle 5 godina lečenja somatropinom kod pacijenata koji su prethodno lečeni. Ukupno 1628/ (24,7%) pacijenata sa EFF-a od njih 6589 dostiglo je konačnu visinu prema mišljenju lekara (prethodno neličen: 1289/5671; 22,7%); prethodno lečeni rhGH-om: 338/915; 36,9%). Medijan (raspon) konačnog H SDS kod pacijenata koji nisu bili prethodno lečeni -1,51 (-9,3 do 2,7) i -1,43 (-8,7 do 2,1) kod prethodno lečenih pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Bioraspoloživost supkutano primenjenog somatropina iznosi približno 80% i kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa deficitom hormona rasta.

Supkutana doza od 5 mg leka Omnitrope 10 mg/1,5 mL, rastvor za injekciju kod zdravih odraslih osoba dovodi do vrednosti C_{max} od 74 ± 22 mikrograma/L u plazmi, odnosno srednje vrednosti t_{max} od 3,9 ± 1,2 sata.

Supkutana doza od 5 mg leka Omnitrope 15 mg/1,5 mL rastvor za injekciju kod zdravih odraslih osoba dovodi do vrednosti C_{max} od 52 ± 19 mikrograma /L, odnosno, 3,7 ± 1,2 sata.

Eliminacija

Srednje terminalno poluvreme eliminacije somatotropina nakon intravenske primene kod odraslih pacijenata sa deficitom hormona rasta iznosi otprilike 0,4 sata. Međutim, nakon supkutane primene Omnitrope, 10 mg/1,5 mL, rastvor za injekciju, dostiže se poluvreme eliminacije od 3 sata, a nakon supkutane primene leka Omnitrope 15 mg/1,5 mL dostiže se poluvreme eliminacije od 2,76 sati. Uočena razlika se verovatno javlja zbog spore resorpcije sa mesta primene leka nakon supkutane primene.

Posebne populacije

Čini se da je apsolutna bioraspoloživost slična kod muškaraca i žena nakon supkutane primene.

Informacije o farmakokinetici somatotropina kod gerijatrijske i pedijatrijske populacije, kod različitih rasa i kod pacijenata sa insuficijacijom bubrega, jetre ili srca nedostaju ili su nepotpune.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama subakutne toksičnosti i lokalne podnošljivosti leka Omnitrope, nisu uočeni klinički značajni efekti.

U ostalim studijama sa somatotropinom koje se tiču generalne toksičnosti, lokalne podnošljivosti i reproduktivne toksičnosti nisu uočeni klinički značajni efekti.

In vitro i *in vivo* studije genotoksičnosti sa somatotropinom, u smislu genskih mutacija i indukcije hromozomskih aberacija bile su negativne.

U jednoj *in vitro* studiji sprovedenoj na limfocitima pacijenata posle dugotrajnog lečenja somatotropinom i posle dodavanja radiomimetičkog leka bleomicina uočena je povećana fragilnost hromozoma. Klinički značaj ovog nalaza nije jasan.

U drugoj studiji sa somatotropinom, nije uočeno povećanje hromozomskih nepravilnosti u limfocitima pacijenata koji su dugotrajno lečeni somatotropinom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Omnitrope, 10 mg/1,5 mL, rastvor za injekciju u ulošku

Natrijum-hidrogenfosfat, heptahidrat;

Natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat;

Poloksamer 188;

Fenol;

Glicin.

Voda za injekciju

Omnitrope, 15 mg/1,5 mL, rastvor za injekciju u ulošku

Natrijum-hidrogenfosfat, heptahidrat;

Natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat;

Natrijum-hlorid;

Poloksamer 188;

Fenol;

Voda za injekciju.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu kompatibilnih studija, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Omnitrope, 10 mg/1,5 mL, rastvor za injekciju u ulošku
18 meseci

Omnitrope 15 mg/1,5 mL rastvor za injekciju u ulošku
18 meseci

Rok upotrebe nakon otvaranja:

Nakon prve upotrebe uložak treba da ostane u penu, pa se mora čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C), najduže 28 dana. Čuvati i transportovati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom penu, radi zaštite od svetlosti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Neotvoreni uložak: Čuvati i transportovati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja leka nakon prve upotrebe, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

1,5 mL rastvora za injekciju u ulošku (bezbojno staklo tip I) sa klipom (silikonizirani bromobutil) na jednoj strani i diskom (bromobutil) i zatvaračem (aluminijum) na drugoj strani.

Stakleni uložak je trajno ugrađen u providni plastični držač uloška sa navojima na jednom kraju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 napunjeni uložak i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Omnitrope, 10 mg/1,5 mL, rastvor za injekciju je sterilni rastvor za supkutanu primenu koji se nalazi u staklenom ulošku.

Ovaj lek je namenjen za višekratnu upotrebu. Primenjivati samo sa SurePal 10, medicinsko sredstvo posebno izrađenog za primenu leka Omnitrope, rastvor za injekciju u ulošku 10 mg/1,5. Lek treba primeniti pomoću sterilnih pen igala za jednokratnu upotrebu. Lekari i drugo kvalifikovano medicinsko osoblje treba na odgovarajući način da obuča pacijente i njihove staratelje kako bi pravilno koristili Omnitrope uložak i pen.

Lek Omnitrope, 15 mg/1,5 mL, rastvor za injekciju je sterilni rastvor za supkutanu primenu koji se nalazi u staklenom ulošku.

Ovaj lek je namenjen za višekratnu upotrebu. Primenjivati samo sa SurePal 15, medicinsko sredstvo posebno izrađenog za primenu leka Omnitrope, rastvor za injekciju u ulošku 15 mg/1,5 mL. Lek treba primeniti pomoću sterilnih pen igala za jednokratnu upotrebu. Lekari i drugo kvalifikovano medicinsko osoblje treba na odgovarajući način da obuča pacijente i njihove staratelje kako bi pravilno koristili Omnitrope uložak i pen.

U nastavku su navedene opšte preporuke za proceduru primene leka. Instrukcije proizvođača za svaki pen moraju se pratiti radi punjenja uloška, pričvršćivanja injekcione igle i primene leka.

1. Potrebno je oprati ruke.
2. Ako je rastvor zamućen ili sadrži čestice, ne sme se koristiti. Sadržaj mora biti bistar i bezbojan.
3. Dezinfikujte gumenu membranu uloška čistim ubrusom.
4. Ubacite uložak u, SurePal 10 odnosno SurePal 15 prateći instrukcije o upotrebi koje se dobijaju sa penom.
5. Očistite mesto primene injekcije sa vatom natopljenom alkoholom.
6. Primените odgovarajuću dozu u vidu supkutane injekcije pomoću sterilne pen igle. Uklonite pen iglu I odložite je u skladu sa propisima.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD,
Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Broj dozvole za lek Omnitrope; rastvor za injekciju u ulošku; 10 mg/1,5 mL; uložak, 1x1,5 mL:
000523640 2024

Broj dozvole za lek Omnitrope; rastvor za injekciju u ulošku; 15 mg/1,5 mL; uložak, 1x1,5 mL:
000523692 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLEZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 07.02.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.08.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2024.