

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

**Omnitrope**  
10 mg/1,5 ml  
rastvor za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml rastvora sadrži 6,7 mg somatropina\* (što odgovara 20 IU).  
Jedna patron sadrži 1,5 ml što odgovara 10 mg somatropina\* (30 IU).  
\*proizveden tehnologijom rekombinantne DNK u *Escherichia coli*.

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u patroni za SurePal 10.  
Bistar, bezbojan rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Djeca

- Zaostajanje u rastu zbog nedovoljnog lučenja hormona rasta (nedostatak hormona rasta NHR).
- Zaostajanje u rastu povezano sa Turnerovim sindromom.
- Zaostajanje u rastu zbog hronične bubrežne insuficijencije.
- Poremećaj u rastu (trenutna visina SDS < -2,5 i visina prilagođena prema roditeljima SDS < -1) kod niske djece rođene male za gestacijsku dob (SGA), tjelesne težine i/ili dužine pri porodu ispod -2 standardne devijacije SD, koja nisu nadoknadila zaostajanje u rastu (HV SDS < 0 tokom zadnje godine) do dobi od 4 godine ili kasnije.
- Prader-Willi sindrom (PWS), za poboljšanje rasta i tjelesne kompozicije. Dijagnoza PWS-a treba se potvrditi odgovarajućim genetskim testom.

##### Odrasli

- Zamjenska terapija kod odraslih sa izraženim nedostatkom hormona rasta.
- *Nedostatak hormona rasta koji se pojavio u odrasloj dobi:* Pacijenti koji imaju izraženi NHR povezan sa višestrukim nedostacima hormona u slučaju poznate hipotalamo-hipofizne bolesti i koji imaju bar još jedan utvrđen nedostatak hormona hipotalamo-hipofizne osovine osim prolaktina. Ovi pacijenti trebaju obaviti odgovarajući dinamički test kako bi se dijagnosticirao ili isključio nedostatak hormona rasta.
- *Nedostatak hormona rasta koji se pojavio u djetinjstvu:* Kod pacijenata kod kojih u djetinjstvu dođe do NHR zbog kongenitalnih, genetskih, stečenih ili idiopatskih uzroka. Kod pacijenata kod kojih u djetinjstvu dođe do NHR po završetku rasta potrebno je ponovo procijeniti kapacitet sekrecije hormona rasta. Kod pacijenata sa visokom vjerovatnoćom za trajni NHR, tj. sa kongenitalnim uzrokom ili u slučaju sekundarnog NHR zbog hipotalamo-hipofizne bolesti ili inzulta, izmjereni IGF-I SDS < -2 nakon najmanje 4 sedmice bez terapije hormonom rasta smatra se dovoljnim dokazom izraženog NHR.

Kod svih drugih pacijenata potrebno je mjerenje IGF-I i jedan test stimulacije hormona rasta.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Raspored doziranja i primjene treba biti individualan.

Injekcija bi se trebala supkutano primjeniti i mjesto primjene da se razlikuje da bi se spriječila lipoatrofija.

*Zaostajanje u rastu zbog nedovoljnog lučenja hormona rasta kod pedijatrijskih pacijenata*

Općenito se preporučuje doza od 0,025 - 0,035 mg/kg tjelesne težine na dan ili 0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine na dan. Korištene su čak i više doze.

Kada se NHR nastavlja i u adolescentnoj dobi, terapiju hormonom rasta potrebno je nastaviti kako bi se postigao potpuni somatski razvoj u odrasloj dobi (tj. tjelesna kompozicija i koštana masa). Za potrebe praćenja jedan od terapijskih ciljeva u toku prelaznog perioda je postizanje normalne vršne koštane mase definirane kao T vrijednost > -1 (tj. standardizirano prema prosječnoj vršnoj koštanoj masi za odrasle mjerenoj dvoenergetskom apsorpcijom X zraka uzimajući u obzir spol i etničku pripadnost). Za smjernice u doziranju, pogledati dio za odrasle u daljem tekstu.

*Prader-Willi sindrom (PWS), za poboljšanje rasta i tjelesne kompozicije kod pedijatrijskih pacijenata*  
Općenito se preporučuje doza od 0,035 mg/kg tjelesne težine na dan ili 1,0 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine na dan. Dnevne doze od 2,7 mg ne smiju se prelaziti. Liječenje se ne smije provoditi kod pedijatrijskih pacijenata sa brzinom rasta manjom od 1 cm godišnje i onih koji su blizu zatvaranja epifiza.

*Zaostajanje u rastu povezano s Turnerovim sindromom*  
Preporučuje se doza od 0,045 - 0,050 mg/kg tjelesne težine na dan ili 1,4 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine na dan.

*Zaostajanje u rastu kod hronične bubrežne insuficijencije*  
Preporučuje se doza od 0,045 - 0,050 mg/kg tjelesne težine na dan (1,4 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine na dan). Veće doze mogu biti potrebne ako je brzina rasta premala. Korekcija doze može biti potrebna nakon šest mjeseci liječenja (pogledati dio 4.4).

*Zaostajanje u rastu kod niske djece/adolescenata koji su rođeni mali za gestacijsku dob*  
Obično se preporučuje doza od 0,035 mg/kg tjelesne težine na dan (1 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine na dan), dok se ne postigne konačna visina (pogledati dio 5.1). Ukoliko je SDS brzine rasta ispod +1, liječenje se mora prekinuti nakon prve godine liječenja. Liječenje se mora prekinuti ako je brzina rasta < 2 cm/godinu te je, ukoliko je potrebna potvrda, koštana dob >14 godina (djevojčice), odnosno >16 godina (dječaci) što odgovara zatvaranju epifiznih ploča rasta.

Prilagođavanja doze kod pedijatrijskih pacijenata

Indikacija	Dnevna doza mg/kg tjelesne težine	Dnevna doza mg/m <sup>2</sup> tjelesne površine na dan
Nedostatak hormona rasta	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Prader-Willi sindrom	0,035	1,0
Turnerov sindrom	0,045 - 0,050	1,4
Hronična bubrežna insuficijencija	0,045 - 0,050	1,4
Djeca rođena malaza gestacijsku dob	0,035	1,0

#### Odrasli sa nedostatkom hormona rasta

Kod pacijenata koji nastavljaju terapiju hormonom rasta nakon što se NHR pojavio u djetinjstvu, preporučena doza za ponovno započinjanje je 0,2-0,5 mg/dan. Dozu je potrebno postepeno povećavati ili smanjivati prema individualnim potrebama pacijenta utvrđenim mjerenjem koncentracije IGF-I.

Kod pacijenata kod kojih se NHR pojavio u odrasloj dobi preporučuje se započeti liječenje niskom dozom od 0,15-0,3 mg/dan. Preporučuje se postepeno povećavanje doze u skladu sa mjerenjem koncentracije IGF-I.

U oba slučaja, cilj liječenja treba biti koncentracija inzulina sličnog faktora rasta (IGF-I) do 2 SDS od starosti prilagođene srednje vrijednosti. Pacijenti sa normalnim koncentracijama IGF-I na početku liječenja trebaju primati hormon rasta do nivoa IGF-I prema gornjoj normalnoj vrijednosti, ne prelazeći 2 SDS. Klinički odgovor i neželjena dejstva mogu se također koristiti kao smjernica za titriranje doze. Prepoznato je da postoje pacijenti sa NHR koji ne normaliziraju nivoe IGF-I bez obzira na dobar klinički odgovor i stoga im nije potrebno povisiti dozu. Doza održavanja rijetko prelazi 1,0 mg na dan. Ženama može trebati veća doza nego muškarcima, s tim da muškarci pokazuju povećanu osjetljivost na IGF-I s vremenom. To znači da postoji rizik da su žene, posebno one koje uzimaju peroralno estrogensko nadomjesno liječenje, subdozirane, a muškarci predozirani. Iz tog razloga je potrebno

kontrolirati dozu hormona rasta svakih 6 mjeseci. S obzirom na to da se normalna fiziološka proizvodnja hormona rasta smanjuje sa godinama starosti, potrebe za dozom se smanjuju.

Kod pacijenata starijih od 60 godina, terapiju treba započeti dozom od 0,1 - 0,2 mg na dan i polako je povećavati prema individualnim potrebama pacijenta. Treba koristiti minimalnu efektivnu dozu. Doza održavanja kod ovih pacijenata rijetko prelazi 0,5 mg na dan.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.

Somatropin se ne smije primjenjivati u slučaju da postoje bilo kakvi pokazatelji tumorske aktivnosti. Intrakranijalni tumori moraju biti neaktivni, a antitumorska terapija mora biti završena prije početka primjene terapije hormonom rasta (HR). Terapija se mora prekinuti u slučaju pojave pokazatelja tumorskog rasta.

Somatropin se ne smije koristiti za stimulaciju longitudinalnog rasta kod djece kod koje su zatvorene epifize.

Pacijenti s akutnim kritičnim bolestima koji imaju komplikacije nakon operacije na otvorenom srcu, abdominalne operacije, višestruke neočekivane traume, akutnog respiratornog zatajenja i sličnim stanjima ne smiju biti liječeni somatropinom (za pacijente koji su na nadomjesnoj terapiji pogledati dio 4.4).

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

Dijagnoza i liječenje sa somatotropinom treba da započene, prati i kontroliše ljekar specijalista koji je adekvatno kvalifikovan i sa iskustvom u dijagnozi i liječenju pacijenata sa terpijskim indikacijama upotrebe lijeka.

Miozitis je vrlo rijetko neželjeno dejstvo koje može biti povezano sa konzervansom (pomoćnom supstancom) metakrezolom. U slučaju mialgije ili neprijatnog bola na mjestu primjene injekcije, treba se uzeti miozitis u razmatranje i ako se potvrdi, potrebno je nastaviti koristiti lijek koji ne sadrži metakrezol.

Maksimalna preporučena dnevna doza ne smije se prekoračiti (pogledati dio 4.2.).

#### **Sljedljivost**

U cilju poboljšanja sljedljivosti bioloških lijekova, ime i broj serije primjenjenog lijeka treba jasno zabilježiti.

Intravenozna primjena benzil alkohola povezana je sa ozbiljnim neželjenim događajima i smrću novorođenčadi („sindrom dahtanja“ – eng. gasping syndrome). Nije poznata najmanja količina benzil alkohola koja je toksična.

#### Osjetljivost na inzulin

Somatropin može smanjiti osjetljivost na inzulin. Kod pacijenata koji imaju šećernu bolest može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina nakon uvođenja terapije somatropinom. Pacijente koji boluju od šećerne bolesti ili imaju intoleranciju glukoze ili druge faktore rizika za dijabetes moraju se pomno pratiti tokom terapije somatropinom.

#### Funkcija štitne žlijezde

Hormon rasta povećava perifernu konverziju T4 u T3 što može dovesti do smanjenja koncentracija T4 i povećanja koncentracija T3 u serumu. Dok periferne vrijednosti hormona štitne žlijezde ostaju u referentnim vrijednostima za zdrave ispitanike, hipotireoidizam se može razviti kod ispitanika sa subkliničkim hipotireoidizmom. Stoga je kod svih pacijenata potrebno pratiti funkciju štitne žlijezde.

Kod pacijenata s hipopituitarizmom koji uzimaju standardnu nadomjesnu terapiju, mogući učinak liječenja hormonom rasta na funkciju štitne žlijezde mora se izrazito pažljivo pratiti.

### **Neoplazma**

Kod deficijencije hormona rasta, nastale usljed liječenja maligne bolesti, preporučuje se praćenje znakova relapsa maligne bolesti. Kod osoba koje su imale maligno oboljenje u djetinjstvu, a koje su liječene somatotropinom, primjećen 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.

### **Epifizioloza glave butne kosti**

Kod pacijenata sa endokrinim poremećajima, uključujući deficijenciju hormona rasta, pojava epifizioloze u predjelu kuka češća je nego u opštoj populaciji. Pacijente koji tokom terapije somatotropinom hramlju, potrebno je klinički pregledati.

### **Hipoadrenalizam**

Početak liječenja sa somatotropinom može da dovede do inhibicije 11 $\beta$ HSD-1 i smanjene koncentracije kortizola u serumu. Kod pacijenata koji se liječe sa somatotropinom, prethodno nedijagnostifikovan centralni (sekundarni) hipoadrenalizam može da bude razotkriven i da zahtijeva nadomjesno liječenje sa glukokortikoidima. Takođe, pacijenti koji se liječe sa glukokortikoidnom nadomjesnom terapijom zbog prethodno dijagnostifikovanog hipoadrenalizma mogu zahtijevati povećanje ili doze održavanja ili stres doze, nakon početka liječenja sa somatotropinom (pogledati dio 4.5).

### **Upotreba sa oralnom estrogenskom terapijom**

Ako žene koje upotrebljavaju somatotropin započnu liječenje sa oralnim estrogenim preparatima, možda će biti potrebno povećati dozu somatotropina da bi se održao serumski IGF-1 nivo, unutar normalnog opsega zadovoljavajuće starosne skupine. Suprotno tome, ako žene koje koriste somatotropin prekinu liječenje sa oralnim estrogenim lijekovima, može biti potrebno da se doza somatotropina smanji da bi se izbjegao prekomjerni nivo hormona rasta i/ili neželjeni učinci (pogledati dio 4.5).

Kod nedostatka hormona rasta uzrokovanog malignom bolesti preporučuje se praćenje znakova relapsa maligniteta. Kod osoba koje su preživjele rak u djetinjstvu prijavljen je povećan rizik za drugu neoplazmu kod pacijenata koji su liječeni somatotropinom nakon prve neoplazme. Intrakranijalni tumori, posebno meningeomi kod pacijenata liječenih zračenjem glave za prvu neoplazmu bili su najčešći od ovih drugih neoplazmi.

Kod pacijenata s endokrinim poremećajima, uključujući nedostatak hormona rasta, češće može doći do epifizioloze u području kuka u odnosu na opštu populaciju. Djeca koji šepaju tokom liječenja somatotropinom trebaju biti klinički pregledani.

### **Benigna intrakranijalna hipertenzija**

U slučaju teške ili rekurentne glavobolje, problema s vidom, mučnine i/ili povraćanja preporučuje se učiniti pregled fundusa zbog mogućnosti edema papile. Ako je edem papile potvrđen, potrebno je razmotriti dijagnozu benigne intrakranijalne hipertenzije te, ako je to prikladno, potrebno je prekinuti liječenje hormonom rasta. Zasad nema dovoljno dokaza da bi se donijela klinička odluka o liječenju bolesnika s izliječenom intrakranijalnom hipertenzijom. Ako je liječenje somatotropinom ponovno započeto, nužno je pomno praćenje simptoma intrakranijalne hipertenzije.

### **Leukemija**

Kod malog broja pacijenata s nedostatkom hormona rasta od kojih su neki liječeni somatotropinom, zabilježena je leukemija. Međutim, ne postoji dokaz da je incidenca leukemije povećana kod osoba liječenih hormonom rasta koji nemaju predisponirajuće faktore.

### **Antitijela**

Kod malog procenta pacijenata može doći do razvoja antitijela na Omnitrope. Omnitrope je izazvao formiranje antitijela kod otprilike 1% pacijenata. Kapacitet vezanja ovih antitijela je nizak i nema učinka na brzinu rasta. Testiranje na prisutnost antitijela na somatropin potrebno je provesti kod svakog pacijenta sa neobjašnjenim izostankom odgovora na terapiju.

#### Stariji pacijenti

Iskustva sa pacijentima starijim od 80 godina su ograničena. Stariji pacijenti mogu biti osjetljiviji na djelovanje Omnitropa i stoga mogu biti skloni razvoju neželjenih dejstava.

#### Akutna kritična bolest

Efekte somatropina na oporavak ispitivani su u dva placebo kontrolirana klinička ispitivanja na 522 pacijenta u kritičnom stanju zbog komplikacija nakon operacije na otvorenom srcu, abdominalne operacije, višestruke neočekivane traume ili akutnog respiratornog zatajenja. Mortalitet je bio veći kod pacijenata koji su bili liječeni dozama od 5,3 ili 8 mg/dan somatropina u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo, odnosno 42% naspram 18%. Na osnovu ovih podataka, takvi pacijenti ne smiju primiti somatropin. S obzirom na to da nema dostupnih podataka o sigurnosti primjene nadomjesne terapije hormonom rasta kod pacijenata s kritičnim bolestima, potrebno je ocijeniti koristi nastavka liječenja u takvoj situaciji u odnosu na potencijalne rizike.

Kod svih pacijenata koji razviju drugu ili sličnu akutnu kritičnu bolest potrebno je ocijeniti moguće koristi liječenja somatropinom u odnosu na potencijalne rizike.

#### Pankreatitis

Iako se rijetko pojavljuje pankreatitis je potrebno razmotriti kod pacijenata koji su na liječenju somatropinom, naročito djece, u slučaju nastanka bolova u abdomenu.

#### **Skolioza**

Poznato je da je skolioza češća kod nekih grupa pacijenata liječenih somatropinom. Pored toga, brz rast kod svakog djeteta može izazvati progresiju skolioze. Nije dokazano da somatropin povećava učestalost ili težinu skolioze. Tokom liječenja treba pratiti znake skolioze.

#### Parder-Willi sindrom

Kod pacijenata sa PWS liječenje uvijek treba biti kombinirano sa dijetom sa ograničenim unosom kalorija.

Prijavljeni su smrtni slučajevi povezani sa primjenom hormona rasta kod pedijatrijskih pacijenata sa PWS koji su imali jedan ili više navedenih faktora rizika: teška pretilost (pacijenti kod kojih je visina/težina prelazila 200%), opstrukcija gornjih disajnih puteva ili apneja tokom spavanja u anamnezi, ili respiratorna infekcija nepoznatog uzroka. Pacijenti sa PWS i jednim ili više ovih faktora rizika mogu biti izloženi većem riziku.

Prije početka liječenja somatropinom kod pacijenata koji imaju PWS potrebno je utvrditi opstrukciju gornjih disajnih puteva, apneju u snu ili respiratorne infekcije.

Ukoliko se tokom dijagnosticanja opstrukcije gornjih disajnih puteva pojave patološki nalazi, dijete treba uputiti specijalisti otorinolaringologu radi liječenja i rješenja respiratornog poremećaja prije početka liječenja hormonom rasta.

Apneju u snu potrebno je utvrditi prije početka liječenja hormonom rasta priznatim metodama kao što su polisomnografija ili oksimetrija tokom noći i praćenje u slučaju sumnje na apneju u snu.

Ukoliko tokom liječenja somatropinom pacijenti pokažu znakove opstrukcije gornjih disajnih puteva (uključujući početak hrkanja ili pojačano hrkanje) potrebno je prekinuti liječenje i obaviti novi ORL pregled.

Sve pacijente sa PWS potrebno je pregledati radi utvrđivanja postojanja sumnje na apneju u snu. Kod pacijenata treba pratiti znakove respiratornih infekcija koje se treba dijagnosticirati što je ranije moguće i agresivno liječiti.

Svi pacijenti sa PWS trebaju imati djelotvornu kontrolu težine prije i tokom liječenja hormonom rasta.

Skolioza je uobičajena kod pacijenata sa PWS. Kod svakog djeteta se tokom brzog rasta može razviti skolioza. Tokom terapije potrebno je pratiti znakove skolioze.

Iskustva sa produženim liječenjem kod odraslih i pacijenata sa PWS su ograničena.

#### Mali za gestacijsku dob

Prije započinjanja liječenja kod niske djece/adolescenata rođenih malih za gestacijsku dob potrebno je isključiti druge medicinske razloge ili liječenja koja bi mogla objasniti poremećaj rasta.

Kod djece/adolescenata rođenih malih za gestacijsku dob preporučuje se mjerenje inzulina i glukoze u krvi na tašte prije početka liječenja i nakon toga na godišnjoj osnovi. Kod pacijenata s povećanim rizikom za dijabetes melitus (npr. slučajevi dijabetesa u porodici, pretilost, teška inzulinska rezistencija, acanthosis nigricans) potrebno je provesti test oralne podnošljivosti glukoze (OGTT). U slučaju manifestnog dijabetesa, ne smije se primjenjivati hormon rasta.

Kod djece/adolescenata rođenih malih za gestacijsku dob preporučuje se mjerenje razine IGF-I prije započinjanja liječenja te dva puta godišnje tokom liječenja. Ukoliko je na ponovljenim mjerenjima razina IGF-I veća od +2 SD u poređenju s referentnim vrijednostima za godine i pubertet, omjer IGF-I/IGFBP-3 se može uzeti u obzir prilikom razmatranja prilagođavanja doze.

Iskustva sa uvođenjem terapije kod pacijenata rođenih malih za gestacijsku dob uoči početka puberteta su ograničena. Stoga se ne preporučuje započinjanje liječenja uoči početka puberteta. Iskustva sa pacijentima sa Silver-Russellovim sindromom su ograničena.

Ukoliko se liječenje hormonom rasta kod niske djece rođene male za gestacijsku dob prekine prije nego što se postigne konačna visina, može se izgubiti nešto od ostvarenog dobitka na visini.

#### Hronična bubrežna insuficijencija

Kod hronične bubrežne insuficijencije, bubrežna funkcija treba biti ispod 50 posto od normalne prije početka terapije. Kako bi se potvrdio poremećaj rasta, potrebno je praćenje rasta godinu dana prije početka terapije. U toku tog perioda potrebno je uspostaviti konzervativno liječenje bubrežne insuficijencije (što uključuje kontrolu acidoze, hiperparatireoidizma i nutritivnog statusa) i koje se nastavlja tokom liječenja.

Liječenje treba prekinuti u slučaju transplantacije bubrega.

Do danas nisu dostupni podaci o konačnoj visini pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom koji su liječeni Omnitropom.

### **Važne informacije o nekim sastojcima Omnitropa**

**Zbog prisustva benzilalkohola, lijek se ne smije primjeniti kod prijevremeno rođene djece ili novorođenčadi. Može uzrokovati toksične ili anafilaktičke reakcije kod dojenčadi i djece mlađe od 3 godine.**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija („slobodni natrijum“)

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

Istovremeno liječenje sa glukokortikoidima inhibira dominantni učinak Omnitropa na rast. Pacijentima sa nedostatkom ACTH bi se trebala pažljivo prilagoditi glukokortikoidna nadomjesna terapija da bi se izbjegao bilo kakav inhibitory učinak na rast. Zbog toga, pacijenti koji se liječe sa glukokortikoidima treba da se pažljivo prate i kontrolišu rast da se procijeni mogući uticaj liječenjem glukokortikoidima na rast.

Hormon rasta smanjuje konverziju kortizona u kortizol i može da razotkrije prethodno neotkrivini centralni hipoadrenalizam ili niskodoznu glukokortikoidnu nadomjesnu terapiju da učini neučinkovitom (pogledati dio 4.4).

Podaci iz ispitivanja interakcija kod odraslih s nedostatkom hormona rasta ukazuju da primjena somatropina može povećati klirens spojeva za koje je poznato da ih metaboliziraju izoenzimi citokroma P450. Klirens spojeva metaboliziranih citokromom P450 3A4 (npr. spolni steroidi, kortikosteroidi, antikonvulzivi i ciklosporin) može biti posebno povećan rezultirajući nižom koncentracijom ovih supstrata u plazmi. Klinički značaj navedenog nije poznat.

Pogledati također dio 4.4. za navode o dijabetes mellitusu i poremećajima štitne žlijezde.

Kod žena sa oralnom estrogenskom nadomjesnom terapijom, mogu biti potrebne više doze hormona rasta da bi se postigao cilj liječenja (pogledati dio 4.4).

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama su nedostatna u pogledu trudnoće, embriofetalnog razvoja, porođaja ili postnatalnog razvoja (pogledati dio 5.3.). Nisu dostupna klinička ispitivanja na izloženim trudnicama. Somatropin se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju.

##### Dojenje

Nisu provedena klinička ispitivanja s lijekovima koji sadrže somatropin kod dojilja. Nije poznato izlučuje li se somatropin u ljudsko mlijeko, ali vjerovatnost apsorpcije intaktnog proteina iz gastrointestinalnog trakta dojenčeta je izuzetno mala. Stoga je potreban oprez kod primjene Omnitropa kod dojilja.

#### 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Omnitrope ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

#### 4.8 Neželjena dejstva

Za pacijente s nedostatkom hormona rasta karakteristično je smanjenje volumena vanćelijske tekućine. Kad se započne liječenje somatropinom, to se smanjenje rapidno otklanja. Kod odraslih pacijenata česta su neželjena dejstva vezana za zadržavanje tekućine, kao što je periferni edem, edem lica, mišićnokoštana ukočenost, artralgiya, mijalgija i parestezija. Ova neželjena dejstva su obično blaga do umjerena, pojavljuju se u prvim mjesecima liječenja i prolaze spontano ili sa smanjenjem doze.

Incidenca ovih neželjenih dejstava povezana je sa primjenjenom dozom, starošću pacijenta i vjerovatno obrnuto proporcionalna starosti pacijenta prilikom pojave nedostatka hormona rasta. Kod djece su takva neželjena dejstva manje česta.

Omnitrope je kod otprilike 1% pacijenata uzrokovao stvaranje antitijela. Kapacitet vezanja ovih antitijela je nizak i s njihovim stvaranjem nisu povezane nikakve kliničke promjene. Pogledati dio 4.4.

##### Tabelarni pregled neželjenih dejstava

Tabele 1 prikazuju neželjena dejstva razvrstana po klasifikaciji organskih sistema i učestalosti primjenom sljedeće konvencije: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka) za svako od navedenih stanja.

Tabela 1 - tabelarna lista neželjenih dejstava						
Klasa organskog sistema	vrlo često ( $\geq 1/10$ )	često ( $\geq 1/100$ )	manje često ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )	nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)

		do <1/10)	<1/100)	000 do <1/1000 )	0)	procijeniti na osnovu dostupnih podataka)
Neoplazme benigne, maligne i nespecificirane (uključujući ciste i polipe)			(Djeca) Leukemija†			
Poremećaji metabolizma i prehrane						(Odrasli i djeca) Diabetes mellitus -šećerna bolest tipa 2
Poremećaji nervnog sistema		(Odrasli)- Parestez ija*	(Djeca)- Benigna- intrakranijaln a hipertenzija			Parestezije* (Benigna intrakranijalna hipertenzija glavobolja
		(Odrasli)- Sindrom- karpalno g kanala	(Djeca)- Parestezija*			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			(Djeca) Osip**, Pruritus**, Urtikarija**			(Odrasli) Osip**, Pruritus**, Urtikarija**
Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva	(Odrasli) Artralgija *		(Odrasli) Mialgija*,  (Odrasli) Mišićnokošta na ukočenost*,  (Djeca) Artralgija*	(Djeca) Mialgija*		(Djeca) Mišićnokoštana ukočenost*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke			(Odrasli i djeca) Ginekomastij a			
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	(Odrasli) Periferni edem*	(Djeca) Reakcije na mjestu injekcije§	(Djeca) Periferni edem*			(Odrasli i djeca) Edem lica*  (Odrasli) Reakcije na mjestu injekcije§
Pretrage						(Odrasli i djeca) Smanjen nivo kortizola u krvi‡

\* Ova neželjena dejstva su obično blaga do umjerena, pojavljuju se u prvim mjesecima liječenja i prolaze spontano ili sa smanjenjem doze. Incidenca ovih neželjenih dejstava povezana je sa primjenjenom dozom, starošću pacijenta i može biti obrnuto proporcionalna starosti pacijenta prilikom pojave nedostatka hormona rasta.

\*\*Neželjena djestva utvrđena u postmarketinškom periodu.

§ Prolazne reakcije na mjestu injekcije su prijavljene kod djece.

‡Klinički značaj nije poznat.

†Prijavljeno kod djece s nedostatkom hormona rasta koja su liječena somatropinom, ali incidenca je slična onoj kod djece bez nedostatka hormona rasta.

#### Smanjen nivo kortizola u serumu

Postoje izvještaji da somatropin smanjuje nivo kortizola u serumu, moguće zbog dejstva na proteinske nosače ili povećanim klirensom jetre. Klinička relevantnost ovih nalaza može biti ograničena. Međutim, potrebno je optimizirati zamjensku terapiju kortikosteroidima prije početka liječenja.

#### Prader-Willi sindrom

U postmarketinškim iskustvima prijavljeni su rijetki slučajevi iznenadne smrti kod pacijenata sa Prader-Willi sindromom liječenih somatropinom, iako nije dokazana uzročno-posljedična veza.

#### Leukemija

Kod djece sa nedostatkom hormona rasta, od kojih su neki liječeni somatropinom prijavljeni su slučajevi leukemije koji su uključeni u postmarketinška iskustva. Međutim, nema dokaza o povećanom riziku za leukemiju bez faktora predispozicije kao što je zračenje mozga ili glave.

#### Epifizioliza u području glave kuka i Legg-Calve-Perthesova bolest

Epifizioliza u području glave kuka i Legg-Calve-Perthesova bolest prijavljeni su kod djece liječene hormonom rasta. Epifizioliza u području glave kuka javlja se češće u slučaju endokrinih poremećaja, a Legg-Calve-Perthesova bolest je češća kod niskog rasta. Međutim nepoznato je da li su ove 2 patologije češće kod liječenja somatropinom ili ne. Ove dijagnoze trebaju se razmotriti kod djeteta koje ima nelagodu ili bol u kuku ili koljenu.

#### Druga neželjena dejstva lijeka

Druge neželjena dejstva lijeka mogu se smatrati dejstvima klase somatropina, kao što je moguća hiperglikemija uzrokovana smanjenom osjetljivošću na inzulin, smanjen nivo slobodnog tiroksina i benigna intrakranijalna hipertenzija.

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

##### Simptomi:

Akutno predoziranje može dovesti do početne hipoglikemije, praćene zatim hiperglikemijom.

Dugotrajno predoziranje može rezultirati znakovima i simptomima koji odgovaraju poznatim učincima viška ljudskog hormona rasta.

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

**Farmakoterapijska grupa:** hormoni prednjeg režnja hipofize i analozi.

ATKC: H01AC01.

Omnitrope je biosimilarni lijek. Detaljne informacije dostupne su na web stranici Evropske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

Somatropin je snažan metabolički hormon od značaja za metabolizam lipida, ugljikohidrata i proteina. Kod djece sa neadekvatnim endogenim hormonom rasta somatropin potiče linearni rast i povećava brzinu rasta. Kod odraslih, kao i kod djece, somatropin održava normalnu tjelesnu kompoziciju povećavanjem retencije dušika i stimulacijom rasta skeletnih mišića, te mobilizacijom tjelesne masti. Visceralno masno tkivo je posebno osjetljivo na somatropin. Pored poboljšane lipolize somatropin smanjuje pohranjivanje triglicerida u zalihe tjelesne masti. Somatropin povećava serumske koncentracije IGF-I (faktora rasta sličnog inzulinu - I) i IGFBP3 (proteina koji veže faktor rasta sličan inzulinu - 3). Pored toga, dokazana su sljedeća djelovanja:

#### Metabolizam lipida

Somatropin inducira jetrene receptore LDL holesterola i djeluje na profil lipida i lipoproteina u serumu. Općenito primjena somatropina kod pacijenata s nedostatkom hormona rasta rezultira smanjenjem koncentracija LDL i apolipoproteina B u serumu. Smanjenje ukupnog holesterola u serumu se također može uočiti.

#### Metabolizam ugljikohidrata

Somatropin povećava inzulin, ali nivo glukoze u krvi na tašte obično ostaje nepromijenjen. Djeca sa hipopituitarizmom mogu pokazivati hipoglikemiju natašte. Ovo stanje je reverzibilno uz somatropin.

#### Metabolizam vode i minerala

Deficit hormona rasta je povezan sa smanjenjem volumena plazme i izvanstaničnog volumena. Oba volumena se naglo povećavaju nakon liječenja somatropinom. Somatropin potiče zadržavanje natrija, kalija i fosfora.

#### Metabolizam kosti

Somatropin stimulira pregradnju kostiju skeleta. Dugotrajna primjena somatropina kod pacijenata sa nedostatkom hormona rasta sa osteopenijom rezultira povećanjem sadržaja minerala i gustoće kostiju na mjestima opterećenja.

#### Fizički kapacitet

Mišićna snaga i kapacitet za tjelesnu aktivnost poboljšavaju se nakon dugotrajnog liječenja somatropinom. Somatropin također povećava srčani minutni volumen, ali mehanizam još nije razjašnjen. Smanjenje perifernog vaskularnog otpora može doprinijeti ovom dejstvu.

U kliničkim ispitivanjima kod niske djece koji su rođeni mali za gestacijsku dob primjenjivane su doze od 0,033 i 0,067 mg/kg tjelesne težine/dan u liječenju do konačne visine. Kod 56 pacijenata koji su kontinuirano liječeni i koji su postigli (gotovo) konačnu visinu, srednja promjena visine od početka liječenja iznosila je +1,90 SDS (0,033 mg/kg tjelesne težine/dan) i +2,19 SDS (0,067 mg/kg tjelesne težine/dan).

Podaci iz literature od neliječene djece koji su rođeni mali za gestacijsku dob bez ranog spontanog ubrzanog rasta, sugeriraju kasniji rast od 0,5 SSD.

Iskustvo postmarketinških studija:

Međunarodni, neinterventni, nekontrolisani, longitudinalni, otvoreni i multicentrični, dobrovoljni PASS kategorije 3, dizajniran da evidentira podatke o bezbjednosti i efikasnosti 7359 pedijatrijskih pacijenata liječenih 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 primjenjivala tretman rhGH (86,0%). U svim indikacijama, najčešći neželjenih dejstava sa sumnjom na uzročnu vezu sa liječenjem Omnitropeom kod pacijenata bili su glavobolja (1,6%), bol na mjestu injekcije (1,1%), hematoma na mjestu injekcije (1,1%) i artralgiya (0,6%), procenjeno u 7359 pedijatrijski pacijenti (SAF). Većina neželjenih dejstava za koje je procenjeno da su povezani sa liječenjem somatropinom očekivani su na osnovu SmPC-a i poznatih za ovu vrstu klase molekula (GH). Intenzitet većine AE je bio blag ili umjeren.

Rezultati efikasnosti, procjenjeni na 6589 pedijatrijskih pacijenata (EFF koji se sastoji od 5671 prethodno liječenih, 915 prethodno liječenih rhGH i 3 pacijenta sa nedostajućim informacijama prije tretmana), pokazuju da je liječenje somatropinom bilo efikasno i rezultiralo je značajnim povećanjem rasta koji je u skladu sa objavljeno u opservacionim studijama drugih odobrenih lijekova za rhGH: 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 poslije 1 godine i do -0,98 poslije 5 godina liječenja somatropinom kod pacijenata koji su prethodno liječeni. 1628/6589 (24,7%) pacijenata EFF-a dostiglo je konačnu visinu prema mišljenju ljekara (netretiranih pacijenata: 1289/5671, 22,7%); rhGH prethodno tretiran: 338/915, 36,9%). Medijan (opseg) konačnog H SDS kod netretiranih pacijenata -1,51 (-9,3 do 2,7) i -1,43 (-8,7 do 2,1) kod prethodno lečenih pacijenata.

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

### Apsorpcija

Bioraspoloživost nakon supkutane primjene somatropina je otprilike 80% kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa nedostatkom hormona rasta. Supkutana doza od 0.035 mg/kg somatotropin rezultira u  $C_{max}$  i vrijednostima u plazmi u rasponu od 13-35 ng/ml i  $t_{max}$  vrijednostima od 3 do 6 sati.

### Eliminacija

Srednji terminalni poluživot somatropina nakon intravenozne primjene kod odraslih sa nedostatkom hormona rasta je oko 0,4 sata. Međutim, nakon supkutane primjene postiže se poluživot od 2 do 3 sata. Uočena razlika je vjerovatno uzrokovana sporom apsorpcijom sa mjesta injekcije nakon supkutane primjene.

### Posebne populacije

Apsolutna bioraspoloživost somatropina čini se sličnom kod muškaraca i žena nakon supkutane primjene.

Informacije o farmakokinetici somatropina u gerijatrijskim i pedijatrijskim populacijama, različitim rasama i pacijentima sa bubrežnom, jetrenom ili srčanom insuficijencijom ne postoje ili nisu potpuni.

## 5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima sa somatropinom u pogledu opće toksičnosti, lokalnog podnošenja i reproduktivne toksičnosti nisu uočeni klinički relevantni efekti.

U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima, rezultati genotoksičnosti u pogledu mutacije gena i indukcije hromosomskih aberacija bili su negativni.

Povećana fragilnost hromosoma uočena je u jednom *in vitro* ispitivanju na limfocitima uzetim od pacijenata nakon dugotrajnog liječenja somatropinom i nakon dodavanja radiomimetičkog lijeka bleomicina. Klinički značaj ovog nalaza je nejasan.

U drugom ispitivanju sa somatropinom nije utvrđen porast hromosomskih abnormalnosti u limfocitima pacijenata koji su primali dugotrajnu terapiju somatropinom.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih supstanci

dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
glicin  
poloksamer 188  
fenol  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

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

### 6.3 Rok trajanja

18 mjeseci.

Nakon prvog korištenja:

Nakon prvog korištenja patrona treba ostati u penu i treba se čuvati najviše 28 dana u frižideru (2°C - 8°C). Čuvati i transportovati ohlađeno (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena patrona:

Čuvati i transportovati u frižideru (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja lijeka u primjeni pogledati u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

1,5 ml rastvora u patroni (bezbojno staklo tip I) sa čepom u obliku klipa na jednoj strani (silikonizirani bromobutil), diskom (bromobutil) i kapičom (aluminij) na drugoj strani. Staklena patrona je fiksirana u prozirni spremnik i spojen na plastični mehanizam sa vijkom na jednom kraju.

Veličina pakovanja: 1 patrona.

### 6.6 Posebne mjere za uklanjanje lijeka i druge vrste postupanja

Omnitrope 10 mg/1,5 ml rastvor za injekciju je sterilan rastvor spreman za upotrebu za supkutanu injekciju u staklenoj patroni.

Ovaj proizvod je namijenjen za višekratnu upotrebu. Smije se primjenjivati samo pomoću pena SurePal 10, uređaja posebno izrađenog za primjenu Omnitrope 10 mg/1,5 ml rastvora za injekciju. Mora se primjenjivati pomoću sterilnih jednokratnih igli za pen. Pacijenti i osobe koje se brinu za pacijente moraju biti odgovarajuće educirani i dobiti uputstva za pravilno korištenje Omnitrope patrone i pena od ljekara ili drugog kvalificiranog zdravstvenog osoblja.

U nastavku je naveden opšti opis postupka primjene. Kod umetanja patrone, pričvršćivanja injekcijske igle i primjene obavezno je pridržavati se uputstava proizvođača za svaki pen.

1. Ruke moraju biti oprane.
2. Ako je rastvor zamućen ili sadrži čestice, ne smije se koristiti. Sadržaj mora biti bistar i bezbojan.
3. Dezinfikovati gumenu membranu pena maramicom za čišćenje.
4. Umetnuti patronu u SurePal 10 pridržavajući se uputstava za upotrebu koja dolaze sa penom.
5. Očistite mjesto injiciranja alkoholnom maramicom.
6. Primijenite odgovarajuću dozu supkutanom injekcijom pomoću sterilne igle za pen. Skinite iglu sa pena i odložite je u otpad prema lokalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

### 6.7 Režim izdavanja lijeka

ZU/Rp - Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja

## 7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

### NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

**PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)**

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10, A-6336 Langkampfen, Austrija

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Omnitrope 10 mg/1,5 ml rastvor za injekciju u patroni; reg.br.:04-07.3-2-2872/20 ; datum reg.: 17.03.2021.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA**

06.11.2024.godine