ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 j.m.), roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr zawiera 5 mg somatropiny*
Jeden wkład zawiera 10 mg (30 j.m.) somatropiny*.
* Somatropina jest ludzkim hormonem wzrostu produkowanym w komórkach bakterii *Escherichia coli* metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przezroczysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dzieci i młodzież

- Długotrwałe leczenie dzieci z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi nieprawidłowym wydzielaniem endogennego hormonu wzrostu.

- Długotrwałe leczenie dziewcząt od wieku 2 lat z zaburzeniami wzrostu powiązanymi z zespołem Turnera.

- Leczenie dzieci przed pokwitaniem z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi przewlekłą niewydolnością nerek do czasu ich przeszczepu.

Dorośli

- Uzupełnienie endogennego hormonu wzrostu u dorosłych z niedoborami hormonu wzrostu stwierdzone zarówno od dzieciństwa jak i w wieku dojrzałym. Niedobór hormonu wzrostu należy potwierdzić przed rozpoczęciem leczenia.
  U dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu diagnoza powinna być postawiona na podstawie etiologii:
  Początek choroby w wieku dojrzałym: u pacjenta musi występować niedobór hormonu wzrostu spowodowany chorobą podwzgórza lub przysadki oraz rozpoznany niedobór przynajmniej jednego innego hormonu (z wyjątkiem prolaktyny). Badanie niedoboru hormonu wzrostu powinno być wykonane po zastosowaniu odpowiedniego leczenia zastępczego niedoboru innych hormonów. Nie należy wykonywać testu na niedobór hormonu wzrostu przed wprowadzeniem odpowiedniej terapii zastępczej w niedoborze innych hormonów.
  Początek choroby w dzieciństwie: u pacjentów, u których występował niedobór hormonu wzrostu w dzieciństwie, przed rozpoczęciem leczenia produktem NutropinAq należy przeprowadzić ponowne badania potwierdzające niedobór hormonu wzrostu w wieku dojrzałym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Diagnozowanie i leczenie somatropiną powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy mających odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie w diagnozowaniu i prowadzeniu pacjentów ze

wskazaniem do stosowania leku.

Dawkowanie

Dawkowanie oraz schemat podawania produktu NutropinAq powinny być dostosowane indywidualnie dla każdego pacjenta.

Dzieci i młodzież

Zaburzenia wzrostu u dzieci spowodowane nieprawidłowym wydzielaniem hormonu wzrostu
0,025-0,035 mg/kg masy ciała podawane codziennie w iniekcjach podskórnych.
Leczenie somatropiną u dzieci i młodzieży powinno być kontynuowane do czasu zamknięcia nasad kości długich.

Zaburzenia wzrostu powiązane z zespołem Turnera
do 0,05 mg/kg masy ciała podawane codziennie w iniekcjach podskórnych.
Leczenie somatropiną u dzieci i młodzieży powinno być kontynuowane do czasu zamknięcia nasad kości długich.

Zaburzenia wzrostu spowodowane przewlekłą niewydolnością nerek
do 0,05 mg/kg masy ciała podawane codziennie w iniekcjach podskórnych.
Leczenie somatropiną u dzieci i młodzieży powinno być kontynuowane do czasu zamknięcia nasad kości długich, lub do czasu przeszczepu nerki.

Dorośli

Niedobór hormonu wzrostu u dorosłych
Na początku leczenia zaleca się podawanie małych dawek 0,15 - 0,3 mg w codziennych iniekcjach podskórnych. Dawkę należy stopniowo dostosować w zależności od oznaczanego w surowicy wartości insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. Insulin like Growth Factor I, IGF- I). Zalecana docelowa dawka, która będzie podawana długotrwale, rzadko przekracza 1,0 mg/dzień. Zazwyczaj podaje się najniższą skuteczną dawkę. U osób w podeszłym wieku lub osób otyłych mogą być zalecane mniejsze dawki.

Ze względu na stwierdzoną zwiększającą się w czasie wrażliwość mężczyzn na poziom stężenia IGF-I, u kobiet może być konieczne zastosowanie dawek większych niż u mężczyzn. Może to stwarzać ryzyko zastosowania dawki mniejszej niż konieczna u kobiet, szczególnie stosujących doustną terapię estrogenową, a zbyt dużej u mężczyzn.

Sposób podawania

Roztwór do wstrzykiwań należy podawać codziennie w iniekcjach podskórnych. Należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia.

Środki ostrożności przed podaniem produktu

NutropinAq jest dostarczony w postaci roztworu wielodawkowego. Bezpośrednio po wyjęciu z lodówki roztwór powinien być przezroczysty. Jeżeli roztwór jest mętny, nie należy go wstrzykiwać. Delikatnie obrócić w palcach wkład. Nie wstrząsać intensywnie, aby nie zdenaturować białka. NutropinAq przeznaczony jest do stosowania wyłącznie z NutropinAq Pen.

Instrukcja użytkowania i obsługi produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Somatropiny nie należy podawać pacjentom z zamkniętymi nasadami kości długich.

Nie wolno stosować somatropiny, jeśli istnieją dowody na aktywność nowotworu. Przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu należy zakończyć leczenie przeciwnowotworowe, nowotwory wewnątrzczaszkowe muszą być nieaktywne. Leczenie należy przerwać w przypadku dowodu na rozrost nowotworu.

Nie należy rozpoczynać terapii hormonem wzrostu u pacjentów w ciężkim stanie spowodowanym komplikacjami pooperacyjnymi po zabiegach wykonanych na otwartym sercu lub po chirurgii jamy brzusznej, u pacjentów po urazach wielonarządowych lub u pacjentów z ostrą niewydolnością oddechową.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej (patrz punkt 4.2).

Choroba nowotworowa
W przypadku pacjentów, u których występowała wcześniej choroba nowotworowa, należy zwrócić szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe nawrotu choroby.

Pacjenci po przebytym leczeniu zmiany wewnątrzczaszkowej powinni być często badani ze względu na ryzyko nawrotu lub progresji tej zmiany. Pacjenci z wcześniej stwierdzanymi nowotworami lub niedoborem hormonu wzrostu wtórnym do zmiany wewnątrzczaszkowej powinni być rutynowo badani ze względu na ryzyko nawrotu choroby podstawowej. U pacjentów, którzy w dzieciństwie występował nowotwór, a następnie otrzymywali somatropinę, stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia drugiego nowotworu. Najczęstszymi wśród tych kolejnych nowotworów były nowotwory wewnątrzczaszkowe, w szczególności oponiaki, u pacjentów otrzymujących radioterapię w leczeniu pierwszego nowotworu.

Zespół Pradera-Williego
Z wyjątkiem pacjentów z zespołem Pradera-Williego z jednocześnie zdiagnozowanym niedoborem hormonu wzrostu, Nutropin Aq nie jest wskazany w przewlekłym leczeniu dzieci, u których zaburzenia wzrostu są spowodowane genetycznie potwierdzonym istnieniem zespołu Pradera-Williego. Istnieją doniesienia o wystąpieniu śmiertelnych przypadków wśród dzieci z zespołem Pradera-Williego po rozpoczęciu podawania hormonu wzrostu, u których stwierdzono jeden lub więcej z następujących czynników ryzyka: znaczna otyłość, niedrożność górnych dróg oddechowych, bezdech periodyczny we śnie lub infekcje dróg oddechowych o nieznanej etiologii. Pacjenci płci męskiej z jednym lub więcej z tych faktorów są w grupie podwyższonego ryzyka w porównaniu z grupą pacjentów płci żeńskiej.

Ciężki stan pacjenta
Wpływ hormonu wzrostu na wyleczenie obserwowano w dwóch badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem 522 dorosłych pacjentów. Pacjenci byli w ciężkim stanie spowodowanym powikłaniami po zabiegach wykonanych na otwartym sercu lub operacji w jamie brzusznej, urazach wielonarządowych lub po przebytej ostrej niewydolności oddechowej. Odnotowano wyższą śmiertelność (41,9 % vs.19,3 %) wśród pacjentów leczonych hormonem wzrostu (dawki 5,3 - 8 mg/dobę) w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

Bezpieczeństwo kontynuowania terapii somatropiną u pacjentów w stanie krytycznym, przebywających na oddziałach intensywnej opieki medycznej z powodu powikłań pooperacyjnych po zabiegach wykonanych na otwartym sercu lub po operacji w jamie brzusznej, u pacjentów po urazach wielonarządowych lub u pacjentów z ostrą niewydolnością oddechową otrzymujących dawki zastępcze w stwierdzonych wskazaniach, nie zostało ustalone. Dlatego też, oszacowanie korzyści i ryzyka płynących z kontynuacji leczenia powinno być starannie rozważone.

Przewlekła niewydolność nerek
Pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu w następstwie przewlekłej niewydolności nerek powinni być poddawani okresowym badaniom lekarskim mającym na celu określenie postępu osteodystrofii nerkowej. Złuszczenie przynasady głowy kości udowej i martwica aseptyczna głowy kości udowej może wystąpić u dzieci z zaawansowaną osteodystrofią nerkową i w niedoborze hormonu wzrostu, nie

jest pewne czy terapia hormonem wzrostu wpływa na te schorzenia.

Młodzieńcze złuszczenie głowy kości udowej
U pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi, w tym z niedoborem hormonu wzrostu, biodro szpotawe może występować częściej niż w populacji ogólnej. Pacjent leczony somatropiną, u którego pojawia się utykanie lub skarży się na ból biodra lub kolana, powinien zostać zbadany przez lekarza.

Skolioza
W okresie szybkiego wzrostu skolioza może pogłębić się u każdego dziecka. Objawy skoliozy powinny być kontrolowane podczas leczenia. Jednak nie wykazano, aby leczenie hormonem wzrostu nasilało częstość występowania lub ciężkość skoliozy.

Kontrola glikemii
Biorąc pod uwagę fakt, iż somatropina może zmniejszyć wrażliwość na insulinę, należy obserwować pacjentów z objawami nietolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą, może być konieczne dostosowanie dawek insuliny po rozpoczęciu leczenia produktem NutropinAq. Pacjenci chorzy na cukrzycę oraz pacjenci z nietolerancją glukozy powinni być dokładnie obserwowani podczas leczenia somatropiną. Leczenie somatropiną nie jest wskazane u pacjentów z cukrzycą z czynną retinopatią proliferacyjną lub ciężką retinopatią nieproliferacyjną.

Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe
U niewielkiej liczby pacjentów leczonych somatropiną odnotowano: nadciśnienie wewnątrzczaszkowe z tarczą zastoinową, zaburzenia widzenia, ból głowy, mdłości i/lub wymioty. Objawy te występują zazwyczaj podczas pierwszych ośmiu tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem NutropinAq. We wszystkich odnotowanych przypadkach objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym ustępowały po zmniejszeniu dawki somatropiny lub po zakończeniu terapii. Zaleca się badanie oftalmoskopowe na początku i okresowo podczas całej terapii.

Niedoczynność tarczycy
Podczas leczenia somatropiną może wystąpić niedoczynność tarczycy, a nieleczona niedoczynność tarczycy może osłabić optymalną odpowiedź na leczenie produktem NutropinAq. Dlatego też, należy wykonywać okresowe badania czynności tarczycy oraz, jeśli jest to wskazane, zalecić leczenie hormonem tarczycy. Pacjenci z ciężką niedoczynnością tarczycy powinni być odpowiednio leczeni przed rozpoczęciem stosowania produktu NutropinAq.

Przeszczep nerki
Ze względu na fakt, że nie zbadano odpowiednio skutków kontynuacji leczenia somatropiną po przeszczepie nerek, należy zakończyć stosowanie produktu NutropinAq po operacji.

Leczenie glikokortykoidami
Równoczesne leczenie glikokortykoidami hamuje wzrost wywoływany przez produkt NutropinAq. Dlatego też pacjenci z niedoborem ACTH powinni mieć odpowiednio dostosowaną terapię zastępczą glikokortykoidami tak, aby nie hamować wzrostu. Nie oceniono stosowania produktu NutropinAq u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych terapii glikokortykoidami.

Białaczka
U niewielkiej liczby pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu leczonych hormonem wzrostu stwierdzono białaczkę. Nie ustalono, czy istnieje związek przyczynowy między leczeniem somatropiną a występowaniem białaczki.

Zapalenie trzustki
Chociaż zapalenie trzustki występuje rzadko, należy je wziąć pod uwagę u pacjentów leczonych somatropiną, u których wystąpi ból brzucha, zwłaszcza u dzieci.

Jednoczesne stosowanie terapii estrogenowej
Jeśli kobieta stosująca NutropinAq rozpoczyna doustną terapię estrogenową, może być konieczne zwiększenie dawki NutropinAq w celu podtrzymania poziomu stężenia IGF-1 w osoczu w zakresie prawidłowym dla wieku. I odwrotnie, jeśli kobieta przyjmująca NutropinAq przerywa stosowanie

doustnej terapii estrogenowej, może być konieczne zmniejszenia dawki NutropinAq w celu uniknięcia zbyt dużego stężenia hormonu wzrostu i/lub działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze
Lek zawiera mniej niż 1 milimol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy, że lek uznaje się za ”wolny od sodu".

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niewielka ilość opublikowanych danych wskazuje, że wpływ leczenia hormonem wzrostu zwiększa klirens antypiryny metabolizowanej przez cytochrom P450 u człowieka. Zaleca się kontrolę podczas podawania somatropiny z lekami, które są metabolizowane przez enzymy wątrobowe rodziny CYP450, takimi jak kortykosteroidy, steroidowe hormony płciowe, leki przeciwdrgawkowe i cyklosporyna.

U pacjentów leczonych somatropiną może ujawnić się wcześniej nierozpoznana centralna (wtórna) niedoczynność nadnerczy, wymagająca zastępczego leczenia glikokortykosterydami. Ponadto po rozpoczęciu leczenia somatropiną pacjenci leczeni zastępczo glikokortykosterydami z powodu wcześniej nierozpoznanej niedoczynności nadnerczy mogą wymagać zwiększenia dawek podtrzymujących i stosowanych w sytuacji stresu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z cukrzycą wymagających leczenia tym produktem, dawka insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych może wymagać dopasowania w momencie rozpoczęcia stosowania somatropiny (patrz punkt 4.4).

U kobiet przyjmujących zastępczą doustną terapię estrogenową może być niezbędne zastosowanie większej dawki hormonu wzrostu w celu osiągnięcia zamierzonego skutku terapii (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływa na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania somatropiny u kobiet w okresie ciąży. Dlatego ryzyko dla człowieka nie jest znane. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).
Somatropina nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży należy przerwać jej stosowanie w okresie ciąży. W okresie ciąży somatropina w organizmie matki będzie w znacznym stopniu zastępowana przez ludzki laktogen łożyskowy.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy somatropina i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Brak danych z badań na zwierzętach.
Należy zachować ostrożność w razie karmienia piersią w trakcie leczenia produktem NutropinAq.

Płodność
Nie oceniano wpływu produktu NutripinAq w konwencjonalnych badaniach nad płodnością u zwierząt (patrz punkt 5.3) lub w badaniach klinicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie jest znany wpływ somatropiny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane występujące u dorosłych i dzieci otrzymujących produkt Nutropin, NutropinAq, Nutropin Depot lub Protropin (somatrem) zebrane są w poniższej tabeli i pochodzą z doniesień z badań klinicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (642 pacjentów) oraz źródeł dostępnych po wprowadzeniu do obrotu, które obejmowały przegląd obserwacji (badanie National Cooperative Growth Study [NCGS] u 35 344 pacjentów). Działania niepożądane wystąpiły u około 2,5% pacjentów w badaniu NCGS.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie kluczowych oraz drugorzędowych badań klinicznych były: niedoczynność tarczycy, zaburzenia tolerancji glukozy, bóle głowy, wzmożone napięcie mięśniowe, ból stawów, ból mięśni, obrzęk obwodowy, obrzęk, osłabienie, odczyn w miejscu wstrzyknięcia oraz obecność specyficznych przeciwciał na produkt.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w trakcie kluczowych oraz drugorzędowych badań klinicznych były nowotwór oraz nadciśnienie wewnątrzczaszkowe.

W trakcie kluczowych i drugorzędowych badań klinicznych oraz w trakcie obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów (złośliwych i łagodnych) (patrz punkty 4.3 oraz 4.4). Większość zgłaszanych nowotworów to nawrót wcześniej występującego nowotworu lub wystąpienie drugorzędowego nowotworu.

Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe zgłaszano w trakcie obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu. Jest ono zazwyczaj związane z występowaniem tarczy zastoinowej, zaburzeń widzenia, bólu głowy, mdłościami i (lub) wymiotami. Objawy te występują zazwyczaj w trakcie pierwszych ośmiu tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem NutropinAq.

NutropinAq zmniejsza wrażliwość na insulinę; zaburzenia tolerancji glukozy zgłaszano zarówno w trakcie kluczowych, jak i drugorzędowych badaniach klinicznych oraz w trakcie obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu. W trakcie obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki cukrzycy oraz hiperglikemii (patrz punkt 4.4).

Odczyny w miejscu wstrzyknięcia takie jak krwotok, zanik, pokrzywka oraz świąd zgłaszano w trakcie kluczowych i drugorzędowych badań klinicznych i (lub) w trakcie obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu. Przypadków tych można uniknąć poprzez prawidłową technikę wstrzyknięcia oraz zmienianie miejsc wstrzyknięć.

U niewielkiej liczby pacjentów mogą tworzyć się przeciwciała na białko somatropiny. Zdolność wiązania przeciwciał hormonu wzrostu była mniejsza niż 2 mg/l u pacjentów, którym podawano produkt NutropinAq, co nie było związane z odwracalnie zaburzonym tempem wzrostu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 zawiera działania niepożądane, które wystąpiły w badaniach klinicznych i doświadczeniach po wprowadzeniu produktu do obrotu bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100, < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000, < 1/100); rzadko (≥ 1/10,000, < 1/1,000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono w kolejności od zmniejszającej się ciężkości. Inne działania niepożądane zidentyfikowano po wprowadzeniu produktu NutropinAq do obrotu. Ponieważ niniejsze działania niepożądane były zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieokreślonej wielkości, nie jest możliwe określenie częstości ich występowania.

Klasyfikacja układów i narządów	**Reakcje stwierdzane w kluczowych i wspierających badaniach klinicznych (u 642 pacjentów)**	**Reakcje stwierdzane w doświadczeniach po wprowadzeniu leku do obrotu**
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często: nowotwór złośliwy, nowotwór łagodny	Rzadko: nawrót nowotworu złośliwego, znamię melanocytowe
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często: niedokrwistość	
Zaburzenia endokrynologiczne	Często: niedoczynność tarczycy	Rzadko: niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często: zaburzenia tolerancji glukozy Niezbyt często: hipoglikemia, hiperfosfatemia	Rzadko: cukrzyca, hiperglikemia, hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: zaburzenia osobowości	Rzadko: nieprawidłowe zachowanie, depresja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Często: ból głowy, wzmożone napięcie mięśniowe, Niezbyt często: zespół cieśni nadgarstka, senność, oczopląs	Niezbyt często: ból głowy Rzadko: łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, migrena, zespół cieśni nadgarstka, przeczulica, zawroty głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często: obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, podwójne widzenie	Rzadko: obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, nieostre widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często: zawroty głowy	
Zaburzenia serca	Niezbyt często: częstoskurcz	
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często: nadciśnienie	Rzadko: nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Rzadko: przerost migdałków Niezbyt często: przerost migdałków gardłowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często: ból brzucha, wymioty, nudności, wzdęcie	Rzadko: ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: złuszczające zapalenie skóry, zanik skóry, przerost skóry, hirsutyzm, lipodystrofia, pokrzywka	Rzadko: uogólniony świąd, pokrzywka, wysypka
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często u dorosłych, często u dzieci: ból stawów, ból mięśni Niezbyt często: zanik mięśni, ból kości	Niezbyt często: złuszczenie nasady kości, progresja skoliozy, ból stawów Rzadko: nieprawidłowy rozwój kości, osteochondroza, osłabienie mięśni, ból kończyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często: nietrzymanie moczu, częstomocz, wielomocz, nieprawidłowy skład moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często: krwotok maciczny, wydzielina z narządów płciowych	Niezbyt często: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często u dorosłych, często u dzieci: obrzęk obwodowy, obrzęk Często: osłabienie, odczyn w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często: krwotok w miejscu wstrzyknięcia, zanik w miejscu wstrzyknięcia, guz w miejscu wstrzyknięcia, przerost	Niezbyt często: obrzęk obwodowy, obrzęk, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (podrażnienie, ból) Rzadko: osłabienie, obrzęk twarzy, zmęczenie, drażliwość, ból, gorączka, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (krwotok, krwiak, zanik, pokrzywka, świąd, obrzęk, rumień)
Badania diagnostyczne	Często: występowanie przeciwciał swoistych dla produktu	Rzadko: wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost masy ciała

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory

Istnieje ryzyko nowotworu związanego z leczeniem GH. Istniejące ryzyko różni się w zależności od współistniejącej przyczyny niedoboru hormonu wzrostu (np. wtórnego do patologicznych zmian wewnątrzczaszkowych), związanych współistniejących schorzeń oraz zastosowanego leczenia(-ń). Nie należy rozpoczynać leczenia produktem NutropinAq w przypadku czynnego nowotworu. Pacjenci z występującymi wcześniej nowotworami wtórnymi lub niedoborem hormonu wzrostu spowodowanego patologicznymi zmianami wewnątrzczaszkowymi powinni być rutynowo badani w kierunku postępu lub nawrotu choroby podstawowej. Należy przerwać leczenie w przypadku stwierdzenia wzrostu nowotworu.

Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe

We wszystkich zgłoszonych przypadkach, nadciśnienie wewnątrzczaszkowe oraz związane przedmiotowe i podmiotowe objawy ustąpiły po zmniejszeniu dawki produktu NutropinAq lub przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4.) Zaleca się badanie dna oka na początku leczenia i okresowo w trakcie leczenia.

Niedoczynność tarczycy

W trakcie leczenia produktem NutropinAq może wystąpić niedoczynność tarczycy. Nieleczona niedoczynność tarczycy może zakłócić optymalną odpowiedź na produkt NutropinAq. U pacjentów należy prowadzić regularne badania czynności tarczycy i w razie konieczności wprowadzić leczenie hormonem tarczycy. Pacjenci z występującą wcześniej niedoczynnością tarczycy powinni być leczeni przed rozpoczęciem leczenia produktem NutropinAq.

Kontrola glikemii

Ponieważ produkt NutropinAq może zmniejszać wrażliwość na insulinę, pacjentów należy monitorować w kierunku nietolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą, po rozpoczęciu leczenia produktem NutropinAq, dawka insuliny może wymagać dostosowania. Pacjentów z cukrzycą należy ściśle monitorować w trakcie leczenia somatropiną.

Odczyny w miejscu wstrzyknięcia

Odczynów w miejscu wstrzyknięcia można uniknąć stosując prawidłową technikę wstrzyknięcia oraz zmianę miejsc wstrzyknięć.

Złuszczenie nasady kości

Pacjenci z zaburzeniami endokrynologicznymi są bardziej podatni na wystąpienie złuszczenia nasady kości.

Swoiste dla wskazania działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych:

Dzieci i młodzież

Dzieci z zaburzeniem wzrostu spowodowanym nieprawidłowym wydzielaniem hormonu wzrostu (n=236)

Często: nowotwór ośrodkowego układu nerwowego (u 2 pacjentów doszło do nawrotu rdzeniaka zarodkowego [medulloblastoma], u 1 pacjenta wystąpił łagodny nowotwór o nazwie histiocytoma). Patrz także punkt 4.4.

Dziewczęta z zaburzeniem wzrostu związanym z zespołem Turnera (n=108)
Często: nadmierne krawienia miesiączkowe.

Dzieci z zaburzeniem wzrostu związanym z przewlekłą niewydolnością nerek (n=171)
Często: niewydolność nerek, zapalenie otrzewnej, martwica kości, wzrost stężenia kreatyniny we krwi.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek, którym podaje się produkt NutropinAq są bardziej podatne na rozwój nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, chociaż częstsze występowanie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego stwierdzono także u dzieci z organicznym niedoborem hormonu wzrostu i zespołem Turnera. Największe ryzyko występuje na początku leczenia.

Dorośli:

Dorośli z niedoborem hormonu wzrostu (n=127)
Bardzo często: parestezja
Często: hiperglikemia, hiperlipidemia, bezsenność, zaburzenia mazi stawowej, choroba zwyrodnieniowa stawów, osłabienie siły mięśniowej, ból pleców, ból piersi, ginekomastia.

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

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Ostre przedawkowanie może prowadzić do hiperglikemii. Długotrwałe przedawkowanie może prowadzić do gigantyzmu i (lub) do akromegalii zgodnie ze znanymi działaniami nadmiaru ludzkiego hormonu wzrostu.

Leczenie

Stosuje się leczenie objawowe i wspomagające. Nie istnieje antidotum na przedawkowanie somatropiny. Należy monitorować czynność tarczycy po przedawkowaniu somatropiny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony przysadki mózgowej i podwzgórza oraz ich analogi
Somatropina i analogi, Kod ATC: H01 AC 01

Mechanizm działania

Somatropina pobudza tempo wzrostu u dzieci z niedoborem endogennego hormonu wzrostu oraz u dzieci z zaburzeniami wzrostu z powodu zespołu Turnera lub przewlekłej niewydolności nerek; zwiększa osiągany przez nie ostateczny wzrost. Leczenie somatropiną dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu powoduje zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej, zwiększenie beztłuszczowej masy ciała oraz zwiększenie mineralnej gęstości kręgosłupa. Zmiany metaboliczne u

leczonych pacjentów dotyczą również normalizacji poziomu IGF-I w surowicy.

Właściwości farmakodynamiczne

Testy przedkliniczne i kliniczne zarówno *in vivo* jak i *in vitro* udowodniły, że somatropina jest równoważna terapeutycznie z ludzkim hormonem wzrostu pochodzenia przysadkowego.

Wykazane działania dla ludzkiego hormonu wzrostu są następujące:

Wzrost tkanek
1. Wzrost kośćca: hormon wzrostu i jego czynnik pośredniczący IGF-I pobudzają wzrost kośćca u dzieci z niedoborem hormonu wzrostu poprzez działanie na chrząstkę przynasadową kości długich. Przejawia się to mierzalnym wzrostem długości kości do czasu, aż chrząstki te zamkną się pod koniec okresu dojrzewania.
2. Wzrost komórek: leczenie somatropiną powoduje wzrost zarówno liczby jak i wielkości komórek mięśni szkieletowych.
3. Wzrost narządów: hormon wzrostu zwiększa rozmiar narządów wewnętrznych, w tym nerek, oraz zwiększa masę krwinek czerwonych.

Metabolizm białek
Wzrost liniowy jest częściowo ułatwiony przez syntezę białek stymulowaną hormonem wzrostu. Odzwierciedla się to zatrzymaniem azotu, na co wskazuje obserwowane obniżenie wydzielania azotu z moczem oraz stężenie azotu mocznikowego we krwi podczas leczenia hormonem wzrostu.

Metabolizm węglowodanów
Pacjenci z nieprawidłowym wydzielaniem hormonu wzrostu odczuwają czasami objawy hipoglikemii na czczo, co ulega poprawie podczas leczenia somatropiną. Leczenie hormonem wzrostu może obniżyć wrażliwość na insulinę oraz może zaburzyć tolerancję glukozy.

Metabolizm pierwiastków
Somatropina pobudza zatrzymywanie sodu, potasu i fosforu. Stężenie nieorganicznego fosforu w surowicy jest zwiększone u pacjentów z niedoborami hormonu wzrostu po terapii produktem NutropinAq. Wynika to z aktywności metabolicznej związanej ze wzrostem kości oraz zwiększonej reabsorpcji kanalikowej pierwiastka w nerkach. Somatropina nie wpływa znacząco na poziom wapnia w surowicy. Pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu wykazują niską gęstość mineralną kości, a u pacjentów, u których choroba rozpoczęła się w wieku dziecięcym, udowodniono, że NutropinAq zwiększa gęstość mineralną kręgosłupa w zależności od podawanej dawki.

Metabolizm tkanki łącznej
Somatropina stymuluje syntezę siarczanu chondroityny oraz kolagenu, a także wydzielania hydroksyproliny z moczem.

Budowa organizmu
Dorośli pacjenci z niedoborem hormonu wzrostu, którzy byli leczeni somatropiną w średniej dawce 0,014 mg/kg masy ciała na dobę, wykazali zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej i zwiększenie beztłuszczowej masy ciała. Chociaż zmiany te są związane są ze wzrostem całkowitej objętości wody w organizmie oraz masy kostnej, to ogólnym skutkiem leczenia somatropiną jest zmiana budowy organizmu. Skutek ten utrzymuje się, jeżeli leczenie jest kontynuowane.

Bezpieczeństwo i skuteczność ćkliniczna

Zaburzenia wzrostu u dzieci

Przeprowadzono dwa kluczowe, otwarte, niekontrolowane, wieloośrodkowe badania, z czego jedno wyłącznie w grupie uprzednio nieleczonych pacjentów (n=67) oraz drugie w grupie uprzednio nieleczonych pacjentów (n=63) i w grupie dzieci uprzednio leczonych somatropiną (n=9). Dawka w obydwu badaniach wynosiła 0,043 mg/kg/dobę, podawana podskórnie (sc.). Dawki zastosowane w tych badaniach, prowadzonych w USA, były zgodne z zatwierdzonym w USA schematem

dawkowania. Z 139 włączonych do badania pacjentów, 128 ukończyło pierwsze 12 miesięcy terapii, ze średnim czasem leczenia wynoszącym 3,2 oraz 4,6 lat i całkowitą ekspozycją 542 pacjento-lata. W obydwu badaniach wystąpił znaczące polepszenie tempa wzrostu u pacjentów nie leczonych wcześniej, z 4,2 do 10,9 cm/rok w pierwszym badaniu oraz z 4,8 do 11,2 cm/rok w drugim badaniu, w ciągu 12 miesięcy. Tempo wzrostu zmniejszyło się po pierwszym roku w obydwu badaniach, ale wciąż było większe niż w okresie przed leczeniem i utrzymywało się do 48 miesięcy (7,1 cm/rok). Wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu (SDS, ang. *standard deviation score*) poprawiał się z roku na rok, wzrastając z -3,0 do -2,7 na początku badania do -1,0 do -0,8 w 36 miesiącu. Poprawie wzrostu nie towarzyszyło zbędne zaawansowanie wieku kostnego, które mogłoby w przyszłości zagrażać zdolności do wzrostu. Przewidywany wzrost osoby dorosłej (PAH, ang. *predicted adult height*) wzrósł z 157,7-161,9 cm na początku badania do 161,4-167,4 cm w 12 miesiącu oraz 166,2-171,1 cm w 36 miesiącu.

Uzupełniających danych dostarczyły dwa inne badania, w których pacjenci otrzymywali dawki wynoszące 0,3 lub 0,6 mg/kg/tydzień w postaci jednego wstrzyknięcia raz na dobę lub trzech wstrzyknięć w ciągu tygodnia, lub 0,029 mg/kg/dzień. Dane dotyczące szybkości wzrostu oraz wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu były zasadniczo podobne do obserwowanych w badaniach kluczowych.

U 51 pacjentów, którzy osiągnęli wzrost bliski wzrostowi osoby dorosłej po średnim czasie leczenia równym 6 lat u chłopców oraz 5 lat u dziewcząt, średni wskaźnik odchylenia standardowego wzrostu bliskiego wzrostowi osoby dorosłej wynosił -0,7 u mężczyzn oraz -1,2 u kobiet.

Poziom IGF-I wzrósł z 43 ng/ml na początku badania do 252 ng/ml w 36 miesiącu, co w przybliżeniu odpowiada normalnemu poziomowi oczekiwanemu u dzieci w tym wieku.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach kluczowych były: zakażenie, ból głowy, zapalenie ucha środkowego, gorączka, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie żołądka i jelit oraz wymioty.

Zaburzenia wzrostu spowodowane przewlekłą niewydolnością nerek

Przeprowadzono dwa kluczowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badania w grupie pacjentów z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi przewlekłą niewydolnością nerek (CRI, *ang. chronic renal insufficiency*). Każde badanie obejmowało dwuletni okres leczenia z ramieniem placebo, po którym badanie kontynuowano jako badanie otwarte, niekontrolowane, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali somatropinę. W obydwu badaniach dawka wynosiła 0,05 mg/kg/dobę i była podawana podskórnie (sc.). Wyniki obydwu badań były zbliżone.

Całkowita liczba 128 pacjentów otrzymywała somatropinę przez 24 miesiące kontrolowanej fazy obydwu badań, 139 pacjentów leczono somatropiną w fazie otwartej, będącej przedłużeniem badania. W sumie 171 pacjentów podawano somatropinę przez średni okres 3,5 lub 2,8 lat.

Obydwa badania wykazały statystycznie znaczące zwiększenie tempa wzrostu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w pierwszym roku (9,1-10,9 cm/rok wobec 6,2-6,6 cm/rok), który zmniejszył sie w niewielkim stopniu w drugim roku (7,4-7,9 cm/rok wobec 5,5-6,6 cm/rok). Wykazano również znaczący wzrost wskaźnika średniego odchylenia standardowego wzrostu (SDS) u pacjentów leczonych somatropiną z -2,9 do -2,7 na początku badania do -1,6 do -1,4 w ciągu 24 miesięcy. Zwiększenie wzrostu utrzymano u pacjentów leczonych przez 36 lub 48 miesięcy. Łącznie 58% i 65% pacjentów leczonych somatropiną, których wzrost był poniżej normalnego zakresu na początku badania, osiągnęło wzrost w normalnym zakresie do 24 miesiąca leczenia.

Wyniki do 60. miesiąca pokazują dalszy ciąg poprawy, większa liczba pacjentów osiągnęła wskaźnik średniego odchylenia standardowego wzrostu w normalnym zakresie. Średnia zmiana we wskaźniku średniego odchylenia standardowego wzrostu po 5 latach leczenia był bliska dwóm odchyleniom standardowym (SDs, *ang. standard deviations*). Zaobserwowano statystycznie znaczący wzrost wskaźnika średniego odchylenia standardowego przewidywanego wzrostu osoby dorosłej (PAH SDS), z -1,6 lub -1-7 na początku badania do -0,7 lub -0,9 w 24. miesiącu. Wskaźnik ten kontynuował wzrost

u tych pacjentów leczonych przez 36 i 48 miesięcy.

Stężenia IGF-I, które były małe na początku badania, zostały doprowadzony do normalnego zakresu w trakcie leczenia somatropiną.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane były zarówno z produktem NutropinAq, jak i z placebo, były to: gorączka, infekcja, wymioty, nasilenie kaszlu, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa oraz zapalenie ucha środkowego. Często występowały przypadki infekcji dróg moczowych.

Zaburzenia wzrostu powiązane z zespołem Turnera

Jedno kluczowe, wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie przeprowadzono w grupie pacjentów z zespołem Turnera. Pacjenci otrzymywali podskórnie (sc.) dawkę 0,125 mg/kg trzy razy w tygodniu lub 0,054 mg/kg/dobę, obydwa schematy dawkowania dostarczały łączną dawkę tygodniową w wysokości około 0,375 mg/kg. Pacjentów w wieku poniżej 11 lat również zrandomizowano do otrzymywania terapii estrogenowej, albo w późnym (w wieku 15 lat) albo we wczesnym (w wieku 12 lat) okresie dorastania.

Łącznie 117 pacjentów leczono somatropiną; 36 otrzymywało somatropinę w dawce 0,125 mg/kg trzy razy w tygodniu oraz 81 pacjentów otrzymywało 0,054 mg/kg somatropiny raz na dobę. Średni czas leczenia wynosił 4,7 lat w grupie otrzymującej somatropinę trzy razy w tygodniu oraz 4,6 lat w grupie pacjentów otrzymującej somatropinę raz na dobę.

Tempo wzrostu zwiększyło się znacząco z 3,6-4,1 cm/rok na początku badania do 6,7-8,1 cm/rok w 12. miesiącu, 6,7-6,8 cm/rok w 24. miesiącu oraz 4,5-5,1 cm/rok w 48. miesiącu. Towarzyszyło temu znaczące zwiększenie wskaźnika średniego odchylenia standardowego wzrostu z -0,1 do 0,5 na początku badania do 0,0 do 0,7 w 12. miesiącu oraz 1,6 do 1,7 w 48. miesiącu. W porównaniu z odpowiadającymi, historycznymi danymi z badań z kontrolą, wczesna terapia somatropiną (średnia długość trwania 5,6 lat) połączona z terapią zastępczą estrogenami w wieku 12 lat skutkowała zwiększeniem wzrostu w wieku dorosłym o 5,9 cm (n=26), podczas gdy dziewczęta, u których rozpoczęto terapię estrogenami w wieku 15 lat (średnia długość trwania leczenia somatropiną 6,1 lat) uzyskały średnie zwiększenie wzrostu w wieku dorosłym o 8,3 cm (n=29). Największą poprawę wzrostu w wieku dorosłym obserwowano zatem u pacjentów, którzy wcześnie otrzymywali terapię hormonem wzrostu i estrogenami w wieku powyżej 14 lat.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: objawy grypy, zakażenie, ból głowy, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa oraz zapalenie ucha środkowego. Zdarzenia te są oczekiwane u dzieci i były to zdarzenia niepożądane o przebiegu łagodnym/umiarkowanym.

Niedobór hormonu wzrostu u dorosłych

Przeprowadzono dwa kluczowe, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą badania w grupie pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu w wieku dorosłym (AGHD, *ang. adult growth hormone deficiency*), pierwsze w grupie z początkiem choroby w wieku dojrzałym (n=166) oraz drugie z początkiem choroby w dzieciństwie (n=64). Dawka somatropiny wynosiła 0,0125 mg/kg/dobę sc. w grupie z początkiem choroby w wieku dojrzałym oraz 0,0125 lub 0,025 mg/kg/dobę w grupie z początkiem choroby w dzieciństwie.
W obydwu badaniach, leczenie somatropiną skutkowało znaczącymi zmianami w porównaniu do grupy otrzymującej placebo w całkowitej zawartości procentowej tłuszczu w organizmie (-6,3 do -3,6 wobec +0,2 do -0,1), zawartości procentowej tłuszczu trzewnego (-7,6 do -4,3 wobec +0,6 do 0,0) oraz całkowitej zawartości procentowej masy beztłuszczowej w organizmie (+3,6 do +6,4 wobec -0,2 do +0,2). Zmiany te były bardzo znaczące po 12 miesiącach obydwu badań oraz po 24 miesiącach w badaniu w grupie z początkiem choroby w dzieciństwie. W 12 miesiącu zmiana procentowa była większa w badaniu w grupie z początkiem choroby w dzieciństwie niż w grupie z początkiem choroby w wieku dojrzałym. Nie zaobserwowano znaczących zmian w gęstości mineralnej tkanki kostnej

(BMD, *ang. bone mineral density*) w grupie pacjentów z początkiem choroby w wieku dojrzałym, jednakże w badaniu w grupie z początkiem choroby w dzieciństwie, we wszystkich grupach w ciągu 24 miesięcy wystąpił wzrost gęstości mineralnej tkanki kostnej (BMD), jakkolwiek nie wykazano statystycznie znaczącej reakcji na dawkę dla całkowitej gęstości mineralnej tkanki kostnej (BMD). Gęstość mineralna tkanki kostnej (BMD) kręgosłupa lędźwiowego statystycznie znacząco wzrosła w obydwu leczonych grupach, wzrost ten był zależny od dawki.

Uzupełniające dane uzyskane w badaniu w grupie pacjentów z początkiem choroby w wieku dojrzałym były podobne do tych, które uzyskano w badaniach kluczowych, ponadto wykazano pewne poprawienie wyników gęstości mineralnej tkanki kostnej (BMD).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (AEs) w dwóch badaniach kluczowych były: ból głowy, obrzęk, ból stawów/choroba zwyrodnieniowa stawów, zapalenie pochewki ścięgna, przeczulica oraz reakcja alergiczna/wysypka. Częstość występowania tych działań niepożądanych była również duża w grupie otrzymującej placebo.

W podsumowaniu, somatropina jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu w wieku dorosłym zarówno w przypadku początku choroby w dzieciństwie, jak i w wieku dojrzałym.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu NutropinAq zostały przebadane jedynie u zdrowych, dorosłych mężczyzn.

Ogólna charakterystyka

Absorpcja

Całkowita biodostępność rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu po podaniu podskórnym wynosi około 80 %.

Dystrybucja

*B*adania somatropiny na zwierzętach wykazały, że hormon wzrostu gromadzi się w organach dobrze ukrwionych, szczególnie w wątrobie i nerkach. Objętość dystrybucji dla somatropiny w stanie równowagi u dorosłych zdrowych mężczyzn wynosi około 50 ml/kg masy ciała, co odpowiada w przybliżeniu objętości surowicy.

Metabolizm

*Z*arówno wątroba jak i nerki są ważnymi dla hormonu wzrostu organami katabolizującymi białka. Badania na zwierzętach sugerują, że nerki są dominującym narządem odpowiedzialnym za klirens. Hormon wzrostu jest filtrowany w kłębuszku nerkowym i reabsorbowany w kanalikach bliższych. Następnie jest rozdzielany w komórkach nerkowych na aminokwasy budulcowe, które wracają do krążenia ogólnego.

Wydalanie

Po wstrzyknięciu podskórnym jednej dawki, średni czas półtrwania $t_{1/2}$ somatropiny wynosi około 2,3 godziny. Po wstrzyknięciu dożylnym jednej dawki somatropiny, średni czas półtrwania $t_{1/2\beta}$ lub $t_{1/2\gamma}$ wynosi około 20 minut a średni zanotowany klirens znajduje się w zakresie od 116-174 ml/godzinę/kg.

Dostępne dane literaturowe sugerują, że klirens somatropiny jest podobny zarówno u dorosłych jak i u dzieci.

Szczególne grupy pacjentów

Brak pełnej informacji dotyczącej farmakokinetyki somatropiny u osób w podeszłym wieku oraz u dzieci i młodzieży, u różnych ras lub płci oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież
Dostępne dane literaturowe wskazują, że wartości klirensu somatropiny są podobne u dorosłych i u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku
Ograniczone opublikowane dane sugerują, że nie ma różnicy wartości klirensu osoczowego oraz średniego stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym somatropiny między młodymi pacjentami a pacjentami w podeszłym wieku.

Rasa
Odnotowane wartości okresu półtrwania dla endogennego hormonu wzrostu (GH) u zdrowych, dorosłych mężczyzn rasy czarnej nie różnią się od wartości obserwowanych u zdrowych mężczyzn rasy białej. Brak danych dotyczących innych ras.

Niedobór hormonu wzrostu
Klirens i średni okres półtrwania $t1/2$ somatropiny u dzieci i dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu są podobne do tych, obserwowanych u zdrowych osób.

Zaburzenia czynności nerek
Dzieci i dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek i w schyłkowej fazie choroby nerek wykazują skłonność do zmniejszonego klirensu w porównaniu ze zdrowymi osobami. Endogenne wytwarzanie hormonu wzrostu może się również zwiększyć u pacjentów w schyłkowej fazie choroby nerek. Nie stwierdzono kumulacji somatropiny u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek oraz w schyłkowej fazie choroby nerek, u których została podana zalecona dawka.

Zespół Turnera
Ograniczona liczba opublikowanych danych dotyczących egzogennie dostarczanej somatropiny sugeruje, że okres półtrwania absorpcji i eliminacji oraz czas, w którym występuje maksymalne stężenie t_{max} u pacjentów z zespołem Turnera są podobne do tych, jakie obserwuje się zarówno u zdrowych osób, jak i u pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby odnotowano obniżenie klirensu somatropiny. Kliniczne znaczenie tego obniżenia nie jest znane.

Płeć
Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki w zależności od płci dla produktu NutropinAq. Dostępne dane literaturowe wskazują, że farmakokinetyka somatropiny jest podobna u mężczyzn i kobiet.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi w oparciu o konwencjonalne badania toksyczności ostrej i toksyczności z zastosowaniem dawek wielokrotnych.

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego i genotoksycznego produktu NutropinAq. W badaniach genotoksyczności innych produktów zawierających rekombinowany hormon wzrostu nie wykazano mutacji genowych w testach mutacji powrotnych u bakterii, uszkodzeń chromosomu w ludzkich limfocytach oraz mysich komórkach szpiku, konwersji genów u drożdży ani poreperacyjnej syntezy DNA w ludzkich komórkach nowotworowych. W badaniach dotyczących działania rakotwórczego rekombinowanego, aktywnego hormonu wzrostu u szczurów i myszy, nie odnotowano wzrostu występowania nowotworów.

Toksyczność dotycząca reprodukcji i rozwoju

Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań dotyczących reprodukcji. Znane jest hamujące

działanie somatropiny na rozmnażanie u samców i samic szczura w dawkach 3 IU/kg/dobę (1 mg/kg/dobę) lub większych oraz ze zmniejszeniem częstości kopulacji oraz poczęć, wydłużeniem lub brakiem cyklu rujowego w dawkach 10 IU/kg/dzień (3,3 mg/kg/dobę). Długoterminowe leczenie ciężarnych i karmiących małp oraz nowo urodzonych zwierząt do wieku młodzieńczego, dojrzałości seksualnej i okresu rozrodczego nie wskazywały na występowanie istotnych zaburzeń płodności, ciąży, porodu, karmienia czy rozwoju potomstwa.

Ocena ryzyka dla środowiska (ERA, *ang. Environmental risk assessment*)

W proponowanych wskazaniach, nie jest spodziewane powstanie nieakceptowanego zagrożenia dla środowiska w związku ze stosowaniem somatropiny.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

chlorek sodu
płynny fenol
polisorbat 20
dihydrat cytrynianu sodu
kwas cytrynowy bezwodny
woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Biorąc pod uwagę brak badań niezgodności, produktu NutropinAq nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3. Okres trwałości

2 lata.

Fizyczną i chemiczną stabilność gotowego do podania produktu ustalono na 28 dni pod warunkiem przechowywania leku w temperaturze od 2°C do 8ºC.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, raz otwarty produkt może być przechowywany maksymalnie przez 28 dni w temperaturze od 2ºC do 8ºC. NutropinAq nie powinien być przetrzymywany poza lodówką dłużej niż jedną godzinę na dobę.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C). Nie zamrażać.
Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania gotowego do podania produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy wkład (szkło typu I) zawiera 2 ml roztworu do wstrzykiwań, jest zamknięty gumową zatyczką i gumowym kapslem.

Opakowanie zawiera 1, 3 lub 6 wkładów.

Nie wszystkie opakowania muszą być dostępne (zarejestrowane) na rynku.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca użytkowania leku
Produkt NutropinAq występuje w postaci wielodawkowego roztworu.

Bezpośrednio po wyjęciu z lodówki roztwór powinien być przezroczysty. Jeżeli roztwór jest mętny, nie należy go wstrzykiwać.
Delikatnie obrócić w palcach wkład. Nie wstrząsać intensywnie, aby nie zdenaturować białka.

Do wstrzyknięcia produktu NutropinAq we wkładzie zaleca się używanie wyłącznie NutropinAq Pen. Nieosłonięty środek gumowego korka wkładu NutropinAq należy bezpośrednio przed przekłuciem igłą oczyścić alkoholem lub innym środkiem antyseptycznym, aby zapobiec zainfekowaniu zawartości wkładu podczas powtarzanych nakłuć igłą. Zaleca się podawać NutropinAq za pomocą sterylnych, wymiennych igieł.

NutropinAq Pen pozwala na podania dawek od 0,1 mg do 4,0 mg, z dokładnością do 0,1 mg.

Wkład raz załadowany do wstrzykiwacza (Pen), nie może być z niego usuwany między kolejnymi podaniami leku.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ipsen Pharma,
65 quai Georges Gorse,
92100 Boulogne-Billancourt,
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/164/003
EU/1/00/164/004
EU/1/00/164/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 16.02.2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.02.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ (YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ (YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

Genentech Inc.
1 DNA Way
South San Francisco
CA 94080-4990
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Ipsen Pharma Biotech SAS
Parc d'Activités du Plateau de Signes
Chemin Départemental No. 402
83870 Signes,
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **System monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że system monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, przedstawiony w Module 1.8.1 Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest obecny i funkcjonował zarówno przed wprowadzeniem do obrotu jak i w trakcie obecności produktu leczniczego na rynku.

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

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

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

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

Jeżeli daty złożenia PSUR i aktualizacji RMP przypadają w tym samym czasie, mogą zostać złożone jednocześnie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
{KARTONIK - 1 WKŁAD}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 j.m.) roztwór do wstrzykiwań.

Somatropina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jeden mililitr zawiera 5 mg somatropiny
Każdy wkład zawiera 10 mg (30 j.m.) somatropiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

substancje pomocnicze: chlorek sodu, płynny fenol, polisorbat 20, dihydrat cytrynianu sodu, kwas cytrynowy bezwodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 wkład zawierający 2 ml roztworu do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.
Przed użyciem należy zapoznać się z treścią ulotki.

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

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOSCI

Termin ważności (EXP):
Po pierwszym otwarciu, zużyć w ciągu 28 dni, przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym.

Stabilność chemiczna i fizyczna gotowego do podania produktu została ustalona na 28 dni pod warunkiem przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia raz otwarty produkt może być przechowywany maksymalnie przez 28 dni w temperaturze od 2ºC do 8ºC.

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francja

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/164/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

NutropinAq 10 mg/2 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
{KARTONIK - 3 WKŁADY}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 j.m.) roztwór do wstrzykiwań.

Somatropina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jeden mililitr zawiera 5 mg somatropiny
Każdy wkład zawiera 10 mg (30 j.m.) somatropiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

substancje pomocnicze: chlorek sodu, płynny fenol, polisorbat 20, dihydrat cytrynianu sodu, kwas cytrynowy bezwodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWAŃ

3 wkłady zawierające po 2 ml roztworu do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.
Przed użyciem należy zapoznać się z treścią ulotki.

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

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Po pierwszym otwarciu, zużyć w ciągu 28 dni, przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym.

Stabilność chemiczna i fizyczna gotowego do podania produktu została ustalona na 28 dni pod warunkiem przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia raz otwarty produkt może być przechowywany maksymalnie przez 28 dni w temperaturze od 2ºC do 8ºC.

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francja

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/164/004

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

NutropinAq 10 mg/2 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
{KARTONIK - 6 WKŁADÓW}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 j.m.) roztwór do iniekcji.

Somatropina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Jeden mililitr zawiera 5 mg somatropiny
Każdy wkład zawiera 10 mg (30 j.m.) somatropiny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

substancje pomocnicze: chlorek sodu, płynny fenol, polisorbat 20, dihydrat cytrynianu sodu, kwas cytrynowy bezwodny, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWAŃ

6 wkładów zawierających po 2 ml roztworu do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne.
Przed użyciem należy zapoznać się z treścią ulotki.

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

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. DATA WAŻNOSCI

Termin ważności (EXP):
Po pierwszym otwarciu, zużyć w ciągu 28 dni, przechowywać w temperaturze 2°C – 8°C.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym.

Stabilność chemiczna i fizyczna gotowego do podania produktu została ustalona na 28 dni pod warunkiem przechowywania w temperaturze od 2ºC do 8ºC.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia raz otwarty produkt może być przechowywany maksymalnie przez 28 dni w temperaturze od 2ºC do 8ºC.

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francja

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/164/005

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

NutropinAq 10 mg/2 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
{BLISTER}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NutropinAq, 10 mg/2 ml (30 j.m.) roztwór do wstrzykiwań.

Somatropina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma

3. TERMIN WAŻNOŚĆI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed użyciem.
Przechowywać w lodówce.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
{WKLAD}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NutropinAq 10 mg/2 ml
SC

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚĆI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

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

2 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 j.m.) roztwór do wstrzykiwań.

Somatropina

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

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

1. Co to jest NutropinAq i w jakim celu się go stosuje

Lek NutropinAq zawiera somatropinę, która jest rekombinowanym hormonem wzrostu podobnym do naturalnego hormonu wzrostu wytwarzanego przez organizm. Jest to hormon rekombinowany, co oznacza, że jest wytwarzany w specjalnym procesie poza organizmem człowieka. Hormon wzrostu (GH) jest przekaźnikiem chemicznym wytwarzanym przez mały gruczoł w mózgu nazywany przysadką. W dzieciństwie hormon pobudza ciało do wzrostu, pomaga kościom w normalnym rozwoju oraz, w dorosłym życiu, pomaga utrzymać normalne proporcje ciała oraz metabolizm.

U dzieci lek NutropinAq jest stosowany:

- Kiedy organizm nie wytwarza dostatecznej ilości hormonu wzrostu i z tego powodu pacjent nie rośnie prawidłowo.
- Kiedy pacjent ma zespół Turnera. Zespół Turnera jest zaburzeniem genetycznym występującym u dziewcząt (brak żeńskiego chromosomu(ów) płciowego(ych), które uniemożliwia wzrost.
- Kiedy nerki są uszkodzone i utraciły zdolność do normalnego funkcjonowania, co ma wpływ na wzrost.

U dorosłych lek NutropinAq jest stosowany:

- Kiedy organizm nie wytwarza dostatecznej ilości hormonu wzrostu w wieku dorosłym. Stan ten może się rozpocząć w dorosłym życiu lub trwać od dzieciństwa.

Korzyści wynikające ze stosowania tego leku:

U dzieci lek ten pomaga we wzroście ciała oraz w normalnym rozwoju kości.
U dorosłych lek ten pomaga utrzymać normalne proporcje ciała oraz normalny metabolizm, na przykład profil lipidowy oraz poziom glukozy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem NutropinAq

Nie należy stosować leku NutropinAq

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na somatropinę lub którykolwiek z pozostałych składników leku NutropinAq (wymienione w punkcie 6).
- U dzieci, jeżeli kości przestały już rosnąć
- Jeśli u pacjenta występuje aktywny nowotwór (rak). Należy poinformować lekarza o aktywnym nowotworze występującym w przeszłości lub obecnie. Wykryte nowotwory musza być nieaktywne, a leczenie przeciwnowotworowe zakończone przed rozpoczęciem leczenia NutropinAq.
- Jeśli u pacjenta są komplikacje pooperacyjne po zabiegach wykonanych na otwartym sercu lub po chirurgii jamy brzusznej, po urazach wielonarządowych, u pacjentów z ostrą niewydolnością oddechową lub w podobnych stanach.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku NutropinAq należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Jeśli u pacjenta wystąpią zmiany w widzeniu, ciężkie lub częste bóle głowy połączone z mdłościami lub wymiotami, szczególnie na początku leczenia, należy niezwłocznie powiadomić lekarza. Mogą to być objawy przejściowego zwiększenia ciśnienia w mózgu (nadciśnienie wewnątrzczaszkowe).
- Jeśli podczas leczenia pacjent zacznie utykać lub wystąpi u niego ból biodra lub kolana, natychmiast należy zasięgnąć porady lekarza.
- Jeśli zostanie zauważone skrzywienie kręgosłupa (skolioza), należy zwiększyć częstość kontroli lekarskich, ponieważ skolioza może postępować u każdego dziecka w okresie szybkiego wzrostu.
- Lekarz powinien obserwować pacjenta, czy nie wystepuje u niego duże stężenia cukru we krwi (hiperglikemia) w czasie stosowania leku NutropinAq. Jeśli pacjent jest leczony insuliną, lekarz może dostosować dawkę insuliny. Jeśli pacjent ma cukrzycę związana z ciężką/pogarszającą się chorobą oczu, nie powinien stosować leku NutropinAq.
- Lekarz powinien okresowo sprawdzać czynność tarczycy i w razie potrzeby wprowadzić odpowiednie leczenie. Jeśli pacjent ma niedoczynność tarczycy prowadzącą do małego stężenia hormonów tarczycy, powinien być leczony przed rozpoczęciem stosowania leku NutropinAq. Jeśli niedoczynność tarczycy nie jest wyleczona, może to wstrzymać działanie leku NutropinAq.
- Jeśli pacjent stosuje terapię zastępczą glikokortykosteroidami, powinien regularnie zasięgać porady lekarskiej, ponieważ dawka glikokortykosteroidów może wymagać dostosowania.
- Jeśli u pacjenta występował w przeszłości nowotwór (rak), szczególnie nowotwór mózgu, lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę oraz regularnie badać pacjenta w kierunku postępu lub nawrotu choroby nowotworowej.
- U niewielkiej liczby pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu leczonych hormonem wzrostu stwierdzono białaczkę (nowotwór krwi). Jednak nie ustalono, czy istnieje związek przyczynowy między leczeniem hormonem wzrostu a występowaniem białaczki.
- Jeśli pacjent jest przed zabiegiem przeszczepu nerki, należy wstrzymać stosowanie leku NutropinAq.
- Jeśli pacjent cierpi na powikłania po dużych operacjach chirurgicznych (operacje na otwartym sercu lub operacje w obrębie jamy brzusznej), urazach wielonarządowych, ostrej niewydolności oddechowej lub podobnych stanów, lekarz zdecyduje, czy kontynuacja stosowania leku NutropinAq jest bezpieczna.
- Może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju zapalenia trzustki, które powoduje silny ból brzucha i pleców. Jeśli po przyjęciu leku NutropinAq u pacjenta dorosłego lub dziecka wystąpi ból brzucha, należy skontaktować się z lekarzem.
- Pacjent z zespołem Pradera-Williego, nie powinien stosować leku NutropinAq, jeśli nie występuje niedobór hormonu wzrostu.

Inne leki i NutropinAq

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

- Jeśli pacjent stosuje terapię zastępczą glikokortykosteroidami, może to zmniejszyć wpływ leku NutropinAq na wzrost. Należy regularnie zasięgać porady lekarza, ponieważ dawka glikokortykosteroidów może wymagać dopasowania.
- Jeśli pacjent jest leczony insuliną, lekarz może potrzebować dostosować dawkę insuliny.
- Jeśli pacjent jest leczony hormonami płciowymi, lekami przeciwdrgawkowymi lub cyklosporyną, należy zasięgnąć porady lekarza.
- Jeśli u pacjenta w trakcie stosowania leku NutropinAq zdiagnozuje się niewydolność nadnerczy, pacjent wymaga leczenia sterydami. Jeżeli pacjent jest obecnie leczony na niewydolność nadnerczy, dawka sterydów może wymagać dostosowania.

W szczególności należy poinformować lekarza o przyjmowaniu obecnie lub ostatnio następujących leków. Lekarz może zalecić dostosowanie dawki któregokolwiek z leków:

- Doustnie przyjmowane estrogeny lub inne hormony płciowe.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Należy przerwać stosowanie leku NutropinAq w okresie ciąży.
Należy zachować ostrożność karmiąc piersią w czasie stosowania leku NutropinAq.
W okresie ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje zajść w ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn w trakcie stosowania leku NutropinAq.

NutropinAq nie zawiera sodu.

Lek zawiera mniej niż 1 milimol sodu (23 mg) w każdej dawce, co oznacza, że jest zasadniczo lekiem wolnym od jonów sodowych.

3. Jak stosować NutropinAq

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza doświadczonego w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu.
Lekarz dostosuje dawki produktu NutropinAq. Nie należy zmieniać dawek bez konsultacji z lekarzem.
Zalecana dawka to:

<u>Dzieci z niedoborem hormonu wzrostu:</u>
0,025-0,035 mg/kg masy ciała podawane codziennie w iniekcjach podskórnych.

<u>Dziewczęta z zespołem Turnera:</u>
do 0,05 mg/kg masy ciała podawane codziennie w iniekcjach podskórnych.

<u>Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek:</u>
do 0,05 mg/kg masy ciała podawane codziennie w iniekcjach podskórnych.
Stosowanie leku NutropinAq może być kontynuowane do czasu przeszczepu nerek.

<u>Dorośli z niedoborem hormonu wzrostu:</u>
Na początku terapii zaleca się podawanie małych dawek wstępnych 0,15 - 0,3 mg w codziennych

iniekcjach podskórnych. Następnie lekarz dostosuje dawkę w zależności od odpowiedzi u pacjenta na leczenie. Ostateczna zalecana dawka rzadko przekracza 1,0 mg/dzień. Zazwyczaj podaje się najmniejszą skuteczną dawkę.

Stosowanie leku NutropinAq jest leczeniem długotrwałym; w celu zasięgnięcia dalszych informacji należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Jak wstrzykiwać lek NutropinAq

Lekarz zdecyduje o wielkości dawki leku NutropinAq, którą należy wstrzyknąć. Lek NutropinAq należy wstrzykiwać codziennie, pod skórę (wstrzyknięcie podskórne). Ważne jest codzienne zmienianie miejsce wstrzyknięcia, w celu uniknięcia uszkodzenia skóry.
NutropinAq jest dostarczony w postaci roztworu wielodawkowego. Bezpośrednio po wyjęciu z lodówki roztwór powinien być przezroczysty. Jeżeli roztwór jest mętny, nie należy go wstrzykiwać. Delikatnie obrócić w palcach wkład. Nie wstrząsać intensywnie, aby nie zdenaturować białka.

W celu wstrzyknięcia leku NutropinAq należy użyć wstrzykiwacza NutropinAq Pen. Do każdego wstrzyknięcia należy użyć nowej, sterylnej igły. Należy uważnie przeczytać całą instrukcję użycia (znajduje się na odwrocie) zanim rozpocznie się korzystanie ze wstrzykiwacza NutropinAq Pen. Zaleca się, aby na początku leczenia wstrzykiwań dokonywał lekarz lub pielęgniarka, oraz by zapoznali z obsługą wstrzykiwacza NutropinAq i użyciem odpowiedniego wkładu NutropinAq. Po zapoznaniu, możliwe jest wykonywanie wstrzyknięć przez pacjenta lub jego opiekuna.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku NutropinAq

Jeśli pacjent wstrzyknie większą ilość leku niż powinien, należy zasięgnąć porady lekarza.
Jeśli dojdzie do wstrzyknięcia zbyt dużej ilości leku NutropinAq, poziom cukru we krwi może się za bardzo obniżyć, a następnie za bardzo wzrosnąć (hiperglikemia).

Jeśli wstrzykiwanie za dużej ilości leku NutropinAq jest długotrwałe (lata), u pacjenta może wystąpić przerost pewnych części ciała, takich jak uszy, nos, usta, język oraz kości policzkowe (gigantyzm i (lub) akromegalia).

Pominięcie przyjęcia dawki leku NutropinAq

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy kontynuować zalecany schemat dawkowania i poinformować o tym zdarzeniu lekarza w trakcie kolejnej wizyty.

Przerwanie stosowania leku NutropinAq

Przerwanie lub przedwczesne zakończenie stosowania leku NutropinAq może spowodować, że wyniki leczenia nie będą zgodne z oczekiwanymi. Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym przed przerwaniem leczenia.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza jeżeli zostaną zauważone jakiekolwiek zmiany lub wzrost znamion i (lub) pieprzyków (znamię melanocytowe). W przypadku wystąpienia nowotworu lub nawrotu wcześniejszego nowotworu (potwierdzonego przez lekarza) należy natychmiast przerwać stosowanie leku NutropinAq. Powyższe działania niepożądane występują niezbyt często, mogą wystąpić nie więcej niż u 1 pacjenta na 100.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza jeżeli wystąpią zmiany w widzeniu, ciężkie lub częste bóle

głowy połączone z mdłościami lub wymiotami. Mogą to być objawy przejściowego zwiększenia ciśnienia w mózgu (nadciśnienie wewnątrzczaszkowe). Jeżeli wystąpi nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, lekarz może zdecydować o tymczasowym zmniejszeniu dawki lub przerwaniu stosowania leku NutropinAq. Leczenie może być kontynuowane, jeżeli dolegliwości ustąpią. Powyższe działania niepożądane występują rzadko, mogą wystąpić nie więcej niż u 1 pacjenta na 1000.

Inne działania niepożądane obejmują:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10)
Obrzęk dłoni i stóp z powodu nagromadzenia płynów w organizmie (obrzęk obwodowy), czasami połączony z miejscowym bólem mięśni oraz stawów. Te działania niepożądane występują zazwyczaj na początku leczenia i szybko ustępują. Często zgłaszano obrzęki u dzieci.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 pacjenta na 10)
Niedoczynność tarczycy prowadzi do niskich poziomów hormonów tarczycy. Jeśli niedoczynność tarczycy nie jest wyleczona, może to wstrzymać działanie leku NutropinAq. Lekarz powinien okresowo kontrolować czynność tarczycy i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie.

Ograniczona zdolność do wchłaniania cukru (glukozy) z krwi prowadząca do wysokiego stężenia cukru we krwi (hiperglikemia). Lekarz powinien obserwować pacjenta w tym kierunku w czasie leczenia lekiem NutropinAq. Jeżeli pacjent jest leczony insuliną, lekarz może dostosować dawkę insuliny.

Uczucie zmęczenia (osłabienie) oraz wzmożone napięcie mięśniowe (hipertonia).

Ból, krwawienie, zasinienie, wysypka oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia. Można tego uniknąć poprzez prawidłową technikę wstrzyknięcia oraz zmienianie miejsc wstrzyknięć.

U niewielkiej liczby pacjentów mogą wytworzyć się przeciwciała (rodzaj białka wytwarzanego przez organizm) na białko somatropiny. Znalezienie tych przeciwciał w organizmie pacjenta nie zapobiega wzrostowi.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 pacjenta na 100)
Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (anemia), zmniejszenie poziomu cukru we krwi (hipoglikemia) oraz zwiększenie poziomu fosforanów we krwi (hiperfosfatemia).

Zaburzenia osobowości lub nieprawidłowe zachowanie.

Uporczywe kłucie, pieczenie, ból i (lub) drętwienie dłoni z powodu ucisku nerwu na nadgarstku (zespół cieśni nadgarstka).

Szybkie mimowolne ruchy oczu (oczopląs), obrzęk nerwu wzrokowego (obrzęk tarczy nerwu wzrokowego), podwójne widzenie (diplopia), ból głowy, senność i zawroty głowy.

Przyspieszona rytm serca (częstoskurcz) oraz wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze).

Wymioty, ból brzucha, wiatry (wzdęcia) oraz mdłości.

Wrażliwość i suchość skóry (złuszczające zapalenie skóry), zmiany w grubości skóry, nadmierny wzrost włosów na twarzy i ciele (hirsutyzm), wysypka (pokrzywka).

Skrzywienie kręgosłupa (skolioza). Jeśli u pacjenta występuje skolioza, konieczna jest częstsza kontrola wzrostu skrzywienia.

Zaburzenie kości, w którym udo (kość udowa) oddala się od biodra (złuszczenia nasady kości). Zdarza się to głównie u pacjentów, którzy szybko rosną. Pacjenci z zaburzeniami endokrynologicznymi są bardziej narażeni na rozwój złuszczenia nasady kości.

Zmniejszenie wielkości mięśni (zanik mięśni), ból stawów oraz kości.

Trudności z utrzymaniem moczu (nietrzymanie moczu), częste oddawanie moczu (częstomocz), zwiększone częstość oddawania moczu (częstomocz) i objętość (poliuria).

Krwotok maciczny, wydzielina z narządów płciowych oraz powiększenie piersi (ginekomastia).

Miejscowe zmniejszenie/zwiększenie ilości tłuszczu pod skórą (lipodystrofia, atrofia/hipertrofia w miejscu wstrzyknięcia).

Powiększenie migdałków gardłowych z objawami podobnymi do powiększenia migdałków podniebiennych (patrz rzadko).

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 pacjenta na 1000)
Zwiększenie stężenia cukru we krwi (hiperglikemia, cukrzyca). Cukrzyca może prowadzić do zwiększonego oddawania moczu, zwiększonego pragnienia oraz uczucia głodu. Jeżeli wystąpi jakikolwiek z tych objawów, należy o tym poinformować lekarza.

Powiększenie migdałków prowadzące do chrapania, trudności w oddychaniu lub połykaniu, krótkie przerwy w oddychaniu w czasie snu (bezdech nocny), lub płyn w uchu, jak również infekcje ucha. Jeżeli objawy te staną się uciążliwe, należy zasięgnąć porady lekarza.

Nienormalne uczucie mrowienia, kłucia lub zdrętwienia (przeczulica), nienormalny rozwój kości, choroba wpływająca na wzrost kości (osteochondroza) oraz osłabianie mięśni.

Inne rzadkie działania niepożądane zaobserwowane w trakcie stosowania leku NutropinAq to: swędzenie na całym ciale, wysypka, niewyraźne widzenie, zwiększenie masy ciała, zawroty głowy, biegunka, obrzęk twarzy, zmęczenie, ból, gorączka, depresja i trudności z zasypianiem (bezsenność).

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych w poszczególnych wskazaniach
U dzieci z niedoborem hormonu wzrostu często stwierdzano nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (mózgu). Spośród 226 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, u 3 z nich wystąpił nowotwór ośrodkowego układu nerwowego. Spośród 3 pacjentów z nowotworami ośrodkowego układu nerwowego u 2 pacjentów stwierdzono nawrotowego rdzeniaka zarodkowego [medulloblastoma], a u 1 pacjenta łagodny nowotwór o nazwie histiocytoma. Patrz także punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

U dziewcząt z zespołem Turnera często zgłaszane były nadmierne krwawienia miesiączkowe.

U dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek często zgłaszane były zapalenie błony wyścielającej jamę brzuszną (zapalenie otrzewnej), martwica kości oraz wzrost stężenia kreatyniny we krwi. Ryzyko wystąpienia podwyższonego ciśnienia w mózgu (nadciśnienia wewnątrzczaszkowego) było zwiększone, przy czym najwyższe ryzyko występowało na początku leczenia, chociaż częstsze występowanie nadciśnienia wewnątrzczaszkowego stwierdzono także u dzieci z organicznym niedoborem hormonu wzrostu i zespołem Turnera.

U dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu bardzo często zgłaszano nieprawidłowe czucie jak mrowienie, kłucie lub drętwienie (parestezja), nieprawidłowo podwyższone stężenie glukozy we krwi, wzrost stężenia lipidów we krwi (tłuszczów), bezsenność, zaburzenia stawowe, choroba zwyrodnieniowa stawów (zwyrodnieniowa choroba stawów), osłabienie mięśni, ból pleców, ból piersi, powiększenie piersi (ginekomastia).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

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

5. Jak przechowywać lek NutropinAq

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C). Nie zamrażać.
Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym.
Otwarty lek może być przechowywany maksymalnie 28 dni w temperaturze 2ºC do 8°C. Nie należy usuwać z NutropinAq Pen raz założonego wkładu pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami!

Nie używać leku, jeśli roztwór jest zmętniały.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek NutropinAq

- Substancją czynną leku NutropinAq jest somatropina*.
* Somatropina jest ludzkim hormonem wzrostu produkowanym w komórkach bakterii *Escherichia coli* metodą rekombinacji DNA.
- Inne składniki leku to: chlorek sodu, płynny fenol, polisorbat 20, dihydrat cytrynianu sodu, kwas cytrynowy i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek NutropinAq i co zawiera opakowanie

NutropinAq jest roztworem do wstrzykiwań (we wkładzie, 10 mg/2 ml) - opakowania zawierające 1,3 i 6 wkładów. Roztwór do wielokrotnego dawkowania jest przezroczysty i bezbarwny.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

Podmiot odpowiedzialny:
Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francja

Wytwórca:
IPSEN PHARMA BIOTECH S.A.S., Parc d'Activités du Plateau de Signes, CD No. 402, 83870 Signes, Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg
Ipsen NV Guldensporenpark 87
B-9820 Merelbeke
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

Latvija
Ipsen Pharma pārstāvniecība
Kalnciema iela 33-5
Riga LV 1046
Tel: +371 676 22233

Ĉeská republika
Ipsen Pharma, s.r.o.Olbrachtova
2006/9
140 00 Praha 4
Česká republika
Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower Färögatan 33
SE- 164 51 Kista Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich
Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstraße 174
D-81677 München
76275 Ettlingen
Tel: + 49 89 2620 432 89

Eesti
CentralPharma Communications OÜ
Selise 26 – 11,13522 Tallinn
Telephone: +372 601 5540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Αγ. Δημητρίοσ 63 Άλιμος
GR-17456 Αθήνα Ελλάδα
Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

España
Ipsen Pharma S.A.
Torre Realia, Plaza de Europa, 41-43 08908
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
Tel: + 34 - 936 - 858 100

France
Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
F-92100 Boulogne-Billancourt
Tél: + 33 - 1 - 58 33 50 00

Ireland
Ipsen Pharmaceuticals Limited
Blanchardstown Industrial Park
Blanchardstown
IRL-Dublin 15
Tel: +353-1-809-8256

Lietuva
Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
T. Narbuto 5,
08105 Vilnius
Tel. +370 700 33305

Magyarország
Ipsen Pharma Hungary Kft.
Váci út 33. IX. em.
H-1134 Budapest
Hungary
Tel.: + 36-1-555-5930

Nederland
Ipsen Farmaceutica B.V.
Taurusavenue 33b
NL-2132 LS Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 55 41 600

Polska
Ipsen Poland Sp. z o.o.
Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

Portugal
Ipsen Portugal Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, n^{o} 16A,1^{o}B
1495 - 190 Algés
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

România
Ipsen Pharma România SRL
Sectorul 1, Strada Grigore
Alexandrescu nr. 59, Etaj 1
Bucureşti, 010623
Tel: + 40 (021) 231 27 20

Slovenija
PharmaSwiss d.o.o.
Brodišče 32
SI-1236 Trzin
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika
Ipsen Pharma, organizačná zložka
Zámocká 3
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 420 242 481 821

Italia
Ipsen SpA
Via del Bosco Rinnovato n. 6
Milanofiori Nord Palazzo U7,
20090 Assago (Mi)
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

United Kingdom
Ipsen Limited
190 Bath Road Slough,
Berkshire
SL1 3XE
Tel: + 44 - (0)1753 - 62 77 00

България
PharmaSwiss EOOD
16, Troyanski Prohod Street
Floor 3, Office 8, Lagera
1612 Sofia
Тел.: +359 2 8952 110

Data zatwierdzenia ulotki:

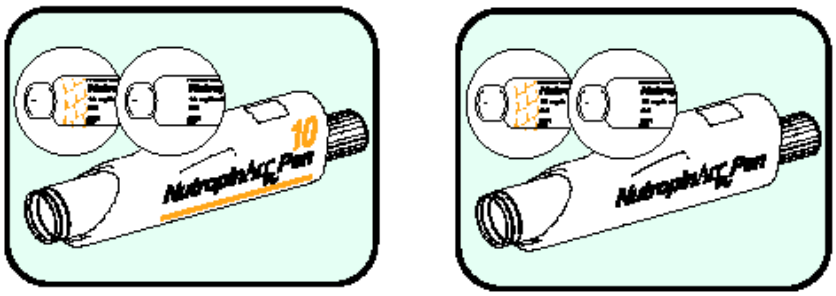
Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych http://www.ema.europa.eu.

NutropinAq Pen
Sposób użycia leku Nutropin Aq

NIE NALEŻY WSTRZYKIWAĆ LEKU DO CZASU PRZESZKOLENIA PRZEZ LEKARZA LUB PIELĘGNIARKĘ W PRAWIDŁOWEJ TECHNICE WYKONYWANIA ZABIEGU.

Uwaga:
Przed użyciem wstrzykiwacza NutropinAq Pen należy dokładnie zapoznać się z poniższą instrukcją. Ponadto należy poprosić lekarza lub pielęgniarkę o zademonstrowanie prawidłowego sposobu stosowania wstrzykiwacza.

Wstrzykiwacz NutropinAq Pen jest przeznaczony do stosowania wyłącznie z wkładami NutropinAq (wyłącznie do podania podskórnego).
Jak pokazano na poniższej ilustracji Pen NutropinAq i wkłady są dostępne w dwóch rodzajach (z lub bez żółtego koloru). Sposób działania Penu i zawartości wkładu są takie same. Każdy z wkładów NutropinAq może być zastosowany z dowolnym Penem NutropinAq.



Należy używać zaleconych, przez lekarza lub pielęgniarkę, igieł do wstrzykiwacza.

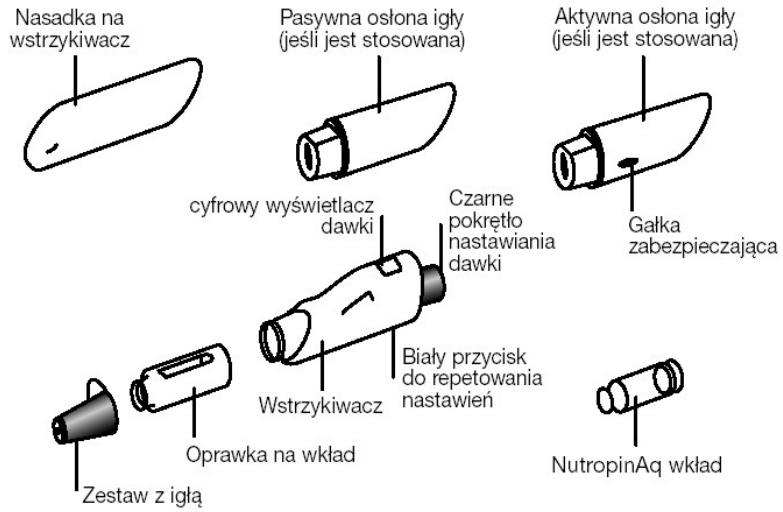
Nie należy korzystać do odmierzania dawki skali dawkowania umieszczonej za okienkiem oprawki na wkład; skala ta przeznaczona jest wyłącznie do dokonywania szacunkowej oceny dawki leku, jaka pozostała we wkładzie. Nastawiając dawkę produktu NutropinAq do wstrzyknięcia, należy kierować się wyłącznie wskazaniami wyświetlacza ciekłokrystalicznego, nigdy zaś kliknięciami, jakie są słyszalne. Kliknięcia stanowią dźwiękowe potwierdzenie przesunięcia czarnego pokrętła nastawiania dawki.

Pen i wkłady należy przez cały czas przechowywać w czystym i bezpiecznym miejscu w lodówce, niedostępnym dla dzieci, w temperaturze od 2º do 8ºC. Pen i wkłady należy chronić przed intensywnym oświetleniem. Podczas podróży NutropinAq Pen należy przechowywać w chłodziarce. Produkt NutropinAq może być trzymany poza lodówką maksymalnie jedną godzinę dziennie. Należy unikać ekstremalnych temperatur. Przed użyciem wkładu sprawdzić jego datę ważności.

W celu ochrony przed szerzeniem się zakażenia, należy przestrzegać następujących środków bezpieczeństwa:
- Przed użyciem Penu dokładnie umyć ręce wodą i mydłem.
- Gumowy korek wkładu oczyścić wacikiem lub gazikiem nasączonym alkoholem.
- Przez cały czas unikać dotykania gumowego korka wkładu.
- Jeżeli przypadkowo dotknie się gumowego korka wkładu, należy go przemyć wacikiem nasączonym alkoholem.
- Nie używać tej samej igły u więcej niż jednej osoby.
- Każdą igłę stosować tylko raz.

Elementy składowe wstrzykiwacza NutropinAq Pen:

Poniżej schematycznie przedstawiono elementy składowe Penu konieczne do wykonania wstrzyknięcia. Przed użyciem zgromadzić wszystkie elementy.



Wkład NutropinAq i Pen zostaną dostarczone osobno.

Część I: Przygotowanie do wstrzyknięcia i wstrzyknięcie

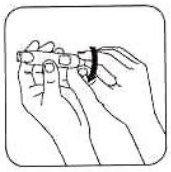
Jeżeli stosuje się Pen po raz pierwszy lub, jeżeli wymienia się opróżniony wkład na pełny, postępuje się zgodnie z poniższymi instrukcjami.

Przed użyciem należy obejrzeć wszystkie nowe wkłady. Niekiedy, po wyjęciu roztworu NutropinAq z lodówki daje się w nim zauważyć małe bezbarwne konglomeraty białkowe. Jest to zjawisko zupełnie normalne w przypadku roztworów zawierających białka, których przykładem jest właśnie produkt NutropinAq. Nie oznacza to zmniejszenia siły działania produktu! Należy odczekać aż temperatura wkładu osiągnie temperaturę pokojową, a następnie delikatnie poruszać wkładem wykonując ruch wirujący. Nie potrząsać! Wkładu nie należy używać, jeżeli roztwór będzie mętny lub nieklarowny, albo zawierać będzie jakiekolwiek cząstki stałe. Taki wkład trzeba zwrócić do farmaceuty lub lekarza, który go przepisał.



1. Zdjąć z Penu zieloną nasadkę i odkręcić z niego oprawkę na wkład. Jeżeli to konieczne, wyjąć pusty wkład i pozbyć się go we właściwy sposób.

2. Wcisnąć biały przycisk do resetowania.



3. Przekręcić do oporu czarne pokrętło nastawiania dawki w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, czyli do pozycji początkowej (*patrz rysunek*). Następnie przekręcić pokrętło do ustawiania dawki dopóki nie rozlegnie się pierwsze kliknięcie (czyli o około 1/4 obrotu). Dzięki temu ma się gwarancję, że popychacz został zresetowany do pozycji początkowej. Jeżeli nie zrobi się tego, gdy pokrętło do dawkowania jest po raz pierwszy naciskane, NutropinAq zmarnuje się albo pęknie wkład.



4. Umieścić wkład w oprawce, a następnie przykręcić oprawkę z powrotem do wstrzykiwacza. (*Uważać, by nie dotknąć gumowego korka!*)

5. Zdjąć papierową osłonkę z nowego zestawu z igłą i przykręcić go do oprawki wkładu.

6. Ostrożnie ściągnąć z igły obie nasadki ochronne. Nie wyrzucać większej z nasadek,

ponieważ będzie ona potrzebna później, aby w odpowiedni sposób zdjąć igłę i pozbyć się jej.



7. Trzymając wstrzykiwacz igłą skierowaną w górę, delikatnie opukać oprawkę wkładu palcem, aby przemieścić ewentualne pęcherzyki powietrza ku górze. Trzymając nadal wstrzykiwacz w pozycji pionowej, wciskać czarne pokrętło do nastawiania dawki aż usłyszy się kliknięcie oznaczające, że pokrętło znalazło się w odpowiednim ustawieniu. Powinna pojawić się kropla leku.
Jeżeli w ciągu kilku sekund lek nie pojawi się, prawdopodobnie trzeba ponownie nacisnąć przycisk do resetowania.



8. Jeżeli nie pojawi się ani jedna kropla leku, ponownie należy wcisnąć biały przycisk do resetowania. Potem przekręcić o jedno kliknięcie (0,1 mg) czarne pokrętło do ustawiania dawki w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara (*patrz rysunek*). Jeżeli przypadkowo przekręci się pokrętłem za daleko, trzeba cofnąć o jedno kliknięcie (0,1 mg).

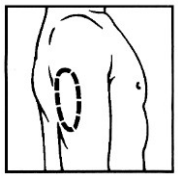
9. Trzymając nadal wstrzykiwacz w pozycji pionowej, wcisnąć ponownie czarne pokrętło do nastawiania dawki obserwując zakończenie igły, czy nie pojawia się na nim kropla leku. Dopóki nie pojawi się kropla leku należy powtórzyć krok 8 i 9.

10. Wcisnąć biały przycisk do resetowania.

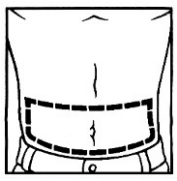


11. Ustawić żądaną dawkę, przekręcając czarne pokrętło do ustawiania dawki. Jeśli nie udaje się nastawić pełnej dawki, to należy napocząć nowy wkład (tak jak to opisano w Części I) albo podać tylko jej część. Następnie, celem podania reszty dawki leku, należy napocząć nowy wkład (tak jak to opisano w Części I). Procedurę podawania ostatniej dawki z wkładu należy omówić z lekarzem lub pielęgniarką.

Przygotować miejsce przeznaczone do wstrzyknięcia przecierając je wacikiem nasączonym alkoholem. Miejsca wstrzyknięcia to górna część ramion, brzuch oraz górna część ud. Lekarz lub pielęgniarka poinformują jak wybierać odpowiednie miejsca do iniekcji. Bardzo ważne jest zmienianie miejsca podania leku. Należy je zmieniać, nawet jeżeli jakiś obszar wstrzykiwań jest wyjątkowo preferowany.



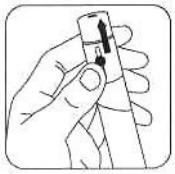
Ramię



Brzuch



Udo



12. Jeżeli stosuje się pasywną osłonę igły (lub, jeżeli w ogóle nie stosuje się osłony igły), przechodzimy do kroku 13. Jeżeli stosuje się aktywną osłonę igły, należy nasunąć ją na Pen i przesunąć 2 czarne zamki na tarczę igły w kierunku końcówki.

13. Ustawić końcówkę Penu nad przygotowanym miejscem wstrzyknięcia i wbić igłę w skórę popychając wstrzykiwacz w dół, dopóki osłona igły nie zostanie do końca wciśnięta. Lekarz lub pielęgniarka pokażą, jak należy to robić. Teraz można zaaplikować lek. Wcisnąć czarny przycisk dawki. Po wciśnięciu przycisku odczekać 5 sekund, a następnie wyjąć wstrzykiwacz ze skóry. W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się kropla krwi. Jeżeli to konieczne, na miejsce wstrzyknięcia nakleić plaster.

14. Ściągnąć osłonę igły ze wstrzykiwacza, jeżeli taka się na nim znajduje, a większą z nasadek (na igłę) umieścić na płaskim podłożu. Wsunąć do niej igłę i docisnąć nasadkę. Odkręcić igłę i usunąć we właściwy sposób. Lekarz lub pielęgniarka poinformują, w jaki sposób prawidłowo usuwa się przedmiotów używane w czasie wykonywania wstrzyknięć. Pojemnik, w którym umieszcza się zużyte części wstrzykiwacza, przechowuje się w miejscu niedostępnym dla dzieci.

15. Nałożyć nasadkę na wstrzykiwacz i odłożyć do etui, przy czym należy pamiętać, aby czarne pokrętło do nastawiania dawki było wciśnięte. Pen należy przez cały czas przechowywać w lodówce. Pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami nie należy wyjmować wkładu z Penu. **NIE ZAMRAŻAĆ**.

W celu wykonania kolejnego wstrzyknięcia produktu NutropinAq Pen, do wstrzykiwacza przymocować nową igłę, wcisnąć biały przycisk do resetowania i nastawić żądaną dawkę.

Część II: Przechowywanie i konserwacja

Kierować się poniższymi wskazówkami, aby mieć pewność, że prawidłowo dba się o swój wstrzykiwacz NutropinAq Pen:

- Przez cały czas, kiedy nie używa się wstrzykiwacza NutropinAq Pen, przechowuje się go oraz przeznaczone do niego wkłady w lodówce, chroniąc od światła.
- Wstrzykiwacz i wkład można wyjąć z lodówki maksymalnie na 45 minut przed użyciem.
- Nie dopuścić do zamrożenia wstrzykiwacza NutropinAq Pen ani wkładu. W razie nieprawidłowego działania wstrzykiwacza lub wkładu należy skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką w celu dokonania wymiany.
- Unikać ekstremalnych temperatur. Zawartość wkładu jest stabilna do 28 dni od pierwszego użycia, pod warunkiem, że wkład przechowywany jest w temperaturze od 2ºC do 8ºC.
- Jeżeli wstrzykiwacz wymaga wyczyszczenia, nie wkładać go pod wodę. Zabrudzenia usuwać wilgotną - ściereczką. Nie używać w tym celu alkoholu.
- Przygotowując Pen do użycia po założeniu nowego wkładu, w celu usunięcia pęcherzyków powietrza, może być konieczne powtórzenie czynności opisanych w kroku 8 i 9 do 6 razy (0,6 mg). Małe pęcherzyki powietrza mogą pozostać we wkładzie - nie będzie miało to wpływu na wysokość podanej dawki.
- We wstrzykiwaczu powinien się znajdować aktualnie stosowany produkt NutropinAq. Nie należy wyjmować wkładu ze wstrzykiwacza pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami.
- Wkład z produktem NutropinAq można stosować przez maksymalnie 28 dni.
- Wstrzykiwacza NutropinAq Pen nie należy przechowywać z przymocowaną do niego igłą.

Część III: Igły przeznaczone do stosowania ze wstrzykiwaczem NutropinAq Pen

Lekarz lub pielęgniarka poinformują, jaka igła jest odpowiednia do podania leku. Nigdy nie zakłada

się innych igieł niż te, których stosowanie zalecono.

Igły pochodzące z innych krajów mogą nie pasować do wstrzykiwacza NutropinAq Pen. Jeżeli produkt zabiera się poza granice Unii Europejskiej, należy upewnić się, że posiada się dostateczną liczbę igieł, aby wystarczyła na cały czas pobytu.

Część IV: Często zadawane pytania

Q: Czy za każdym razem, gdy używa się wstrzykiwacza NutropinAq Pen, zmieniać igłę na nową?
A: Tak. Zaleca się, by do każdego wstrzyknięcia używać nowej igły. Igła pozostaje sterylna tylko przy pierwszym użyciu.

Q: Gdzie powinno się przechowywać wstrzykiwacz NutropinAq Pen?
A: Kiedy we wstrzykiwaczu znajduje się wkład, powinno się wstrzykiwać przechowywać w etui, w lodówce. Podczas podróży etui ze wstrzykiwaczem należy umieścić w chłodziarce. **NIE ZAMRAŻAĆ WSTRZYKIWACZA.**

Q: Dlaczego powinno się trzymać swój lek w lodówce?
A: Gdyż w przeciwnym razie produkt NutropinAq traci siłę działania.

Q: Czy można przechowywać wstrzykiwacz NutropinAq Pen w zamrażalniku?
A: Nie. Zamrażanie uszkodzi wstrzykiwacz i zniszczy lek.

Q: Przez jak długi czas można trzymać wstrzykiwacz i wkład wyjęty z lodówki?
A: Nie zaleca się trzymania wstrzykiwacza ani wkładu poza lodówką dłużej niż godzinę. Informacji na temat przechowywania Penu udzieli lekarz.

Q: Jaką największą dawkę w jednym wstrzyknięciu można podać za pomocą wstrzykiwacza NutropinAq Pen?
A: Maksymalna dawka, jaką można podać w jednym wstrzyknięciu wynosi 4 mg (40 kliknięć). Jeżeli będzie się próbować jednorazowo podać więcej niż 4 mg, lek zostanie albo na siłę wypchnięty z igły i zmarnuje się, albo na wkład zostanie wywarte zbyt duże ciśnienie i ulegnie on zniszczeniu.

Q: Czy można cofnąć pokrętło do ustawiania dawki, jeżeli kliknie się zbyt wiele razy?
A: Tak. Można cofać pokrętłem do ustawiania dawki dopóki na wyświetlaczu ciekłokrystalicznym nie pojawi się prawidłowa liczba.

Q: Co zrobić, jeżeli we wkładzie jest mniejsza ilość leku niż ta, jaką trzeba wstrzyknąć?
A: Lekarz lub pielęgniarka wyjaśnią procedurę podawania ostatniej dawki z wkładu.

Q: Dlaczego za każdym razem, gdy wymienia się wkład na nowy, trzeba przekręcać czarne pokrętło do ustawiania dawki do pozycji wyjściowej?
A: Gdyż gwarantuje to, że popychacz całkowicie powróci do pozycji początkowej. Jeżeli czynności tej nie wykona się, to przy zakładaniu nowego wkładu do wstrzykiwacza z igły wydostanie się płyn.

Q: Czy można używać wstrzykiwacza NutropinAq Pen bez osłon na igłę?
A: Tak. Wstrzykiwacz NutropinAq Pen jest w pełni funkcjonalny również bez osłon na igłę. Osłony na igłę są elementami opcjonalnymi, które mają za zadanie pomóc w wykonaniu wstrzyknięcia.

Q: Co trzeba zrobić, jeżeli upuści się wstrzykiwacz NutropinAq Pen?
A: Jeżeli wstrzykiwacz NutropinAq Pen spadnie, należy sprawdzić, czy nie doszło do uszkodzenia wkładu. Powinno się również sprawdzić wstrzykiwacz, upewniając się, że czarne pokrętło do nastawiania dawki obraca się prawidłowo w górę i w dół oraz że wyświetlacz ciekłokrystaliczny odmierzający dawkę działa. Jeżeli stwierdzi się uszkodzenie wstrzykiwacza lub wkładu, zgłosić się do lekarza lub pielęgniarki celem dokonania wymiany.

Q: Jak długo można stosować wstrzykiwacz NutropinAq Pen?

A; Wstrzykiwacz NutropinAq Pen przeznaczony jest do stosowania w okresie nieprzekraczającym 24 miesięcy od pierwszego użycia.

Q: Co oznacza migający napis 'bt' pojawiający się na wyświetlaczu ciekłokrystalicznym?
A: Oznacza, że bateria we wstrzykiwaczu NutropinAq Pen się wyczerpuje. Zgłosić się do lekarza lub pielęgniarki celem wymiany wstrzykiwacza na nowy. Baterie zwykle wystarczają na 24 miesiące, a od momentu, kiedy po raz pierwszy pojawia się migający napis 'bt', starczają na 4 tygodnie.

Q: W jaki sposób można wymienić wstrzykiwacz NutropinAq Pen na nowy?
A: Jeżeli trzeba wymienić którąkolwiek z części wstrzykiwacza lub też cały wstrzykiwacz, prosimy o kontakt z lekarzem lub pielęgniarką.

W celu uzyskania większej ilości informacji prosimy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem. Lokalny przedstawiciel i wytwórca NutropinAq Pen jest również wymienionym na odwrocie ulotki informatorem w sprawie leku. Patrz punkt 6 ulotki.

CE 0459
Zatwierdzenie znaku CE: 2003

Wytwórca: IPSEN PHARMA BIOTECH S.A.S., Parc d'Activités du Plateau de Signes, CD no 402, 83870 Signes, Francja

Data zatwierdzenia ulotki:

NutropinAq jest zatwierdzonym znakiem towarowym firmy Genetech, Inc.

ANEKS IV

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji somatropina, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Na podstawie dostępnych danych dotyczących ryzyka, pochodzących z badań klinicznych, literatury, zgłoszeń spontanicznych, w tym informacji o ścisłym związku czasowym i ustąpieniu działania niepożądanego po odstawieniu produktu leczniczego lub nawrocie działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu leczniczego w niektórych przypadkach, sprawozdawca komitetu PRAC uważa, że związek przyczynowy pomiędzy somatropiną a ostrym zapaleniem trzustki jest przynajmniej prawdopodobny. Sprawozdawca komitetu PRAC uważa, że punkt 4.4 ChPL produktów zawierających somatropinę należy zmienić w celu dodania ostrzeżenia o zapaleniu trzustki.

Ponadto sprawozdawca PRAC jest zdania, że potwierdzono związek przyczynowy między somatropiną a ginekomastią i stwierdza, że należy zmienić punkt 4.8 ChPL produktów zawierających somatropinę, dodając działanie niepożądane ginekomastia, o częstości występowania - niezbyt często.

Ulotka dla pacjenta jest odpowiednio aktualizowana.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji somatropina komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną somatropinę pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.