

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HUMATROPE® 36 IU (12 mg) liyofilize toz içeren kartuş

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kartuş 36 IU (12 mg) somatropin içerir.

Sulandırıldığında 4.17 mg/ml içerir.

Somatropin, *Escherichia coli* hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisiyle üretilir.

Yardımcı maddeler:

Dibazik sodyum fosfat 2.72 mg

Sodyum hidroksit 0-5 µl

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz ve çözücü

Toz, beyaz veya beyaza yakındır.

Çözücü, berrak bir çözeltilidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Pediyatrik hastalar

HUMATROPE, normal endojen büyüme hormonunun yetersiz salgılanması nedeniyle büyüme geriliği olan pediyatrik hastaların uzun süreli tedavisi için endikedir. Ancak büyüme hormonu yetmezliği 2 ayrı dinamik büyüme hormon testi ile doğrulanmalıdır.

HUMATROPE epifiz büyüme plakları kapanmamış olan, kromozom analizleri ile doğrulanmış Turner sendromlu hastalardaki boy kısalığının tedavisi için endikedir.

HUMATROPE kronik böbrek yetmezliği olan prepubertal çocuklardaki büyüme bozukluklarında endikedir.

HUMATROPE doğum ağırlığı ve/veya boyu -2 SS altında olan, gestasyonel yaşa göre küçük doğmuş (SGA) ve 4 yaş ya da üzeri itibarıyla büyümeyi yakalayamamış (son yıl içinde boy uzama hızı SSS <0) kısa boylu çocuklarda büyüme geriliğinde (mevcut boy SSS <-2,5 ve parental düzeltilmiş boy SSS <-1) endikedir.

Yetişkin hastalar

HUMATROPE büyüme hormonu eksikliği bulunan ve aşağıdaki her iki kriteri de karşılayan, yetişkin hastaların endojen büyüme hormonu replasman tedavisinde endikedir. Yetişkinlerde büyüme hormonu eksikliği tanısı dikkatli konulmalıdır. Bunun için değerlendirmeye başlamadan önce diğer hormonlar yönünden hasta stabil olarak yeterli hormon replasman tedavisine alınmış olmalıdır. Hipotalamus-hipofiz patolojisi olan ve prolaktin haricinde en az bir tane daha hipofiz hormonu eksikliği olanlarda

çocuk yaşta başlayan büyüme hormonu eksikliği olanlarda bir adet provakatif test yeterlidir. Ancak izole büyüme hormonu yetmezliği için iki adet test yapılması şarttır. Yetişkinlerde tercih edilen dinamik test insülin tolerans testidir. Bu test deneyimli endokrinoloji ünitelerinde yapılmalıdır. Aterosklerotik koroner kalp hastalığı EKG bulguları / hikayesi olan ve/veya felçli hastalarda bu test kontrendikedir. 60 yaşından büyük hastalarda bu test riskli olabileceğinden tercih edilmemelidir. Böyle durumlarda kombine arginin – GHRH (growth hormone releasing hormone) testi yapılabilir veya arginin / glukagon testleri de kullanılabilir. Bu alternatif testlerin tanı değeri insülin tolerans testinden daha düşüktür. Normalde doruk büyüme hormonu değerleri 5 mikrogram/litre üzerinde olmalıdır. Bu değer 3 mikrogram/litre altında olması durumunda ciddi büyüme hormonu eksikliği düşünülmelidir. Anılan bu değerler poliklonal kompetitif RIA ile ölçülen büyüme hormonu değerleri için geçerlidir.

1. Yetişkinlik çağında başlayan büyüme hormonu eksikliği: Hipofiz hastalığı, hipotalamik hastalık, cerrahi, radyasyon tedavisi veya travma nedeniyle büyüme hormonu veya – çoklu hormon eksikliği (hipopitüitarizm) olan hastalarda veya
Çocukluk çağında başlayan büyüme hormonu eksikliği: HUMATROPE tedavisine başlanmadan önce, yetişkin dönemde büyüme hormonu eksikliği doğrulanmış ve çocukluk çağında büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda ve
2. Standart büyüme hormonu stimülasyon testine negatif yanıtla, büyüme hormonu eksikliğine ilişkin biyokimyasal tanı [maksimum doruk RIA (poliklonal antikor) ile ölçüldüğünde 5 ng/ml'nin altında veya IRMA (monoklonal antikor) ile ölçüldüğünde 2,5 ng/ml'nin altında].

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj ve uygulama planı, her bireye göre kişiselleştirilmelidir. Bununla birlikte, aşağıdakiler dikkate alınmalıdır:

Büyüme hormonu eksikliği olan pediatrik hastalar

Önerilen doz, subkütan enjeksiyonla günlük 0,025 - 0,035 mg/kg vücut ağırlığı şeklindedir. Bu doz, yaklaşık olarak günlük 0,7 - 1,0 mg/m² vücut yüzey alanına eşdeğerdir.

Büyüme hormonu eksikliği olan yetişkin hastalar

Önerilen başlangıç dozu 0,15 - 0,30 mg/gündür. Yaşlı ve obez hastalarda daha düşük bir başlangıç dozu gerekli olabilir.

Bu doz, klinik cevaba ve serum IGF-I konsantrasyonlarına bağlı olarak, her bir hastanın ihtiyacına göre kademeli olarak artırılmalıdır. Toplam günlük doz genellikle 1 mg'ı geçmez. IGF-I konsantrasyonları, yaşa spesifik normal aralığın üst sınırının altında tutulmalıdır.

En düşük etkili doz kullanılmalıdır. Yaş arttıkça doz gereksinimi azalabilir.

Kadınlarda, zamanla IGF-I duyarlılığının arttığı görülen erkeklerden daha yüksek dozlar gerekebilir. Bu durum, erkekler aşırı tedavi görürken özellikle oral östrojen tedavisi alan kadınlarda ise yetersiz tedavi riski olduğu anlamına gelir.

Kalıcı ödem veya şiddetli parestezi vakalarında, karpal tünel sendromu gelişmesini önlemek amacıyla somatropin dozu azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Turner sendromlu hastalar

Önerilen doz, tercihen akşamları uygulanmak üzere subkütan enjeksiyon olarak verilen günlük 0,045 - 0,050 mg/kg vücut ağırlığı şeklindedir. Bu doz, yaklaşık olarak günlük 1,4 mg/m²'ye eşdeğerdir.

Kronik böbrek yetmezliği olan prepubertal çocuklar:

Önerilen doz, subkütan enjeksiyon olarak verilen günlük 0,045 - 0,050 mg/kg vücut ağırlığı şeklindedir.

Gestasyonel yaşa göre küçük doğan çocuklar:

Final boy uzunluğuna ulaşmaya kadar subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanmak üzere 0,035 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozu (günde 1 mg/m² vücut yüzeyine eşdeğer) önerilmektedir (bkz. bölüm 5.1). Boy uzama hızı +1 SSS'nin altında ise, tedavinin ilk yılından sonra tedavi sonlandırılmalıdır. Boy uzama hızı <2 cm/yıl ise ve onaylanması gerekirse, epifiz büyüme plaklarının kapanmasına uygun şekilde, kemik yaşı kızlarda >14 ya da erkeklerde >16 ise tedavi sonlandırılmalıdır.

Uygulama şekli:

HUMATROPE, sulandırıldıktan sonra subkütan olarak enjekte edilir. Lipoatrofi oluşmasını engellemek amacıyla subkütan enjeksiyon bölgeleri değiştirilmelidir.

Sulandırma:

HUMATROPE kartuş, birlikte sunulan çözücü şırınga kullanılarak sulandırılmalıdır. Sulandırmak için, kartuş kullanıma hazır çözücü şırıngaya takılır ve kullanıma hazır çözücü şırıngasının içeriğinin tümü kartuşa enjekte edilir. Çözücü iğnesinden sıvı akışı kartuşun cam duvarına doğru yapılır. Sulandırdıktan sonra, kartuşu içeriği tamamen çözününceye kadar 10 kez hafifçe aşağı yukarı hareketlerle karıştırınız. ÇALKALAMAYINIZ. Nihai çözelti, berrak olup partikül madde içermemelidir. Eğer çözelti bulanık veya partikül madde içeriyorsa, içerik enjekte EDİLMEMELİDİR.

HUMATROPE kartuş, uyumlu, CE işaretli kalem enjeksiyon sistemleriyle birlikte kullanılabilir. Kartuşun yerleştirilmesi, iğnenin takılması ve HUMATROPE enjeksiyonunun uygulanması işlemlerinde her kalemin kendi üretici talimatlarına uyulmalıdır.

Çözücü şırınga tek kullanımlık olduğu için kullandıktan sonra atılmalıdır. Her HUMATROPE uygulamasında ayrı bir steril iğne kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

HUMATROPE ile bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) HUMATROPE'un etkilerine karşı daha hassas olup, (ciddi) advers olayları oluşturmaya daha yatkın olabilirler.

4.3 Kontrendikasyonlar

Herhangi bir aktif tümör bulgusu olduğunda somatropin kullanılmamalıdır. Büyüme hormonu tedavisinin uygulamaya başlanmasından önce, intrakraniyal tümörlerin etkisiz ve antitümör tedavisinin tamamlanmış olması gerekmektedir. Tümör büyümesi kanıtı bulunursa, tedavi sonlandırılmalıdır.

HUMATROPE, metakrezol ya da gliserole karşı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda, birlikte verilen çözücü ile sulandırılmamalıdır.

HUMATROPE, epifizi kapanmış çocuklarda büyümeyi hızlandırmak amacıyla kullanılmamalıdır.

Çoklu kaza travması, açık kalp veya batin cerrahisinden sonra görülen komplikasyonlar nedeniyle akut kritik hastalığı bulunan hastaları veya akut solunum yetmezliği bulunan hastaları tedavi etmek üzere büyüme hormonuna başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Bölüm 6.1. de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine ya da etkin maddeye karşı aşırı duyarlılık varsa kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Maksimum önerilen günlük doz aşılmamalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Çocukluk döneminde erişebileceği maksimum boya ulaşana kadar büyüme hormonu ile tedavi edilmiş eski pediatrik hastalar, epifiz kapanmasının ardından, yetişkinler için önerilen dozlarda replasman tedavisine başlatılmadan önce büyüme hormonu eksikliği açısından yeniden değerlendirilmelidir.

Tanı koyma ve HUMATROPE tedavisi, büyüme hormonu eksikliği görülen hastalara ve büyüme hormonu eksikliğine bağlı olmaksızın boy kısalığı görülen hastalara tanı koyma ve bu hastaların yönetimi, konusunda deneyim kazanmış ve uygun nitelikteki hekimler tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Şimdiye kadar, büyüme hormonu replasmanının intrakraniyal neoplazmaların nüks oranını veya yeniden büyümesini etkilediğinden şüphelenmeyi gerektirecek hiçbir kanıt yoktur; ancak, standart klinik uygulama hipofiz patoloji öyküsü olan hastalarda düzenli hipofiz görüntülemesini gerektirir. Bu hastalarda, büyüme hormonu replasman tedavisi uygulamaya başlanmadan önce başlangıç düzeyi taraması yapılması önerilir.

Çocuklukta kanserden sağ kalanlarda somatropinle tedavi edilen hastalarda daha yüksek sekonder neoplazma (benign veya malign) riski rapor edilmiştir. Sekonder neoplazmalarda en sık intrakraniyel tümörler görülmektedir.

Şiddetli veya nüks eden baş ağrısı, görme sorunları, bulantı ve/veya kusma vakalarında papilödem için funduskopi yapılması önerilir. Papilödemin doğrulanması halinde benign intrakraniyal hipertansiyon tanısı düşünülmeli ve uygunsa büyüme hormonu tedavisi bırakılmalıdır.

İntrakraniyal hipertansiyonu çözümlenmiş hastalarda klinik karar almaya yön verecek kanıtlar şu an için yetersizdir. Büyüme hormonu tedavisine yeniden başlanırsa, intrakraniyal hipertansiyon semptomlarının dikkatle izlenmesi gerekir.

Büyüme hormonu eksikliği dahil endokrin bozuklukları olan hastalarda femur başı epifiz kayması daha sıklıkla gelişebilir. Büyüme hormonu tedavisi sırasında topallama görülen tüm çocuklar değerlendirilmelidir.

Büyüme hormonu, T4'ün T3'e tiroid dışında dönüşümünü artırır ve bu sayede yeni başlayan hipotiroidizmi ortaya çıkarabilir. Bu nedenle, tüm hastalarda tiroid fonksiyonunun izlenmesi gerekmektedir. Hipopituitarizm olan hastalarda, somatropin tedavisi uygulandığında standart replasman tedavisi yakından izlenmelidir.

Pediyatrik hastalarda, büyümenin sonuna ulaşılan kadar tedaviye devam edilmelidir. Olası akromegali, hiperglisemi ve glukozüri riskleri göz önüne alınarak, önerilen dozun aşılması tavsiye edilebilir.

Somatropin insülin duyarlılığını azaltabileceğinden dolayı, hastalar glukoz intoleransı açısından izlenmelidir. Diabetes mellituslu hastalarda, somatropin tedavisine başlandıktan sonra insülin dozunda ayarlama yapılması gerekebilir. Diyabeti ya da glukoz intoleransı olan hastalar somatropin tedavisi sırasında yakından izlenmelidir.

Kronik renal yetmezliğe ikincil (sekonder) büyüme geriliğinde somatropinle tedaviye başlamadan önce hastalar büyüme geriliğininin doğrulanması için 1 yıl boyunca izlenmelidir. Renal yetmezlik için konservatif tedavi (tedaviden önce 1 yıl boyunca asidoz, hiperparatiroidizm ve beslenme durumunun kontrolü) belirlenmeli ve tedavi boyunca sürdürülmelidir. Renal transplantasyon yapıldığında somatropin tedavisine son verilmelidir.

Büyüme hormonunun iyileşme üzerindeki etkileri; çoklu kaza travması, açık kalp veya batın cerrahisinden sonra görülen komplikasyonlar nedeniyle kritik derecede hasta olan veya akut solunum yetmezliği yaşayan 522 yetişkin hastayı kapsayan plasebo kontrollü iki klinik çalışmada araştırılmıştır. Plasebo alan hastalar ile karşılaştırıldığında, büyüme hormonu ile tedavi edilen hastalarda (doz 5,3-8 mg/gün) mortalite daha yüksek bulunmuştur (%19,3'e karşılık %41,9). Bu hastalıkların eş zamanlı olarak görüldüğü, onaylı endikasyonlar için replasman dozları alan hastalarda büyüme hormonuna devam etmenin güvenilirliği henüz belirlenmemiştir. Dolayısıyla, akut kritik hastalığı olan hastalarda tedaviye devam etmenin olası faydası olası risklere karşı değerlendirilmelidir.

Somatropin alan bir kadın oral östrojen tedavisine başlarsa, serum IGF-1 seviyelerini yaşa uygun normal aralıkta tutmak için somatropin dozunun artırılması gerekebilir. Diğer taraftan, eğer somatropin alan bir kadın oral östrojen tedavisini bırakıyorsa, aşırı büyüme hormonu ve/veya yan etkilerden kaçınmak için somatropin dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.5). Östrojen uygulama yolu değiştirilirse (oralden transdermale veya tersi) büyüme hormonu yeniden titre edilmelidir. Zaman içinde, özellikle erkeklerde, büyüme hormonuna karşı duyarlılıkta artış (büyüme hormonu dozu başına IGF-I düzeylerinde değişim olarak ifade edilir) gözlemlenebilir.

Somatropin tedavisinin başlatılması, 11 β HSD-1'in inhibisyonuna ve serum kortizol konsantrasyonlarının azalmasına neden olabilir. Somatropin ile tedavi edilen hastalarda önceden tanı konmamış merkezi (ikincil) hipoadrenalizm ortaya çıkabilir ve glukokortikoid replasmanı gerekebilir. Ek olarak, daha önce tanı konmuş hipoadrenalizm için glukokortikoid replasman tedavisi alan hastalarda, somatropin

tedavisinin başlamasının ardından, bakım veya stres dozlarında bir artış gerektirebilir (bkz bölüm 4.5).

Prader-Willi sendromlu hastalarda ayrıca büyüme hormonu eksikliği tanısı koyulmadığı sürece HUMATROPE, genetik olarak doğrulanmış Prader-Willi sendromuna bağlı olarak büyüme geriliği olan hastaların tedavisinde endike değildir.

Prader-Willi sendromu olan hastalarda büyüme hormonu tedavisi başlanmasından sonra uyku apnesi ve ani ölüm raporları bildirilmiş olup aşağıda belirtilen risk faktörlerinden bir veya daha fazlası bu hastalarda mevcuttur: ağır obezite, üst solunum yolları obstrüksiyonu öyküsü veya uyku apnesi veya tanımlanmamış solunum enfeksiyonu.

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş) HUMATROPE'un etkilerine karşı daha hassas olup, (ciddi) advers olayları oluşturmaya daha yatkın olabilirler.

80 yaş üzerindeki hastalardaki deneyim sınırlıdır.

Yetişkinlerde uzun süreli tedavi deneyimi bulunmamaktadır.

SGA'lı doğan kısa boylu çocuklarda, tedaviye başlamadan önce büyüme bozukluğunu açıklayacak diğer medikal nedenler ya da tedaviler dışlanmalıdır.

SGA'lı doğmuş çocuklarda, tedaviye başlamadan önce ve sonrasında yılda bir kez açlık plazma insülini ve kan glukoz değerlerinin ölçülmesi önerilmektedir. Diabetes mellitus riski yüksek olan hastalarda (örn. ailede diyabet öyküsü, obezite, ağır insülin direnci, akantozis nigrikans) oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. Belirgin diyabet ortaya çıkarsa hasta diyabet tedavisi yönünden stabilize edilinceye kadar büyüme hormonu tedavisi uygulanmamalıdır. Sonrasında diyabetik metabolik kontrol dikkatli monitörize edilerek büyüme hormonu tedavisine başlanabilir. İnsülin dozunda artış gerekli olabilir.

SGA'lı doğmuş çocuklarda tedaviye başlamadan önce ve daha sonra yılda iki kez IGF-I düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Cinsiyet, yaş ve puberte durumuna göre referanslarla karşılaştırıldığında, tekrarlayan ölçümlerde IGF-I düzeyleri +2 SS'yı geçerse, doz ayarlamasının yapılabilmesi için IGF-I/IGF-BP-3 oranı göz önünde bulundurulmalıdır.

Deneyimler sınırlı olduğundan, SGA'lı doğmuş çocuklarda ve SHOX eksikliği olan çocuklarda puberte başlangıcına yakın tedaviye başlanması önerilmemektedir.

SGA'lı doğmuş kısa boylu çocuklarda, tedavi final boya ulaşmadan sonlandırılırsa, büyüme hormonu tedavisi ile elde edilen boy kazanımlarının bir kısmı kaybedilebilir.

Pankreatit: Seyrek olmakla birlikte somatropinle tedavi edilen hastalarda, özellikle çocuklarda karın ağrısı olduğunda pankreatit dikkate alınmalıdır.

Pediyatrik hastalarda skolyoz gelişimi: Çocuklarda hızlı büyüme sırasında skolyoz gelişebilir. Skolyoz belirtileri tedavi süresince izlenmelidir.

Bu tıbbi ürün doz başına 1 mmol (23 mg)'den az sodyum içerir; yani esasen "sodyum

içermez”.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birlikte somatropin kullanan diyabetli hastalarda insülin ve/veya diğer antihiperglisemik ajanların dozunun ayarlanması gerekebilir.

Glukokortikoidlerle birlikte tedavi, somatropinin büyümeyi arttırıcı etkilerini inhibe eder. ACTH eksikliği olan hastalarda, büyüme üzerinde herhangi bir inhibe edici etkinin olmaması için glukokortikoid replasman tedavisi dikkatlice ayarlanmalıdır. Büyüme hormonu, kortizonun kortizole dönüşümünü azaltır ve daha önce keşfedilmemiş merkezi hipoadrenalizmi ortaya çıkarabilir veya düşük glukokortikoid replasman dozlarını etkisiz hale getirebilir (bkz. bölüm 4.4).

Oral östrojen replasman tedavisi gören kadınlarda, tedavi hedefine ulaşmak için daha yüksek bir büyüme hormonu dozu gerekebilir (bkz. bölüm 4.4).

Somatropin insanlarda sitokrom P450(CYP) enzim aktivitesini arttırabilir ve bu durum seks steroidleri, kortikosteroidler, siklosporin ve antikonvülzanlar gibi CYP3A tarafından metabolize olan ilaçların etkinliğinin azalması ve plazma konsantrasyonlarının düşmesi ile sonuçlanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tedavi sırasında gebe kalan ya da gebe kalmayı planlayan hastaların bu durumu hekimlerine bildirmeleri önerilmelidir.

Gebelik dönemi

HUMATROPE, yalnızca açıkça ihtiyaç duyulduğunda gebe kadınlara verilmelidir.

HUMATROPE'un gebe bir kadına uygulandığında fetal hasara neden olup olmayacağı bilinmemektedir.

Somatropin'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

HUMATROPE, hekimin kararı ile yararın potansiyel risklere ağır bastığı durumlar için

gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Somatropinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Somatropinin süt ile atılımı araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da HUMATROPE tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve HUMATROPE tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Çünkü birçok ilaç insan sütüyle atıldığından emziren annelerde dikkat edilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

HUMATROPE ile ilgili hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır. (bkz. bölüm 5.3) Ayrıca, HUMATROPE'un üreme kapasitesini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HUMATROPE'un araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin ve sıklıklarının yer aldığı aşağıdaki tablo, klinik çalışmaya ve pazarlama sonrası spontan raporlara dayanır.

İstenmeyen etkiler, aşağıda MedDRA sistem-organ sınıfına göre mutlak sıklık olarak verilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın : Çözücüye (metakrezol/gliserol) karşı aşırı duyarlılık
Bilinmiyor : Etkin maddeye karşı aşırı duyarlılık

Endokrin hastalıkları

Yaygın : Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : Hafif hiperglisemi (pediyatrik hastalar ve yetişkinler)Yaygın
olmayan : Tip 2 diabetes mellitus (pediyatrik hastalar)
Bilinmiyor : Yetişkinlerde spontan olarak Tip 2 diabetes mellitus vakaları rapor edilmiştir
Insülin direnci

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı (yetişkinler)
Yaygın : Uykusuzluk (yetişkin hastalar), parestezi (yetişkinler)
Karpal tünel sendromu (yetişkinler)
Seyrek : Parestezi (pediyatrik hastalar), benign intrakraniyal hipertansiyon

Çok seyrek : Uykusuzluk (pediyatrik hastalar)

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Hipertansiyon (yetişkinler)

Çok seyrek : Hipertansiyon (pediyatrik hastalar)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Dispne (yetişkinler), uyku apnesi (yetişkinler)

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın : Eklem ağrısı ve hastalığı (artralji) (yetişkinler)

Yaygın : Lokalize kas ağrısı (miyalji) (yetişkinler), skolyoz gelişimi (pediyatrik hastalar)

Seyrek : Lokalize kas ağrısı (miyalji) (pediyatrik hastalar)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan : Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın : Ödem (lokal ve jeneralize) (yetişkinler)

Yaygın : Enjeksiyon bölgesinde ağrı (reaksiyon), ödem (lokal ve jeneralize) (pediyatrik hastalar)

Yaygın olmayan : Güçsüzlük

Araştırmalar

Seyrek : Glukozüri (yetişkinler)

Çok seyrek : Glukozüri (pediyatrik hastalar)

Pediyatrik hastalar

Büyüme hormonu eksikliği olan hastalarla yapılan klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %2'sinde büyüme hormonuna karşı antikor gelişmiştir. Yüksek dozların kullanıldığı Turner Sendromu çalışmalarında, hastaların yaklaşık %8'inde büyüme hormonuna karşı antikor gelişmiştir. Bu antikorların bağlanma kapasitesi düşük bulunmuş ve büyüme hızı ters bir şekilde etkilenmemiştir. Tedaviye cevap veremeyen her hastada büyüme hormonuna karşı antikorların varlığı araştırılmalıdır.

Tedavinin erken döneminde hafif şiddette ve geçici ödem gözlenmiştir.

Büyüme hormonu ile tedavi edilmiş çocukların sayıca çok azında lösemi rapor edilmiştir. Bununla birlikte, büyüme hormonu alan hastalarda hazırlayıcı faktörler olmaksızın lösemi insidansının arttığına dair hiçbir kanıt bulunmamıştır.

Yetişkin hastalar

Yetişkin dönemde başlayan büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda, tedavinin başlangıcında erken dönemde ödem, kas ağrısı, eklem ağrısı ve hastalığı bildirilmiş olup, bu rahatsızlıklar geçici olma eğilimi göstermiştir.

Çocukluk çağında büyüme hormonu eksikliği tanısının koyulmasının ardından büyüme

hormonu ile tedavi edilmiş yetişkin hastalar, büyüme hormonu eksikliği yetişkin dönemde başlayan hastalardan daha az sıklıkla yan etki bildirmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Akut doz aşımı başlangıçta hipoglisemiye ve sonra da hiperglisemiye yol açabilir. Uzun süreli doz aşımı, insan büyüme hormonunun fazlasının bilinen etkileriyle tutarlı olarak akromegalinin belirti ve semptomlarına neden olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Somatropin ve somatropin agonistleri,
ATC Kodu: H01AC01

Somatropin, rekombinant DNA orijinli bir polipeptid hormondur. 191 amino asit kalıntısı içerir ve molekül ağırlığı 22.125 daldondur. Ürünün amino asit dizisi hipofiz orijinli insan büyüme hormonununkiyle aynıdır. Somatropin, insan büyüme hormonu geni eklenerek değişikliğe uğratılan *Escherichia coli*'nin bir suşunda sentezlenir.

HUMATROPE'un biyolojik etkileri hipofiz orijinli insan büyüme hormonuna eşdeğerdir.

HUMATROPE'un en belirgin etkisi uzun kemiklerin büyüme plakalarını uyarmasıdır. Ayrıca, hücrel protein sentezini ve azot retansiyonunu artırır.

HUMATROPE lipid metabolizmasını uyarır: Plazma yağ asidi ve HDL kolesterol düzeylerini artırır ve toplam plazma kolesterolünü azaltır.

HUMATROPE tedavisinin, büyüme hormonu eksikliği olan hastaların vücut bileşimi üzerinde vücudun yağ stoklarını azaltmak ve yağsız vücut kütlelerini artırmak gibi yararlı bir etkisi vardır. Büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda uzun süreli tedavi kemiğin mineral yoğunluğunu artırır.

HUMATROPE insülin direncini indükleyebilir. Yüksek dozlarda insan büyüme hormonu glukoz toleransını zayıflatabilir.

Turner sendromlu hastalarda şimdiye kadar yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler, bazı hastalar bu tedaviye cevap vermeyebilirken, tahmin edilen boy uzamasının üzerinde bir artış (ortalama $3,3 \pm 3,9$ cm) gözlemlendiğini göstermektedir.

Klinik bir çalışmada, 2 yıl boyunca günde 0,067 mg/kg dozunda HUMATROPE ile tedavi edilen SGA'lı olarak doğan hastaların (ortalama yaş $9,5 \pm 0,9$ yıl) tedavi

süresince boylarında ortalama artış SSS (Standart Sapma Skoru) + 1,2 olmuştur. Bu çalışmada HUMATROPE ile elde edilen sonuçlar diğer rekombinant büyüme hormon preparatları için tanımlananlarla benzerdir.

Pediyatrik popülasyon

Açık uçlu, çok merkezli, gözlemsel bir çalışma olan GeNeSIS (Boy Kısalığının Genetiği ve Nöroendokrinolojisi Uluslararası Çalışması) onay sonrası güvenilirlik gözetim programı olarak belirlenmiştir. Onaylanan endikasyonlardaki nihai boy standart sapma skoru kazanımı hakkındaki pediyatrik veriler: Büyüme hormonu eksikliği için 6,0 ±3,7 yıl somatropin tedavisi sonrasında 1,39±1,14; Turner sendromu için 6,4±3,3 yıl somatropin tedavisi sonrasında 0,95± 0,82; gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) için 5,4±3,0 yıl somatropin tedavisi sonrasında 1,11 ±0,96 ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) için 5,8±2,8 yıl somatropin tedavisi sonrasında 0,88±0,81.

Uzun süreli gözlemsel pediyatrik somatropin tedavisi çalışmasının (GeNeSIS) sonuçları somatropin ile tedavi edilen 22.311 hastanın verilerini içermektedir (63,0% büyüme hormonu eksikliği, 12,7% idiyopatik boy kısalığı, 8,4% Turner sendromu, 5,7% gebelik yaşına göre küçük doğan çocuklar, 0,4% kronik böbrek yetmezliği, 5,5% diğer ve 1,7% bilinmeyen) ve sonuçlar somatropinin bilinen güvenilirlik profili ile uyumludur. Başlıca güvenilirlik objektifi olarak tip 2 diyabet, doğuştan olmayan kanserler ve mortalite insidansı, güncel genel nüfus verileriyle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sırasında analiz için uygun 21.448 somatropin ile tedavi edilen hastadan 18'inde tip 2 diyabet gelişmiştir, bununla birlikte 18 hastanın 13'ünde önceden var olan diyabet risk faktörleri rapor edilmiştir. Standardize edilmiş insidans oranı (somatropinle tedavi edilen çocuklarda tip 2 diyabet için 95% güven aralığı anlamlı derecede artmıştır [3,77 (2,24-5,96)], ancak her 100.000 hasta yılı maruz kalmaya 16,8 vaka olarak insidans nadirdir. Daha önce kanser öyküsü olmayan hastalardaki tüm bölge primer kanserler için standart insidans oranı (95% güven aralığı) 14 vakaya göre 0,71'dir (0,39 ila 1,20). Somatropin ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiş 45 ölüm bulunmaktadır.

Çalışma boyunca takip edilen hastalarda 42 ölüme dayanan standart mortalite oranı (95% güven aralığı) tüm kombine boy kısalığı tanılarının tüm nedenlere bağlı mortalitesi için 0,6'dır (0,4 ila 0,8). Özellikle önceki maligniteler nedeniyle olmak üzere sadece organik büyüme hormonu eksikliği olan hastaların tanısız alt gruplarında standart mortalite oranı belirgin bir şekilde artmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Somatropin yetişkin gönüllülerde intramüsküler, subkütan ve intravenöz uygulamalar sonrasında incelenmiştir. Somatropinin mutlak biyoyararlanımı subkütan uygulamadan sonra %75 ve intramüsküler uygulamadan sonra %63'tür.

Yetişkin erkek gönüllülere verilen 100 mikrogram/kilogram dozu, yaklaşık 55 ng/ml pik serum düzeyi (Cmaks), yaklaşık dört saatlik bir yarılanma ömrü (t_{1/2}) ve yaklaşık 475 ng*sa./ml maksimum absorpsiyon (EAA_[0-∞]) sağlayacaktır.

Dağılım:

Intravenöz uygulamadan sonra somatropinin dağılım hacmi yaklaşık 0,07 l/kg dır.

Biyotransformasyon:

Kapsamlı metabolizma çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Somatropin metabolik olarak karaciğer ve böbreklerde klasik protein katabolizmasını içerir. Renal hücrelerde büyüme hormonunun yıkılım ürünlerinin en azından bir bölümü sistemik dolaşıma geri döner. Sağlıklı gönüllülerde ortalama klerens 0,14 L/saat/kg dır. İntravenöz somatropinin ortalama yarı-ömürü 0,36 saatken, subkütan ve intramüsküler uygulamada somatropinin ortalama yarı-ömürü sırasıyla 3,8 ve 4,9 saat bulunmuştur. Subkütan ya da intramüsküler uygulamadan sonra daha uzun yarı-ömür gözlenmesi enjeksiyon bölgesinden yavaş emilim nedeniyledir.

Eliminasyon:

Bozulmamış HUMATROPE'un üriner atılımı ölçülmemiştir. Replasman tedavisini takiben pediatrik hastaların idrarında küçük miktarlarda somatropin tespit edilmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

HUMATROPE ile bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Cinsiyet:

HUMATROPE ile cinsiyete özel bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Eldeki literatür büyüme hormonunun farmakokinetiğinin hem erkek hem de kadınlarda benzer olduğunu göstermektedir.

İrk:

Veri bulunmamaktadır.

Yaşlılar:

HUMATROPE farmakokinetiği 65 yaş üzeri hastalarda çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

HUMATROPE'un pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği yetişkinlere benzemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

HUMATROPE, rekombinant teknolojisiyle üretilen bir insan büyüme hormonudur. Subkronik toksikoloji çalışmalarında herhangi bir ciddi olay rapor edilmemiştir. Bu insan büyüme hormonuyla (HUMATROPE), karsinogenesis ve doğurganlığın azalmasına yönelik uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Bugüne kadar HUMATROPE'un mutajeniteyi indüklediğine dair bir kanıt bulunamamıştır.

HUMATROPE'un gebe bir kadına uygulandığında fetal hasara neden olup olamayacağı ya da üreme kapasitesini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Glisin
Dibazik sodyum fosfat
Fosforik asit
Sodyum hidroksit

Çözücüler:
Gliserin
Metakrezol
Enjeksiyonluk su
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları olmadığı için, bu ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Sulandırılmadan önce: 36 ay

Sulandırdıktan sonra: Ürün, buzdolabında 2-8°C arasında en fazla 28 gün saklanabilir.

Sulandırılmış kartuşlar 30 dakikadan fazla buzdolabının dışında bırakılmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

1 adet kartuş (tip I cam) içinde; 36 IU (12 mg) enjeksiyonluk çözelti için toz ve kauçuk pistonlu kullanıma hazır şırınga (tip I cam) içinde 3,15 ml çözücü çözeltisi bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd Şti
Acıbadem Mah. Çeçen Sokak
Akasya Acıbadem Kent Etabı
A Blok Kat: 3
34660 Üsküdar / İstanbul
Tel : 0 216 554 00 00
Faks : 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI

114/66

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17 Eylül 2003

Ruhsat yenileme tarihi: 06 Mayıs 2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.....