

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SAİZEN 8 mg click.easy enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir SAİZEN 8 mg click.easy flakonu, 8 mg Somatropin* (rekombinant insan büyüme hormonu) içerir.

* rekombinant DNA teknolojisi ile *memeli* hücrelerinde üretilmiştir.

1 kartuş bakteriostatik çözücü 1.37 ml enjeksiyonluk suda %0.3 metakresol içerir.
Bakteriostatik çözücü içeren kartuş ile sulandırıldığında ml'de 5.83 mg konsantrasyon verir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.
Beyaz liyofilize toz ve berrak renksiz çözücü.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SAİZEN aşağıdaki tedaviler için endikedir;

- çocuklarda endojen büyüme hormonu salgısının olmaması veya azlığı ile meydana gelen büyüme geriliği,
- kromozom analizleri ile teyid edilmiş, gonadal disgenezili kızlarda büyüme geriliği (Turner sendromu)
- kronik böbrek yetmezliğinden ötürü prepubertal çocuklarda büyüme geriliği (CRF).
- doğum ağırlığı ve/veya boyu -2 SD altında olan, gestasyonel yaşa göre küçük doğmuş (SGA) ve 4 yaş ya da üzeri itibariyle büyümeyi yakalayamamış (son yıl içinde HV SDS < 0) kısa çocuklarda büyüme bozukluğu (mevcut boy SDS < -2.5 ve ayarlanmış parental boy SDS < -1)
- yetişkinlerde, büyüme hormonu eksikliğini ölçen tek dinamik test ile teşhis edilen belirgin büyüme hormonu eksikliğinin replasman tedavisi. Hastalar aşağıdaki kriterlere uymalıdır:

Çocuklukta başlayan:

Çocukluk esnasında büyüme hormonu eksikliği teşhis edilmiş hastalar, tekrar test edilmelidir ve SAİZEN ile replasman tedavisine başlamadan önce büyüme hormonu eksiklikleri teyid edilmelidir.

Yetişkinlerde başlayan:

İzole GH yetmezliğinde, 2 dinamik test ile hipofiz veya hipotalamus hastalığına bağlı durumlarda diğer hipofiz ön lob hormonlarından en az birinin (prolaktin hariç) eksikliği durumunda ise 1 dinamik test ile yetmezliğin kanıtlanması halinde eksikliği yerine koymak amacıyla kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi:

SAİZEN 8 mg click.easy çoklu doz kullanımı için tasarlanmıştır.

SAİZEN dozu, vücut yüzey alanı ya da vücut ağırlığı temel alınarak her hasta için bireysel olmalıdır.

SAİZEN'in aşağıdaki dozlarda gece uyumadan önce uygulanması tavsiye olunur:

Endojen büyüme hormonu salgısının yetersiz olduğu büyüme geriliği gösteren hastalarda:

Subkutan uygulama ile günde 0.7-1.0 mg/m² vücut yüzey alanı ya da günde 0.025-0.035 mg/kg vücut ağırlığı.

Gonadal disgeneziden ötürü büyüme geriliği gösteren kızlarda (Turner sendromu):

Subkutan uygulama ile günde 1.4 mg/m² vücut yüzey alanı ya da günde 0.045-0.050 mg/kg vücut ağırlığı.

Turner sendromlu hastalarda non-androjenik anabolik steroidlerle birlikte tedavi büyümeye cevabı artırabilir.

Kronik böbrek yetmezliğinden ötürü büyüme geriliği gösteren prepubertal çocuklarda (CRF):

Subkutan uygulama ile günde 1.4 mg/m² vücut yüzey alanı ya da günde 0.045-0.050 mg/kg vücut ağırlığı.

Gestasyonel yaşa göre küçük doğmuş kısa çocuklarda büyüme geriliği (SGA):

Tavsiye edilen günlük doz, subkutan uygulama yoluyla 0.035 mg/kg vücut ağırlığıdır. (ya da 1 mg/m²/gün, eşittir 0.1 IU/kg/gün ya da 3 IU/m²/gün)

Uygun yetişkin boya ulaşıncaya ya da epifizler kapanınca tedavi kesilmelidir.

SGA ile doğan kısa çocuklardaki büyüme bozukluğunda, erişkin boya ulaşıncaya kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Eğer boy uzama hızı SDS'si +1'in altında ise, bir yıl sonunda tedavi sonlandırılmalıdır. Erişkin boya ulaşıldığında (boy uzama hızı <2 cm/yıl olarak tanımlanmıştır) ve teyit gerekiyorsa epifizyal büyüme plaklarının kapanmasına uygun olarak kemik yaşı >14 (kızlarda) veya >16 (erkeklerde) olduğunda, tedavi sonlandırılmalıdır.

Yetişkinlerde büyüme hormonu eksikliği

Somatropin tedavisi başlangıcında, günlük subkutan enjeksiyon olarak 0.15-0.3 mg gibi düşük dozlar önerilir. Doz, İnsulin-benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF-1) değerleri ile kontrollü şekilde ayarlanmalıdır. Önerilen en fazla büyüme hormonu dozu nadiren 1.0 mg/gün aşar. Genellikle en düşük etkili doz uygulanmalıdır. Yaşlılarda veya kilolu hastalarda, daha düşük dozlar gerekli olabilir.

Uygulama şekli:

SAİZEN 8 mg click.easy'yi uygulamak için one.click oto-enjektör ya da cool.click iğnesiz oto-enjektör ya da easypod oto-enjektör ile sağlanan kullanım kılavuzunda ve hasta kullanma talimatında verilen talimatları takip ediniz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda, tedaviye başlamadan önce böbrek fonksiyonu normalin %50 altına kadar düşmüş olmalıdır. Büyüme bozukluğunu doğrulamak için, tedaviye başlamadan önce 1 yıl büyüme takip edilmelidir. Böbrek yetmezliği için konservatif tedavi (tedavi başlamadan önce 1 yıl süreyle asidoz, hiperparatiroidizm ve beslenme kontrolünü içerir) saptanmalı ve büyüme hormonu tedavisi esnasında sürdürülmelidir. Tedavi böbrek nakli esnasında kesilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

SAİZEN, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda endikedir.

Geriatrik popülasyon:

60 yaş üstü hastalarda ve uzun süreli kullanımlarla ilgili sınırlı deneyim bulunmaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- SAİZEN, epifizleri kapanmış çocuklarda kullanılmamalıdır.
- SAİZEN, Somatropine ve enjeksiyonluk çözeltinin tozu veya çözücüsü içindeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.
- SAİZEN, aktif neoplazili hastalarda kontrendikedir. Somatropin ile tedaviye başlamadan önce, herhangi bir tümöre karşı tedavi tamamlanmış olmalıdır.
- Altta yatan intrakranial bir lezyonun ilerlemesi veya tekrarlamasına ait herhangi bir bulgunun olduğu vakalarda SAİZEN kullanılmamalıdır.
- Açık kalp ameliyatı, karın ameliyatı, kaza travması, akut solunum yetmezliği, ya da benzer durumlarla ilişkili akut hastalığı olan bireylerde somatropin kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Büyüme hormonu eksikliği olan hastaların teşhis ve tedavisinde deneyimli bir hekimin düzenli gözetimi altında tedavi takip edilmelidir.

Büyüme hormonu ile tedavi alan remisyondaki intra ya da ekstrakranial neoplazili hastalar hekim tarafından dikkatle ve düzenli aralıklarda kontrol edilmelidir.

İntrakranial tümöre bağlı sekonder büyüme hormonu eksikliği olan hastalar, altta yatan hastalığın herhangi bir ilerleme ya da yineleme durumu için sık sık muayene edilmelidir.

Büyüme hormonu ile tedavi edilmiş veya edilmemiş büyüme hormonu eksik çocuklarda bazı lösemi vakaları rapor edilmiştir ve durum büyüme hormonu eksik olmayan çocuklarla kıyaslandığında insidansta hafif bir artışa işaret etmektedir. Büyüme hormonu tedavisiyle nedensel ilişkisi henüz kurulmamıştır.

Büyüme hormonu uygulaması yaklaşık 2 saat geçici hipoglisemik faza ve sonrasında 2-4 saat süreyle yüksek insülin konsantrasyonlarına rağmen hiperglisemiye neden olur. Somatropin, hiperinsülinizm ve bazı hastalarda da hiperglisemi ile sonuçlanabilen insülin rezistansı durumunu indükleyebilir. İnsülin rezistansını tayin için, hastalar glukoz intoleransı yönünden gözlenmelidir.

SAİZEN, diabetes mellituslu ya da ailesinde diabetes mellitus hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Diabetes mellitusu olan hastaların antidiabetik tedavilerini ayarlamak gerekebilir.

İlerlemeyen retinopati olgularında Somatropin replasman tedavisi kesilmemelidir. Preproliferatif değişikliklerin gelişmesi ve proliferatif retinopatinin tespit edilmesi durumunda Somatropin replasman tedavisi kesilmelidir.

Somatropin tedavisi esnasında T4'den T3 dönüşümünün arttığı tespit edildiğinden, serum T4 değerlerinde azalma ve serum T3 değerlerinde artış gözlenebilmektedir. Genel olarak, sağlıklı kişilerde periferik tiroid hormon seviyeleri normal sınırlar içinde kalmaktadır. Somatropinin, tiroid hormon seviyelerine etkisi ile, merkezi subklinik hipotiroidizmi hastalarda, klinik olarak belirgin hipotiroidizm gelişmesine neden olabilir. Tam tersine, tiroksin ile replasman tedavisi alan hastalarda hafif hipertiroidizm meydana gelebilir. Bu yüzden Somatropin ile tedaviye başladıktan sonra ve doz ayarı sonrası özellikle tiroid fonksiyon testi tavsiye edilir.

Yetişkinlerde büyüme hormonu replasman tedavisi esnasında sıvı retansiyonu beklenir.

Devamlı ödem ya da şiddetli paraestezi durumunda karpal tünel sendromu gelişmesini önlemek için dozaj azaltılmalıdır.

Şiddetli ya da tekrarlayan baş ağrısı, görsel problemler, bulantı ve/veya kusma durumlarında, papilödem için funduskopi önerilir. Papilödem varsa, iyi huylu intrakranial basınç artışı (psödötümör serebri) tanısı düşünülmeli ve SAİZEN tedavisi kesilmelidir. Halen intrakranial hipertansiyonlu hastalarda klinik kararı vermede rehberlik edecek yeterli kanıt yoktur. Büyüme hormonu tedavisine tekrar başlanırsa, intrakranial hipertansiyon semptomları için dikkatli gözlem gerekir ve intrakranial hipertansiyon tekrarlırsa tedavi kesilmelidir.

Büyüme hormonu eksikliği ve hipotiroidizm ile büyüme sıçramaları gibi endokrin bozukluğu olan hastalarda, femur başı epifizlerinde daha sık kayma meydana gelebilir. Büyüme hormonu ile tedavi edilen çocuklarda, femur başı epifizlerinde kayma ya altta yatan endokrin bozukluğundan ya da tedavi ile meydana gelen artmış büyüme hızından ötürüdür. Büyüme sıçramaları, prepubertal büyüme sıçraması esnasında özellikle gerilim altında olan kalça eklemi gibi, eklemle ilgili problemlerin riskini artırabilir. SAİZEN ile tedavi edilen hastalarda diz ağrısı ya da kalça şikayetleri ya da topallama gelişmesine karşı hekimler ve hasta yakınları dikkatli olmalıdır.

Kronik böbrek yetmezliğinden ötürü büyüme geriliği olan hastalar, renal osteodistrofi ilerleme bulgusu için periyodik olarak kontrol edilmelidir. Femur başı epifiz kayması ya da femur başının avasküler nekrozları, ilerlemiş renal osteodistrofisi olan çocuklarda görülebilir ve bu problemlerin büyüme hormonu tedavisinden etkilendiği kesin değildir. Tedavi başlamadan önce kalçanın röntgeni alınmalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda, tedaviye başlamadan önce böbrek fonksiyonu normalin %50 altına kadar düşmüş olmalıdır. Büyüme bozukluğunu doğrulamak için, tedaviye başlamadan önce 1 yıl büyüme takip edilmelidir. Böbrek yetmezliği için konservatif tedavi (tedavi başlamadan önce 1 yıl süreyle asidoz, hiperparatiroidizm ve beslenme kontrolünü içerir) saptanmalı ve büyüme hormonu tedavisi esnasında sürdürülmelidir. Tedavi böbrek nakli esnasında kesilmelidir.

SGA ile doğan kısa çocuklarda, tedaviye başlamadan önce, büyüme bozukluğunu açıklayabilecek diğer medikal sebeplerin ve tedavilerin ekarte edilmesi gerekmektedir.

SGA hastalarında, tedaviye başlamadan önce, açlık kan şekeri ve insülin ölçümlerinin yapılması ve sonrasında yılda bir kez tekrarlanması tavsiye edilmektedir. Diabetes Mellitus için artmış riske sahip hastalarda (örn. ailede diyabet öyküsü, şişmanlık, artmış vücut kitle indeksi, şiddetli insülin direnci, acanthosis nigricans) oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. Diyabet varlığı kesin ise, büyüme hormonu uygulanmamalıdır.

SGA hastalarında, tedaviye başlamadan önce, IGF-I seviyesi ölçümünün yapılması ve sonrasında yılda iki sefer tekrarlanması tavsiye edilmektedir. Tekrarlanan ölçümlerde IGF-I seviyeleri, yaş ve pubertal durumuna uygun referanslarla karşılaştırıldığında +2 SD aşarsa, doz ayarlaması için IGF-I / IGFBP-3 oranı değerlendirmeye alınabilir.

SGA hastalarında, ergenlik başlangıcında tedaviye başlanması konusundaki deneyim sınırlıdır. Bu nedenle puberte dönemine yakın hastalarda tedaviye başlanması önerilmemektedir. Silver-Russel sendromuna sahip SGA hastalarındaki deneyimler sınırlıdır.

SGA ile doğan kısa çocuklarda, eğer erişkin boyuna erişilmeden tedavi sonlandırılırsa, Somatropin tedavisi ile boy uzamasında elde edilen büyüme hızının bir kısmı kaybedilebilir.

Lipoatrofiyi önlemek için enjeksiyon farklı yerlere yapılmalıdır.

Yetişkinlerde büyüme hormonu eksikliği ömür boyu süren ve tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Ancak 60 yaş üstü hastalarda ve uzun süreli kullanımlarla ilgili sınırlı deneyim bulunmaktadır.

Akut kritik hastalık gelişen tüm hastalarda, büyüme hormonu ile tedavinin olası yararları; olabilecek potansiyel riskler düşünülerek değerlendirilmelidir.

Somatropin tedavisi altındaki Prader-Willi-Sendromu olan hastalarda uyku apnesi ve ani ölüm rapor edilmiştir. SAİZEN Prader-Willi-Sendromu olan hastaların tedavisi için endike değildir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eşzamanlı olarak kortikosteroid kullanılması, SAİZEN'e cevabı engelleyebilir.

Adrenal substitüsyon tedavisi altındaki BH eksikliği olan hastalarda, Somatropin'in serum kortizol seviyesinde biraz azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir. Bu yüzden, Somatropin tedavisine başlamış olan kortikosteroid replasman tedavili hastalarda serum kortizol düzeylerinin izlenmesi ve gerekirse kortikosteroidlerin dozunun ayarlanması tavsiye edilir.

Yayınlanmış in vitro veriler, büyüme hormonunun cytochrome P450 3A4'ün bir endükleycisi olabileceğine işaret etmektedir. Bu gözlemin klinik anlamı bilinmemektedir. Bununla beraber, CYP P450 3A4 hepatik enzimler ile metabolize olduğu bilinen ilaçlarla Somatropin kombinasyonda uygulandığı zaman, bu gibi ilaçların klinik etkinliğinin izlenmesi tavsiye edilmektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelikte kullanım kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar

Somatropinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Gebelerde yapılmış klinik veri SAİZEN için mevcut değildir. Bu yüzden, insanlar için riski bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarına rağmen, gebelik esnasındaki potansiyel riskine işaret edilmez. Gebelik meydana gelirse, SAİZEN kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

Dış kaynaklı peptid hormonların anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir fakat proteinin bebeğin gastrointestinal sisteminden absorpsiyonu olası değildir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Büyüme üzerinde farmakolojik etkiler ortaya çıkarmak için yeterince yüksek dozlar uygulanmasına rağmen reproduktif toksikoloji çalışmaları, fertilité ve reproduksiyon üzerinde herhangi bir advers etkiye işaret etmez.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SAİZEN hastanın araç ya da makine kullanma kabiliyetini engellemez.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hastaların %10'a kadarı, özellikle subkutan yol kullanıldığı zaman, enjeksiyon yerinde kızarıklık ve kaşıntı yaşayabilir.

Yetişkinlerde büyüme hormonu replasman tedavisi esnasında sıvı retansiyonu beklenir. Ödem, eklem kayması, artralji, myalji, ve pareteziler sıvı retansiyonunun klinik manifestasyonları olabilir. Yine de bu semptomlar genellikle geçicidir ve doza bağlıdır.

Çocukluk döneminde büyüme hormonu eksikliği tanısı konmuş yetişkin hastalarda ortaya çıkan istenmeyen etkiler, hastalığın yetişkin dönemde ortaya çıktığı hastalara göre daha azdır.

Bazı hastalarda Somatropin'e karşı antikorlar oluşabilir; günümüzde gen delesyonu olan hastalar dışında, antikorların bağlanma kapasitesini düşürerek büyümeyi yavaşlattığına ilişkin anlamlı klinik bilgi bulunmamaktadır. Çok nadir örneklerde kısa boy, büyüme hormonu gen kompleksinin delesyonundan ötürüdür, büyüme hormonu ile tedavi büyümeyi geriletan antikorları indükleyebilir.

İstenmeyen etkiler, ciddiyetleri açısından azalan sıra içinde yer almaktadır.

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

Endokrin bozukluklar

Çok seyrek:

Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Seyrek:

İnsülin rezistansı hiperinsülinizm ve nadiren hiperglisemi ile sonuçlanabilir.

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan:

İdiopatik intrakranial hipertansiyon (iyi huylu intrakranial basınç artışı)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik bozuklukları

Çok seyrek:

Femur başı epifiz kayması, ya da femur başının avasküler nekrozları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın:

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Lokalize lipoatrofi

Tüm vücut-genel bozukluklar

Yaygın (yetişkinlerde) yaygın olmayan (çocuklarda):

Sıvı retansiyonu: periferal ödem, sertlik, artralji, myalji, parestezi

Yaygın olmayan:

Karpal tünel sendromu

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akut doz aşımı olayı rapor edilmemiştir. Yine de, önerilen dozları aşmak yan etkilere sebep olabilir. Doz aşımı hipoglisemi ve sonrasında hiperglisemiye yol açabilir. Dahası, Somatropin doz aşımı sıvı retansiyonuna sebep olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anterior pituitar lob hormonları ve analogları, ATC kodu: H01A C01
SAİZEN, memeli hücrelerinden genetik mühendisliğiyle üretilmiş rekombinant insan büyüme hormonu içerir.

Biyoaktivitesi, izomerik yapısı, moleküler ağırlığı, izoelektrik noktası ve peptid haritasının yanısıra aminoasit dizilimi ve niteliği açısından da 191 aminoasitlik peptid yapısı ile insan hipofiz büyüme hormonuna eşdeğer bir yapı gösterir.

Büyüme hormonu, hipofiz büyüme hormonu geni eklenerek modifiye edilmiş murin hücre serilerinde sentezlenir.

SAİZEN sadece büyüme üzerine değil, ayrıca vücut bileşim ve metabolizması üzerine de etkisi olan anabolik ve antikatabolik bir ajandır. Miyositler, hepatositler, adipositler, lenfositler ve hematopoetik hücreleri de içeren değişik hücre tipleri üzerinde özel reseptörlerle etkileşir. Etkilerin bir kısmı somatomedinler olarak bilinen bir diğer hormon sınıfı aracılığı ile olur (IGF-1 ve IGF-2).

SAİZEN uygulaması, doza bağlı olarak, IGF-1, IGFBP-3, esterlenmemiş yağ asitleri ve gliserol değerlerinde yükselmeye yol açarken; kan üresinde düşmeye ve idrarla nitrojen, sodyum ve potasyum atımında azalmaya neden olur. Büyüme hormonu seviyelerindeki artışın süresi, etkinin büyüklüğünü belirlemede rol oynayabilir. Yüksek dozlarda SAİZEN'in etkilerinde rölatif bir saturasyon oluşması olasıdır. Ancak bu durum, yalnızca yüksek dozlar

sonrası (20 mg) belirgin olarak artan glisemi ve üriner C-Peptid atımı açısından geçerli değildir.

Düşük Doğum Ağırlığı (SGA) ile doğan puberte öncesi kısa çocuklarda, 0.067 mg/kg/gün doz uygulaması ile yapılan ve 3 yıllık tedaviyi içeren randomize bir klinik çalışmada, ortalama +1.8 boy-SDS elde edilmiştir. Sonraki 3 yıl boyunca tedavi almayan çocuklarda, tedavinin faydalarının bir kısmı kaybolmuştur, ancak hastalar son boy değerlerinde +0.7 boy-SDS gibi anlamlı bir kazanımı muhafaza etmişlerdir. Değişken bir gözlem döneminden sonra ikinci tedavi kürünü alan hastalar son boy yüksekliğinde toplam +1.3 boy-SDS elde etmişlerdir. (Ortalama kümülatif tedavi süresi son grupta 6.1 yıldır). Son boy değerlerine göre, bu grupta elde edilen boy-SDS (+1.3 +/- 1.1), sadece 3 yıl ortalama tedavi alan birinci grubun boy-SDS'na göre (+0.7 +/- 0.8), anlamlı farklılık göstermiştir.

İkinci bir klinik çalışma, 4 yıl boyunca iki farklı doz rejimini incelemiştir. Gruplardan birisi, 2 yıl boyunca 0.067 mg/kg/gün dozu ile tedavi edilmiş ve sonraki 2 yıl boyunca tedavi almaksızın gözlenmiştir. İkinci gruba ise, birinci ve üçüncü yıllarda 0.067 mg/kg/gün dozu ile tedavi uygulanmış, ikinci ve dördüncü yıllarda ise tedavi uygulanmamıştır. Her iki tedavi rejimi de, 4 yıllık çalışma dönemi boyunca, 0.033 mg/kg/günlük kümülatif doz uygulaması ile sonlanmıştır. Her iki grup, 4 yıllık çalışma dönemi sonunda, karşılaştırılabilir büyüme ivmelenmeleri ve sırasıyla +1.55 ve +1.43 gibi boy-SDS'larında anlamlı gelişmeler göstermişlerdir. Uzun dönem güvenlik verileri hala sınırlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: Subkutan ve intramusküler uygulama sonrası rekombinant büyüme hormonunun mutlak biyoyararlanımı %70-90'dır. Maksimum serum büyüme hormonu (BH) konsantrasyonlarına yaklaşık 4 saat sonra ulaşılır ve serum BH seviyeleri 24 saat içinde bazal seviyeye döner, bu tekrarlayan uygulamalar sırasında BH birikimi oluşmayacağına işaret eder.

Dağılım: IV uygulamayı takiben sağlıklı gönüllülerde dağılım hacmi sabit durumda yaklaşık 7L'dir.

Biyotransformasyon: Renal klerens gözardı edilebilir düzeyde olup, toplam metabolik klerens yaklaşık 15L/saat'tir.

Eliminasyon: İlacın eliminasyon yarı ömrü 20-35 dakikadır. (SAİZEN'in tek doz SC ve IM uygulamasını takiben, görülen terminal yarılanma ömrü daha uzun olup yaklaşık 2-4 saattir. Bu hız sınırlandıran emilimden ötürüdür.)

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: SAİZEN'in farmakokinetiği en az 8 IU (2.67 mg) doza kadar doğrusal'dır. Daha yüksek dozlarda (60 IU/20 mg) klinik sonuç olumsuz etkilenmeden, doğrusallıkta bir bozulma görülebilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

% 0.3 metacresol içeren SAİZEN çözeltilerine lokal toleransın hayvanlara enjekte edildiği zaman iyi olduğu düşünüldü ve SC ya da IM uygulama için uygun bulundu.

Güvenlilik farmakolojisi, tekrar doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmalarını temel alan prelinik verilerde insanlar için herhangi bir tehlike saptanmamıştır. Büyüme üzerinde farmakolojik etkiler ortaya çıkarmak için yeterince yüksek dozlar uygulanmasına rağmen

reproduktif toksikoloji çalışmaları, fertilité ve reproduksiyon üzerinde herhangi bir advers etkiye işaret etmez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk çözelti için toz

Sakaroz

Fosforik asit

Sodyum hidroksit

Parenteral kullanım için çözücü

Enjeksiyonluk suda %0.3 (w/v) metacresol

6.2. Geçimsizlikler

Şu anda SAİZEN'in diğér farmasötik preparatlarla geçimsizliğı bilinmiyor.

6.3. Raf-ömrü

36 ay

Sulandırdığınızda, kartuşda 2-8°C'de saklayınız ve 28 gün içinde kullanınız.

Sulandırılmış SAİZEN kartuşu içeren easypod ve one.click oto-enjektörler buzdolabında 2-8°C'de saklanmalıdır. Cool.click iğnesiz oto-enjektör kullanıldığı zaman, buzdolabında 2-8°C'de sadece sulandırılmış SAİZEN kartuşu saklanmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında ve ambalajında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliğı ve içeriğı

8 mg toz içeren DIN 2R 3 ml flakonlar ve 1,37 ml çözücü içeren 3 ml kartuşlar nötr cam'dır (Tip I). Flakonlar ve kartuşlar kauçuk tıplar ile kapalıdır.

SAİZEN 8 mg click.easy 1'lik ve 5'lik ambalajlarda mevcuttur.

1 alet yuvası ve 1 steril transfer kanül içeren 1 sulandırma aletinde (click.easy) birleştirilmiş 1 flakon SAİZEN 8 mg ürünü ve 1 kartuş bakteriyostatik çözücü,

1 alet yuvası ve 1 steril transfer kanül içeren 5 sulandırma aletinde (click.easy) birleştirilmiş 5 flakon SAİZEN 8 mg ürünü ve 5 kartuş bakteriyostatik çözücü,

Piyasada tüm paket büyüklükleri bulunmayabilir.

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

SAİZEN 8 mg click.easy sulandırılmış çözeltisini içeren kartuş, sadece one.click oto-enjektör, cool.click iğnesiz oto-enjektör, ya da easypod ile kullanım içindir.

Kartuş içeren oto-enjektörlerin saklanması için, bölüm 6.3'e bakınız.

SAİZEN 8 mg click.easy'yi uygulamak için her bir uygun oto-enjektör ile sağlanan Kullanım Kılavuzu ve Hasta Kullanma Talimatında verilen talimatları takip ediniz. Easypod, öncelikle 7 yaşından başlayan çocuklar ve yetişkinler için tasarlanmıştır. Çocuklar tarafından cihazların kullanımı yetişkinlerin gözetimi altında yapılmalıdır.

Enjeksiyonluk çözelti için toz, click.easy sulandırma aleti kullanılarak parenteral kullanım için beraberindeki bakteriostatik çözücü [enjeksiyonluk suda %0.3 (w/v) metacresol] ile hazırlanmalıdır. Sulandırılmış enjeksiyonluk çözelti partikülsüz berrak olmalıdır. Çözelti partikül içeriyorsa, enjekte edilmemelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

7 RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.
Kayışdağı Cad. Karaman Çiftliği Yolu
Kar Plaza, No.45 Kat: 7
34752 İçerenköy-İstanbul
Tel: 0 216 578 66 00
Fax: 0 216 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI

112/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.05.2002

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ