

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GENOTROPİN GOQUICK® 12 mg/ml enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü içeren kullanıma hazır kalem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Somatropin 12 mg/ml (36 IU)

Somatropin, rekombinant DNA teknolojisiyle *Escherichia Coli* hücrelerinde üretilmiş bir proteindir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum dihidrojen fosfat susuz	0,47 mg
Disodyum fosfat susuz	0,46 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü içeren kullanıma hazır kalem.
İki kompartımanlı kartuşun ön kompartımanında beyaz toz ve arka kompartımanında berrak çözelti bulunmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Büyüme hormonunun yetersiz salgılanmasına bağlı çocuklardaki büyüme bozukluklarında; büyüme hormonunun yetersizliği iki ayrı dinamik büyüme hormonu uyarı testi ile doğrulanarak;
- Gonadal disgenezi (Turner Sendromu) ile birlikte bulunan büyüme bozukluklarında;
- Kronik böbrek yetersizliği olan prepubertal çocuklardaki büyüme bozukluklarında;
- SGA (gestasyonel yaşına göre küçük doğmuş), tedavisinde;
 - Doğum ağırlığı ve/veya uzunluğu -2 SD (standart sapma) olan ve 4 yaşı ve sonrasında gerekli büyümeyi yakalayamamış (son 1 yılda yıllık boy kazanımı SDS (standart sapma skoru)<0) çocuklarda
 - Gestasyonel yaşına göre küçük doğmuş olan (SGA) kısa çocuklardaki büyüme bozukluklarında (uzunluk SDS<-2,5 ve ebeveyne uyarlanmış uzunluk SDS<-1);
- Hipotalamus-hipofizer hastalığı saptanan hipofizer cerrahi girişim geçirmiş, kraniyal radyoterapi görmüş veya çocuklukta başlamış büyüme hormonu yetmezliği olan erişkinler ile hipofizde adenomu olan hastalarda büyüme hormonu eksikliği varsa veya büyüme hormonu yetersizliğini düşündüren bulguların bulunması durumunda biyokimyasal tanı testleri ile büyüme hormonu eksikliği kesin olarak saptanan yetişkinlerde, özetle:

- ⇒ Konjenital veya idiyopatik hipofiz hastalıkları,
- ⇒ Hipotalamus hipofiz tümörleri ve tedavileri sonunda,
- ⇒ Kraniofarenjioma tedavisinden sonra,
- ⇒ Cerrahi girişim hasarlarında,
- ⇒ Sheehan sendromu ve vasküler sebeple gelişen iskemik sebepli büyüme hormonu yetersizlikleri, radyasyon, travma, kronik otoimmün, bakteriyel veya viral enflamasyonlar ile hemokromatozis ve amiloidoziste görülen hipofizer yetmezliklerde,
- ⇒ Septo-optik displazide meydana gelebilen aşikar büyüme hormonu eksikliğinin replasmanı için büyüme hormonu replasman tedavisi endikasyonu vardır.

Yetişkinlerde büyüme hormonu eksikliği tanısı dikkatle konulmalıdır. Bunun için değerlendirmeye başlamadan önce diğer hormonlar yönünden hasta stabil olarak yeterli hormon replasman tedavisine alınmış olmalıdır. Büyüme hormonu yetersizliğinin tanısı için tanı testi; insülin tolerans testidir (ITT). Bu test deneyimli endokrinoloji ünitelerinde yapılmalıdır. ASKH ile ilgili EKG bulgusu veya hikayesi olanlarda, felçli hastalarda bu test kontrendikedir. 60 yaş üstünde hastalarda riskli olabileceğinden tercih edilmemelidir.

Normal cevap pik büyüme hormonu değeri 5 mcg/l üstünde olmalıdır. Pik büyüme hormonu değerinin 3 mcg/l'nin altında olması ciddi büyüme hormonu yetersizliğini düşündürür. Bu değerler polikonal kompetitif RIA ile çalışılan büyüme hormonu metodları için geçerlidir. Alternatif testler arginin ve GHRH testlerinin kombine kullanılması veya tek başına arginin, glukagon veya L-Dopa testi olabilir. Ancak, tanı değerleri düşüktür. Hipotalamo-hipofizer hastalığı veya bir tane daha hipofiz hormonu eksikliği olanlarda, çocuk yaşta başlayan büyüme hormonu yetersizliği olanlarda bir provokatif test yeterlidir. İzole BHY (büyüme hormonu yetersizliği) tanısı için 2 test gereklidir. IGF-1 düzeyinin normal bulunması BHY'ni ekarte ettirmez. IGF-1 seviyeleri yaşa göre düzeltilmiş olmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Dozaj ve uygulama planı her bireye özel yapılmalıdır.

Enjeksiyon subkutan olarak yapılmalı ve lipoatrofi oluşumunu önlemek için enjeksiyon yeri değiştirilmelidir.

Çocuklardaki büyüme hormonu salgılanma yetersizliğine bağlı büyüme bozukluğunda: Genellikle 0,025 – 0,035 mg/kg veya 0,7 –1 mg/m² önerilmektedir. Daha yüksek dozların da kullanıldığı olmuştur.

Çocukluk çağı başlangıçlı BHY ergenlik çağına da devam ederse, tam somatik gelişim (örneğin vücut kompozisyonu, kemik kütlesi) elde edilinceye dek tedavi sürdürülmelidir. Takip için, geçiş döneminde T skoru > - 1 (cinsiyet ve etnik köken hesaba katılarak dual enerjili X-ışını absorpsiyometrisi ile ölçülen ortalama yetişkin pik kemik kütlesine standartlaştırılarak) olarak tanımlanan normal pik kemik kütlesine erişim terapötik hedeflerden bir tanesidir. Dozlama ile ilgili öneriler için aşağıdaki yetişkinler bölümüne bakınız.

Turner Sendromuna bağlı büyüme bozukluğu: Günde 0,045–0,05 mg/kg veya 1,4 mg/m² doz önerilir.

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı büyüme bozukluğu: Günde 0,045–0,05 mg/kg (1,4 mg/m²) doz önerilir. Büyüme hızı çok düşükse daha yüksek dozlar gerekebilir. 6 aylık tedavi sonrasında dozun yeniden düzenlenmesi gerekebilir.

Gestasyonel yaşa göre küçük doğmuş (SGA) olan kısa boylu çocukların büyüme bozukluklarında: Final uzunluğa erişinceye kadar genellikle vücut ağırlığına göre günlük 0,035 mg/kg (1 mg/m²) doz önerilmektedir. Tedavinin ilk yılından sonra uzama hızı +1 (SDS)'in altında ise tedavi bırakılmalıdır. Uzama hızı <2 cm/yıl ise tedavi bırakılmalıdır. Bununla ilgili bir onaya ihtiyaç duyuluyorsa; epifizyel büyüme plaklarının kapanmasına bağlı olarak kemik yaşı >14 yaş(kızlar için) veya >16 yaş (erkekler için)' dir.

Pediyatrik hastalarda doz önerileri		
Endikasyon	mg/kg vücut ağırlığına göre günlük doz	mg/m ² vücut yüzey alanına göre günlük doz
Çocuklarda büyüme hormonu eksikliği	0,025 - 0,035	0,7 - 1
Turner sendromu	0,045 - 0,05	1,4
Kronik böbrek yetmezliği	0,045 - 0,05	1,4
Gestasyonel yaşına göre küçük doğan çocuklar	0,035	1

Yetişkinlerdeki büyüme hormonu eksikliği: Çocukluk çağı BHY sonrasında büyüme hormonu tedavisine devam eden hastalarda önerilen yeniden başlangıç dozu günlük 0,2-0,5 mg/gün' dür. Doz, IGF-I konsantrasyonu ile belirlenen bireysel hasta ihtiyaçlarına göre aşamalı olarak artırılmalı veya azaltılmalıdır.

Yetişkin başlangıçlı BHY olan hastalarda tedavi günlük 0,15-0,3 mg olacak şekilde düşük doz ile başlamalıdır. Doz, IGF-I konsantrasyonu ile belirlenen bireysel hasta ihtiyaçlarına göre aşamalı olarak artırılmalıdır.

Her iki durumda da tedavi hedefi, IGF-I konsantrasyonlarının yaşa göre düzeltilmiş ortalamasının 2 SDS içinde olmasıdır. Tedavinin başlangıcında normal IGF-I konsantrasyonları olan hastalar 2 SDS'i aşmayacak şekilde normalin üst sınırında IGF-I seviyesine dek büyüme hormonu almalıdır. Klinik yanıt ve yan etkiler de doz titrasyonu için yönlendiricidir. İyi bir klinik yanıtı rağmen, IGF-I seviyeleri normalleşemeyen ve doz artırımına gerek duyulmayan BHY hastaları olduğu bilinmektedir. İdame dozu nadiren günde 1 mg'ı aşmaktadır. Erkeklerin IGF-I duyarlılığının zamanla arttığı göz önünde bulundurulursa, kadınlara daha yüksek doz gerekebilir. Yani kadınlarda; özellikle oral östrojen replasmanı alanlarda, yetersiz tedavi riski varken; erkeklerde aşırı tedavi riski vardır. Bu nedenle büyüme hormonu dozunun kesinliği altı ayda bir kontrol edilmelidir. Normal fizyolojik büyüme hormonu üretimi yaşla beraber azaldıkça; doz gereksinimleri de azalmaktadır. Altmış yaş üzeri hastalarda tedaviye günde 0,1 - 0,2 mg dozla başlanmalı ve bireysel gereksinimlere göre yavaşça artırılmalıdır. Minimum etkili doz kullanılmalıdır. Bu hastalardaki idame dozu nadiren günde 0,5 mg'ı aşmaktadır.

Uygulama şekli

Dozlama ve uygulama sıklığı bireyselleştirilmelidir.

Enjeksiyonlar subkütan enjeksiyon şeklinde ve lipoatrofi gelişmesini önleyebilmek için her seferinde yeri değiştirilerek uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kronik böbrek yetmezliğinde, tedavi başlamadan önce renal fonksiyon yüzde 50'nin altında olmalıdır. Büyüme bozukluğunu doğrulamak için tedaviden önceki yıl boyunca büyüme değerlendirilmelidir. Bu dönemde böbrek yetmezliği için konservatif tedavi verilmeli (asidoz kontrolü, hiperparatiroidizm ve beslenme durumunun kontrolü) ve tedavi boyunca idame edilmelidir. Böbrek nakli sırasında tedavi kesilmelidir.

Bugüne kadar GENOTROPİN GOQUİCK ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği olan hastaların nihai boyu ile ilgili veriler bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliğine ilişkin mevcut veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik kullanım ile ilgili bilgi üstte verilmiştir.

Geriatrik popülasyon:

80 yaş üstündeki hastalarda yeterli deneyim yoktur. Yaşlı hastalar GENOTROPİN GOQUİCK' in etkilerine karşı daha hassas olabilir ve dolayısıyla advers reaksiyon gelişimine daha eğilimli olabilirler.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır.

Somatropin, tümör aktivitesini gösteren herhangi bir bulgunun bulunması durumunda kullanılmamalıdır. Büyüme hormonu tedavisine başlanmadan önce intrakraniyal tümörler inaktif olmalı ve antitümör tedavi tamamlanmış olmalıdır. Tümör büyümesine ilişkin kanıt olması halinde tedavi sonlandırılmalıdır.

GENOTROPİN GOQUİCK epifizleri kapanmış çocuklarda büyümenin uyarılması için kullanılmamalıdır.

Açık kalp ameliyatı, abdominal cerrahi, kazaya bağlı multipl travma, akut solunum yetmezliği veya benzeri durumları izleyen komplikasyonların bulunduğu akut kritik hastalığı olan hastalara GENOTROPİN GOQUİCK uygulanmamalıdır (idame tedavisine giren hastalarla ilgili olarak Bölüm 4.4' e bakınız).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalığın tanısı ve GENOTROPİN GOQUİCK tedavisi, terapötik kullanım endikasyonunda; hastaların tanı ve tedavisinde yeterli nitelikte ve tecrübeli doktorlar tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Miyozit çok nadir bir advers olaydır ve koruyucu madde metakrezol ile ilişkili olabilir. Miyalji veya enjeksiyon yerinde aşırı ağrı durumunda miyozit düşünülmelidir ve tanı doğrulandığı takdirde, metakrezol içermeyen GENOTROPİN preparatı kullanılmalıdır.

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

İnsülin hassasiyeti

Somatropin insülin hassasiyetini azaltabilir. Diabetes mellitus olan hastalarda somatropin tedavisine başlandıktan sonra insülin dozunun ayarlanması gerekebilir. Diyabeti olan, glukoz intoleransı veya diyabetle ilgili ilave risk faktörleri bulunan hastalar somatropin tedavisi sırasında yakından takip edilmelidir.

Tiroit fonksiyonu

Büyüme hormonu T4'ün T3'e tiroit dışı dönüşümünü artırabilir ve bu durum serum T4'ünün azalmasına ve serum T3'ünün artmasına yol açabilir. Periferik tiroit hormon seviyeleri sağlıklı olguların büyük bölümünde referans aralığında kalırken, subklinik hipotiroidizmi olan olgularda teorik olarak hipotiroidizm gelişebilir. Sonuç olarak, tiroit fonksiyonu tüm hastalarda takip edilmelidir. Standart replasman tedavisi sırasında hipopitüitarizm olan hastalarda büyüme hormonu tedavisinin tiroit fonksiyonu üzerindeki potansiyel etkisi yakından izlenmelidir.

Hipoadrenalizm

Somatropin tedavisine başlamak; 11 β HSD-1'in inhibisyonu ve serum kortizol konsantrasyonlarında azalma ile sonuçlanabilir. Somatropin ile tedavi edilen hastalarda; önceden tanısı konmamış merkezi (ikincil) hipoadrenalizm görünür hale gelmiş olabilir ve glukokortikoid replasmanı gerekebilir. Ayrıca, daha önceden hipoadrenalizm teşhisi almış ve glukokortikoid replasman tedavisi uygulanan hastalarda, somatropin tedavisini takiben idame veya stres dozlarında bir artış yapılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.5).

Oral östrojen tedavisi ile kullanım

Eğer somatropin alan bir kadın oral östrojen tedavisine başlarsa; serumdaki IGF-1 seviyelerini yaşına uygun aralıklarda tutmak için kullandığı somatropinin dozunun artırılması gerekebilir. Aksine, somatropin kullanan bir kadın oral östrojen tedavisi almayı bırakırsa büyüme hormonu fazlalığı ve/veya yan etkilerden kaçınmak için somatropin dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.5).

Malign bir hastalığın tedavisine sekonder büyüme hormonu yetersizliğinde malignitenin relaps belirtilerine dikkat edilmesi önerilmektedir. Çocukluk döneminde kanser sonrası sağkalımlarda, somatropin ile tedavi edilen hastalarda ilk neoplazma sonrası ikinci bir neoplazma gelişiminde risk artışı bildirilmiştir. Bu ikinci neoplazmaların en yaygın görülenleri; ilk neoplazmaları için kafa bölgesine radyasyon tedavisi uygulanan hastalarda özellikle menenjiyom olmak üzere intrakraniyal tümörlerdir.

Büyüme hormonu yetersizliği dahil, endokrin bozukluğu olan hastalarda kalça eklemünde epifiz kayması genel popülasyondan daha sık görülebilir. Somatropin tedavisi sırasında topallama görülen çocuklar klinik olarak incelenmelidir.

Benign intrakraniyal hipertansiyon

Şiddetli veya tekrarlayan baş ağrısı, görme sorunları, bulantı ve/veya kusma gelişmesi halinde papilla ödemi için fundoskopi yapılması önerilmektedir. Papilla ödemi doğrulandığında benign intrakraniyal hipertansiyon düşünülmeli ve eğer uygun ise büyüme hormonu tedavisi sonlandırılmalıdır. Günümüzde, intrakraniyal hipertansiyonu düzelmiş hastalarda büyüme hormonu tedavisinin sürdürülmesi konusunda öneride bulunulacak yeterlilikte veri mevcut

değildir. Büyüme hormonu tedavisine tekrar başlanırsa, intrakraniyal hipertansiyon semptomlarının dikkatli şekilde takibi gerekir.

Lösemi

Büyüme hormonu eksikliği olan az sayıda hastada lösemi bildirilmiştir ve bu hastalardan bazıları somatropin ile tedavi edilmiştir. Ancak, predispozan faktörler bulunmaksızın büyüme hormonu alan hastalarda lösemi insidansının arttığı yönünde kanıt yoktur.

Antikorlar

Somatropin içeren ürünlerin hepsinde olduğu gibi, hastaların düşük bir yüzdesinde GENOTROPİN GOQUİCK'e karşı antikorlar gelişebilir. GENOTROPİN GOQUİCK, hastaların yaklaşık %1'inde antikor oluşumuna neden olabilmektedir. Bu antikorların bağlanma kapasiteleri düşüktür ve büyüme hızı üzerinde etkili değildir. Etki kaybı başka türlü açıklanamayan hastalarda somatropine karşı antikorlar test edilmelidir.

Akut kritik hastalık

Açık kalp ameliyatı, abdominal cerrahi, kazaya bağlı multipl travma veya akut solunum yetmezliğini izleyen komplikasyonların bulunduğu 552 kritik yetişkin hastayı içeren iki plasebo kontrollü çalışmada GENOTROPİN GOQUİCK'in iyileşme üzerindeki etkileri incelenmiştir. Günde 5,3 veya 8 mg GENOTROPİN GOQUİCK alan hastalarda plasebo alanlara göre mortalite daha yüksek olmuştur (%42 ve %19). Bu bilgiler temelinde, bu tip hastalar GENOTROPİN GOQUİCK ile tedavi edilmemelidir. Akut kritik hastalığı bulunanlarda büyüme hormonu idame tedavisinin güvenliliğine dair bilgi olmadığından, bu durumda tedaviye devamın faydaları potansiyel risklerine karşı değerlendirilmelidir.

Diğer veya benzer akut kritik hastalığı olan tüm hastalarda GENOTROPİN GOQUİCK tedavisinin potansiyel faydası, söz konusu potansiyel riske karşı değerlendirilmelidir.

Pankreatit

Seyrek görülmekle birlikte; somatropin ile tedavi edilen hastalarda; özellikle karın ağrısı gelişen çocuklarda pankreatit dikkate alınmalıdır.

Gestasyonel yaşı küçük olanlar

SGA olarak doğan kısa boylu çocuklarda tedaviye başlamadan önce büyüme bozukluğuna neden olacak diğer tıbbi nedenler veya tedaviler ekarte edilmelidir.

SGA'lı çocuklarda tedaviye başlamadan önce ve daha sonra yılda bir kez, açlık insülin ve kan glukozu düzeyleri ölçülmelidir. Diabetes mellitus riski yüksek olan hastalarda (örneğin ailede diyabet hikayesi, obezite, şiddetli insülin direnci, akantozis nigrikans öyküsü) oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. Aşikar diyabet varsa, büyüme hormonu uygulanmamalıdır.

SGA çocuklarda tedaviye başlamadan önce ve daha sonra yılda iki kez, IGF-I değerleri ölçülmelidir. Eğer tekrarlanan ölçümlerde IGF-I seviyeleri ilgili yaş ve pubertal durum referanslarını +2 SD aşarsa doz ayarı için IGF-I/IGFBP-3 oranı hesaba katılmalıdır.

Puberteye yakın SGA hastalarında tedaviye başlanmasına ilişkin deneyimler kısıtlıdır. Bu nedenle tedavinin puberteye yakın başlatılması önerilmemektedir. Silver-Russell sendromu olan hastalarda deneyimler kısıtlıdır.

SGA doğan kısa boylu çocukların büyüme hormonu tedavisiyle kazanılan boy artışının bir kısmı, nihai boya ulaşmadan önce tedavinin kesilmesi halinde kaybedilebilir.

Kronik böbrek yetersizliği

Kronik böbrek yetersizliğinde, tedavi başlangıcından önce böbrek fonksiyonu normalin %50 altında olmalıdır. Büyüme bozukluğunu doğrulamak için, tedavinin başlangıcından itibaren 1 yıl boyunca büyüme takip edilmelidir. Bu süre boyunca, böbrek yetersizliği için normal tedavi (asidoz, hiperparatiroidizm ve beslenme durumunun kontrolünü içeren) sağlanmış olmalı ve tedavi süresince devam ettirilmelidir. Böbrek transplantasyonunda tedaviye devam edilmemelidir.

Bugüne kadar; GENOTROPIN GOQUICK ile tedavi edilen kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda son uzunluk verileri bulunmamaktadır.

Bu tıbbi ürün, doz başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermediği kabul edilir.

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

Glukokortikoidlerle eş zamanlı tedavi, somatropin içeren ürünlerin büyümeyi sağlayan etkilerini engelleyebilir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliği olan hastalarda glukokortikoidin büyüme üzerindeki inhibitör etkilerini de göz önüne alarak replasman tedavi dozları dikkatli ayarlanmalıdır. Bu nedenle glukokortikoidlerle tedavi edilen hastaların gelişim durumu, glukokortikoid tedavisinin büyüme üzerindeki potansiyel etkisinin değerlendirilmesi için dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

Büyüme hormonu kortizonun kortizole dönüşmesini azaltır ve önceden farkedilmemiş santral hipoadrenalizmi ortaya çıkartabilir veya düşük glukokortikoid replasman dozlarını etkisiz hale getirebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Büyüme hormonu eksikliği olan yetişkinlerde yapılan bir etkileşim çalışmasında somatropin uygulamasının sitokrom P450 izoenzimleriyle metabolize olduğu bilinen bileşiklerin klirensini artırdığı belirtilmektedir. Sitokrom P450 3A4 ile metabolize edilen bileşiklerin (örn. cinsiyet steroidleri, kortikosteroidler, antikonvülzanlar ve siklosporin) klerensi özellikle artabilir ve bu bileşiklerin daha düşük plazma seviyelerine yol açabilir. Bu durumun klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Ayrıca diabetes mellitus ve tiroit bozukluğu konusunda bölüm 4.4'e bakınız.

Oral östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda, tedavi hedefine ulaşmak için daha yüksek dozda büyüme hormonu kullanımı gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda somatropin içeren ürünler önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar; gebelik, embriyofetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). Maruziyet olan gebeliklere ilişkin klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle, gebelik sırasında somatropin içeren ürünler önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Emziren kadınlarda somatropin içeren ürünlerle ilgili klinik çalışmalar yapılmamıştır. Somatropinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak yeni doğanlarda intakt proteinin gastrointestinal kanaldan emilme olasılığı oldukça düşüktür. Bu yüzden emziren kadınlara somatropin içeren ürünler verilirken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Genel toksisite, lokal tolerans ve üreme toksisitesi ile ilgili çalışmalarda klinik olarak anlamlı etkilere sahip etkilerle karşılaşılmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GENOTROPİN GOQUICK' in araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Büyüme hormonu eksik olan hastalar, ekstraselüler hacmin azalması ile karakterizedir. Somatropin tedavisine başlandığında bu sorun hızla düzelir. Yetişkin hastalarda periferik ödem, kas-iskelet sertliği, artralji, miyalji ve parestezi gibi sıvı retansiyonuna bağlı advers etkiler yaygındır. Genelde bu advers etkiler hafif ila orta şiddette olup tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar ve kendiliğinden veya dozun azaltılmasıyla hafifler.

Bu advers etkilerin insidansı uygulanan doz ve hastanın yaşı ile ilişkilidir ve muhtemelen, hastanın büyüme hormonu eksikliği başladığındaki yaşı ile ters olarak ilişkilidir. Bu advers etkiler çocuklarda yaygın değildir.

GENOTROPİN GOQUICK, hastaların yaklaşık %1'inde antikor oluşumuna neden olabilmektedir. Bu antikorların bağlanma kapasiteleri düşüktür ve antikorların oluşumu ile klinik değişimler ilişkilendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

GENOTROPİN GOQUICK tedavisi sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler belirtilen sıklıklarla gözlenmiş ve bildirilmiştir: 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 temin edilemiyor).

Büyüme Hormonu Yetersizliği olan Çocuklardaki Klinik Çalışmalar

Büyüme hormonunun yetersiz salgılanmasına bağlı çocuklardaki büyüme bozukluğunun uzun dönem tedavisi

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)

Yaygın olmayan : Lösemi†

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor : Tip 2 diyabet

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Parestezi*, benign intrakraniyal hipertansiyon

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan : Artralji*

Bilinmiyor : Miyalji*, kas-iskelet sertliği*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın : Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları\$

Bilinmiyor : Periferik ödem*

Araştırmalar

Bilinmiyor : Düşük kan kortizol seviyeleri‡

* Genel olarak bu yan etkiler hafif veya orta şiddettedir, tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar ve kendiliğinden veya doz azaltılması ile hafifler. Bu yan etkilerin insidansı; uygulanan doz ve hastaların yaşı ile ilişkili; ve büyüme hormonu eksikliğinin başlangıcında hastaların yaşı ile ters olarak ilişkili olabilir.

\$ Çocuklarda geçici enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir.

‡ Klinik önemi bilinmemektedir.

† Somatropin ile tedavi edilen, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda rapor edilmiştir ancak; insidansı büyüme hormonu eksikliği olmayan çocuklardakine benzer bulunmuştur.

Turner Sendromu olan çocuklardaki klinik çalışmalar

Turner sendromuna bağlı çocuklardaki büyüme bozukluğunun uzun dönem tedavisi

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)

Bilinmiyor : Lösemi†

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor : Tip 2 diyabet

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Parestezi*, benign intrakraniyal hipertansiyon

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın : Artralji*
Bilinmiyor : Miyalji*, kas-iskelet sertliği*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor : Periferik ödem*, Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları^{\$}

Araştırmalar

Bilinmiyor : Düşük kan kortizol seviyeleri[‡]

* Genel olarak bu yan etkiler hafif veya orta şiddettedir, tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar ve kendiliğinden veya doz azaltılması ile hafifler. Bu yan etkilerin insidansı; uygulanan doz ve hastaların yaşı ile ilişkilidir; ve büyüme hormonu eksikliğinin başlangıcında hastaların yaşı ile ters olarak ilişkili olabilir.

\$ Çocuklarda geçici enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir.

‡ Klinik önemi bilinmemektedir.

† Somatropin ile tedavi edilen, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda rapor edilmiştir ancak; insidansı büyüme hormonu eksikliği olmayan çocuklardakine benzer bulunmuştur.

Kronik böbrek yetersizliği olan çocuklardaki klinik çalışmalar

Kronik böbrek yetersizliğine bağlı çocuklardaki büyüme bozukluğunun uzun dönem tedavisi

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)

Bilinmiyor : Lösemi†

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor : Tip 2 diyabet

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Parestezi*, benign intrakraniyal hipertansiyon

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor : Artralji*, Miyalji*, kas-iskelet sertliği*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları^{\$}

Bilinmiyor : Periferik ödem*

Araştırmalar

Bilinmiyor : Düşük kan kortizol seviyeleri[‡]

* Genel olarak bu yan etkiler hafif veya orta şiddettedir, tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar ve kendiliğinden veya doz azaltılması ile hafifler. Bu yan etkilerin insidansı; uygulanan doz ve hastaların yaşı ile ilişkilidir; ve büyüme hormonu eksikliğinin başlangıcında hastaların yaşı ile ters olarak ilişkili olabilir.

\$ Çocuklarda geçici enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir.

‡ Klinik önemi bilinmemektedir.

† Somatropin ile tedavi edilen, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda rapor edilmiştir ancak; insidansı büyüme hormonu eksikliği olmayan çocuklardakine benzer bulunmuştur.

SGA olan çocuklardaki klinik çalışmalar

Gestasyonel yaşına göre küçük doğmuş olan çocuklardaki büyüme bozukluğunun uzun dönem tedavisi

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)

Bilinmiyor : Lösemi†

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor : Tip 2 diyabet

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Parestezi*, benign intrakraniyal hipertansiyon

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan : Artralji*

Bilinmiyor : Miyalji*, kas-iskelet sertliği*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları\$

Bilinmiyor : Periferik ödem*

Araştırmalar

Bilinmiyor : Düşük kan kortizol seviyeleri‡

* Genel olarak bu yan etkiler hafif veya orta şiddettedir, tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar ve kendiliğinden veya doz azaltılması ile hafifler. Bu yan etkilerin insidansı; uygulanan doz ve hastaların yaşı ile ilişkilidir; ve büyüme hormonu eksikliğinin başlangıcında hastaların yaşı ile ters olarak ilişkili olabilir.

\$ Çocuklarda geçici enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir.

‡ Klinik önemi bilinmemektedir.

† Somatropin ile tedavi edilen, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda rapor edilmiştir ancak; insidansı büyüme hormonu eksikliği olmayan çocuklardakine benzer bulunmuştur.

BHY olan yetişkinlerdeki klinik çalışmalar

Büyüme Hormonu Yetersizliği olan yetişkinlerde replasman tedavisi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor : Tip 2 diyabet

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Parestezi*, karpal tünel sendromu

Bilinmiyor : Benign intrakraniyal hipertansiyon

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın : Artralji*

Yaygın : Miyalji*, kas-iskelet sertliği*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın : Periferik ödem*

Bilinmiyor : Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları\$

Araştırmalar

Bilinmiyor : Düşük kan kortizol seviyeleri[‡]

* Genel olarak bu yan etkiler hafif veya orta şiddettedir, tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar ve kendiliğinden veya doz azaltılması ile hafifler. Bu yan etkilerin insidansı; uygulanan doz ve hastaların yaşı ile ilişkilidir; ve büyüme hormonu eksikliğinin başlangıcında hastaların yaşı ile ters olarak ilişkili olabilir.

\$ Çocuklarda geçici enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir.

‡ Klinik önemi bilinmemektedir.

Azalmış Serum Kortizol Seviyeleri

Somatropinin muhtemelen taşıyıcı proteinleri etkileyerek veya karaciğer klirens artışıyla serum kortizol düzeylerini azalttığı rapor edilmiştir. Bu bulguların klinik önemi sınırlıdır. Bununla beraber, GENOTROPİN GOQUICK tedavisine başlamadan önce kortikosteroid replasman tedavisi optimize edilmelidir.

Lösemi

Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda lösemi vakaları (seyrek veya çok seyrek) rapor edilmiştir; bunların bazıları somatropin ile tedavi edilen ve pazarlama sonrası deneyime dahil edilen hastalardır. Ancak, beyin veya kafa bölgesine radyasyon uygulaması gibi predispozan faktörleri olmadığında artmış lösemi riskine dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Femur başı epifiz kayması ve Legg-Calve-Perthes hastalığı

Femur başı epifiz kayması ve Legg-Calve-Perthes hastalığı büyüme hormonu ile tedavi edilen çocuklarda rapor edilmiştir. Femur başı epifiz kayması endokrin bozuklukları durumunda daha sık oluşur ve Legg-Calve-Perthes hastalığı kısa ekstremiteler durumunda daha sık görülür. Fakat bu iki patolojinin somatropin ile tedavi sırasında daha sık olup olmadığı bilinmemektedir. Kalça veya dizinde bir rahatsızlık veya ağrı olan bir çocukta bunların tanısı dikkate alınmalıdır.

Diğer yan etkiler

İnsülin duyarlılığının düşmesine bağlı olası hiperglisemi, düşük serbest tiroksin seviyesi ve benign intrakraniyal hipertansiyon gibi diğer yan etkiler somatropin sınıf etkisi olarak değerlendirilebilir.

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 (TUFAM)'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 hipoglisemi ve takiben hiperglisemiye neden olabilir.

Uzun süreli doz aşımı fazla miktardaki insan büyüme hormonunun bilinen etkilerine benzer belirti ve bulgulara neden olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Ön hipofiz lobu hormonları ve analogları
ATC kodu: H01AC01

Somatropin lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması açısından önemli, potent bir metabolik hormondur. Somatropin yeterli endojen büyüme hormonu olmayan çocuklarda uzunlamasına büyümeyi ve büyüme hızındaki artışı uyarır. Yetişkinlerde ve çocuklarda somatropin azot tutulmasını artırarak ve iskelet kasının büyümesini uyararak ve vücut yağını mobilize ederek normal vücut kompozisyonunu korur. Visceral adipoz doku somatropine özellikle duyarlıdır. Lipolizin artmasına ek olarak somatropin trigliseritlerin vücut yağı depolarına alımını azaltır. Büyüme hormonu yetersizliği olan hastalarda somatropin tedavisi serum IGF-I (İnsülin benzeri Büyüme Faktörü-I) ve IGFBP3 (İnsülin benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 3) seviyelerini yükseltir. Ayrıca aşağıdaki etkiler görülür:

- Lipid metabolizması: Somatropin hepatik LDL kolesterol reseptörlerini indükler, serum lipid ve lipoproteinlerinin profilini etkiler. Genel olarak, büyüme hormonu yetersizliği olan hastalarda somatropin uygulaması serum LDL ve apolipoprotein B'yi azaltır. Serum total kolesterolünde de azalma görülebilir.
- Karbonhidrat metabolizması: Somatropin insülini artırır ancak açlık kan şekeri genellikle değişmez. Hipofiz bezi yetersizliği olan çocuklarda açlık kan şekerinin düşüşü görülebilir ve bu durum somatropin tedavisi ile düzelir.
- Su ve mineral metabolizması: Büyüme hormonu eksikliğinde plazma ve ekstraselüler hacim azalır. Somatropin tedavisi ile her ikisi de hızla artar. Somatropin sodyum, potasyum ve fosfor retansiyonunu indükler.
- Kemik metabolizması: Somatropin iskelet kemik yıkım ve yapımını artırır. Osteopenisi olan hastalarda uzun süreli somatropin uygulanması kemiğin mineral içeriğinin ve ağırlık alanlarının dansitesinin artmasına neden olur.
- Fiziksel kapasite: Kas gücü ve fizik egzersiz kapasitesi uzun dönemli somatropin tedavisi ile iyileşir. Somatropin aynı zamanda kardiyak debiyi artırır, ancak bu mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Periferik vasküler rezistansın düşüşünün bu etkiye bir katkısı olabilir.

Klinik çalışmalarda SGA doğan kısa çocuklarda son nihai uzunluğa dek günde 0,033 ve 0,067 mg/kg dozlar kullanılmıştır. Sürekli tedavi edilen ve nihai boya erişen (yaklaşan) 56 hastada tedavinin başından itibaren ortalama boy değişimi +1,90 SDS (0,033 mg/kg vücut ağırlığı/gün) ve +2,19 SDS (0,067 mg/kg vücut ağırlığı/gün) olarak bulunmuştur. Tedavi edilmemiş SGA doğan kısa çocuklardan elde edilen literatür verilerine göre kendiliğinden yaşlılara yetişme durumu yoksa geç büyüme oranı 0,5 SDS'dir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Subkutan uygulamadan sonra somatropin biyoyararlanımı, hem sağlıklı kişilerde hem de büyüme hormonu eksikliği olan kişilerde yaklaşık %80' dir. 0,035 mg/kg'lık bir subkutan

somatropin dozu plazma C_{maks} ve t_{maks} düzeylerinin sırasıyla 13-35 ng/ml ve 3-6 saat olmasını sağlar.

Dağılım:

Büyüme hormonu eksikliği olan kişilerde GENOTROPİN GOQUICK uygulamasını takiben ortalama dağılım hacminin 1,3 ($\pm 0,8$) L olması beklenmektedir.

Biyotransformasyon:

GENOTROPİN GOQUICK' in metabolik akıbeti hem karaciğer hem de böbreklerdeki klasik protein katabolizmasını içerir. Renal hücrelerde, yıkım ürünlerinin en azından bir kısmı sistemik dolaşıma geri döndürülür.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulamadan sonra somatropinin ortalama terminal yarı ömrü büyüme hormonu eksikliği olan erişkinlerde 0,4 saat civarındadır. Ancak subkutan uygulamadan sonra 2-3 saatlik yarı ömre ulaşılır. Gözlenen fark subkutan uygulamayı takiben muhtemelen enjeksiyon bölgesinden yavaş emiliminden dolayıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Somatropinin subkutan uygulamayı takiben mutlak biyoyararlanımının erkeklerde ve kadınlarda benzer olduğu görülmektedir.

Geriatrik ve pediyatrik popülasyonlarda, farklı ırklarda ve böbrek, karaciğer veya kardiyak yetmezliği olan hastalarda somatropinin farmakokinetiği hakkında bilgi bulunmamaktadır veya yetersizdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genel toksisite, lokal tolerans ve üreme toksisitesi ile ilgili çalışmalarda klinik olarak anlamlı etkilere sahip etkilerle karşılaşılmamıştır.

Gen mutasyonları ve kromozom aberasyonlarının indüksiyonu ile ilgili *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite çalışmaları negatiftir.

Lenfositlerle ilgili *in vitro* bir çalışmada somatropin ile uzun vadeli tedavi alan bir hastada radyomimetik ilaç bleomisin ilavesinin ardından artmış kromozom fragilitesi gözlenmiştir. Bu çalışmanın klinik anlamı bilinmemektedir.

Başka bir çalışmada, uzun vadeli somatropin tedavisi alan hastaların hiçbirinin lenfositlerinde kromozomal anomali artışı saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz (ön kompartıman):

Glisin (E640)

Mannitol (E421)

Sodyum dihidrojen fosfat susuz (E339) (monohidrat tozu kullanılır)

Disodyum fosfat susuz (E339) (dodekahidrat tuzu kullanılır)

Çözücü (arka kompartıman):

Metakrezol

Mannitol (E421)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

25°C'nin altında oda sıcaklığında 1 ay, (2°C – 8°C)'de buzdolabında 36 ay

Sulandırıldıktan sonra (2°C – 8°C) 'de buzdolabında 28 gün.

Ürün, ışıktan ve donmaktan korunarak saklanmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Sulandırılmadan önce:

Buzdolabında (2°C - 8°C'de) veya 25°C'nin altında maksimum 1 ay boyunca saklayınız. İki kompartımanlı kartuşu/önceden doldurulmuş kalemi ışıktan korumak için dış kutusunda saklayınız.

Sulandırıldıktan sonra:

Buzdolabında (2°C - 8°C'de) saklayınız. Dondurmayınız. İki kompartımanlı kartuşu/önceden doldurulmuş kalemi ışıktan korumak için dış kutusunda saklayınız. Sulandırılmış tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3' e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

36 IU (12 mg) GoQuick enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü içeren 1 adet kullanıma hazır kalem

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

Tozu sadece verilen çözücü ile sulandırın.

Çözelti; iki kompartmanlı kartuşta çözücünün tozla karışması için GOQUICK parçalarının birlikte çevrilmesi ile hazırlanır. Yavaş, döndürme hareketi ile tozu çözündürün. Hızlı şekilde çalkalamayın; bu durum etkin maddenin denatürasyonuna neden olabilir. Sulandırılmış çözelti renksizdir veya biraz opelastır. Enjeksiyon için sulandırılmış çözelti kullanımdan önce kontrol edilmeli ve sadece içinde zerrecikler olmayan berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Hazırlanış ve sulandırılan GENOTROPİN GOQUICK' in uygulaması için kapsamlı bilgi kullanma talimatı ve kullanım klavuzunda bulunmaktadır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Muallim Naci Caddesi No: 55
34347 Ortaköy/ İSTANBUL
Tel : (0 212) 310 70 00
Faks : (0 212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

128/74

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSATIN YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.08.2009
Ruhsat yenileme tarihi: 14.05.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ