

KISA ÜRÜN BİLGİSİ



Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OMNİTROPE® 5 mg (15 IU)/1,5 mL SC enjeksiyon için çözelti içeren kartuş
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Somatropin* 3,3 mg (10 IU'ya eşdeğer)/mL.
Bir kartuş 5 mg Somatropin*'e eşdeğer (15 IU) 1,5 mL çözelti içerir.

* rekombinant DNA teknolojisi ile *Escherichia coli*'den üretilmiş bir proteindir.

Yardımcı maddeler:

Disodyum hidrojen-fosfat-heptahidrat	1,33 mg
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat	1,57 mg
Benzil alkol	13,5 mg

Benzil alkol alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

SurePal™ 5 için bir kartuş içerisinde bulunan enjeksiyon için çözelti
Çözelti berrak ve renksizdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İnfantlar, çocuklar ve adolesanlar:

- Büyüme hormonunun (GH) yetersiz salınımından kaynaklanan büyüme bozuklukları
- Turner sendromu ile ilişkili büyüme bozuklukları
- Kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili büyüme bozuklukları
- Doğum ağırlığı ve/veya doğum boyu -2 standart sapma (SD) olan 4 yaşında veya daha sonraki yaşlarda büyümede geri kaldığı gösterilen (son yıl süresince uzama hızı (HV) SDS < 0), gestasyonel yaşa göre (SGA) küçük doğmuş kısa boylu çocuklardaki (mevcut uzunluk standart sapma puanı (SDS) < -2,5 ve anne ve babaya uyarlanmış SDS < -1) büyüme bozuklukları.
- Prader-Willi sendromunda (PWS), büyüme ve vücut kompozisyonunun düzeltilmesi için. PWS'nin tanısı uygun genetik testlerle doğrulanmalıdır.

Yetişkinler:

- Belirgin bir büyüme hormonu yetmezliği olan yetişkinlerde replasman tedavisi için.

- Yetişkin başlangıcı: Bilinen hipotalamik veya hipofiz patolojisinin bir sonucu olarak çoklu hormon yetersizlikleri ile ilişkili şiddetli büyüme hormonu yetmezliği olan ve prolaktin dışında bilinen en az bir hipofiz bezi hormonu yetmezliği bulunan hastalardır. Bu hastalarda büyüme hormonu yetmezliği tanısını koymak veya olmadığını belirlemek için uygun bir dinamik test uygulanması gerekmektedir.
- Çocukluk çağı başlangıcı: Doğuştan, genetik, kazanılmış veya idiyopatik nedenler sonucunda çocukluk çağında GH yetmezliği olan hastalar. Çocukluk çağından başlayan GH yetmezliği olan hastalar, boydaki büyümenin tamamlanmasından sonra GH salgı kapasitesi bakımından tekrar değerlendirilmelidir. Yüksek ihtimalle kalıcı GH yetmezliği olan, bir başka deyişle doğuştan bir neden veya hipotalamo-hipofizer hastalık veya hasara ikincil bir GH yetmezliği olan çocuklarda, insülin-benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) SDS < -2 ise, bu durum yerleşmiş GH yetersizliği için yeterli bir kanıt olarak değerlendirilmelidir.

Tüm diğer hastaların, IGF-I tayini ve bir büyüme hormonu uyarılma testini yaptırmaları gerekmektedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Somatropin ile teşhis ve tedavi, büyüme bozukluğu olan hastaların diyagnoz ve idaresinde tecrübeli bir hekim tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Pozoloji:

Pediyatrik popülasyon:

Somatropin dozu ve uygulama takvimi her hastaya göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Çocuklarda büyüme hormonunu salgılama yetersizliğine bağlı büyüme bozukluğu:

Genel olarak günlük 0,025 – 0,035 mg/kg (günlük 0,7 – 1 mg/m²) tavsiye edilmektedir. Daha yüksek dozlar da kullanılmıştır.

Çocukluk çağından başlayan GH yetmezliği adolesan dönemde de devam ediyorsa, tam bir somatik büyüme (örn; vücut kompozisyonu, kemik kütlesi) elde edilinceye kadar tedaviye devam edilmelidir. Takip için, geçiş dönemi sırasında T skoru > -1 (bir başka deyişle cinsiyet ve etnik kökenin dikkate alındığı çift enerji X-ışını absorpsiyometresi ile ölçülen ortalama yetişkin pik kemik kütlesine standardize edilmiş) olarak tanımlanan normal bir pik kemik kütlesine ulaşma terapötik amaçlardan biridir. Doz için yetişkinlerle ilgili bölümüne bakınız.

Prader-Willi Sendromu olan çocuklarda büyüme ve vücut kompozisyonunun düzeltilmesi için: Genel olarak günlük 0,035 mg/kg (günlük 1 mg/m²) tavsiye edilmektedir. Günlük doz 2,7 mg'ı aşmamalıdır. Epifizi aşağı yukarı kapanmış veya yıllık 1 cm'den daha az büyüme artış hızı olan çocuklarda tedavi uygulanmamalıdır.

Turner sendromuna bağlı büyüme bozukluğu:

Günlük 0,045 – 0,05 mg/kg (günlük 1,4 mg/m²) tavsiye edilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı büyüme bozukluğu:

Günlük 0,045 – 0,05 mg/kg (1,4 mg/m²) doz tavsiye edilmektedir. Büyüme artış hızı çok düşükse yüksek dozlara gerek duyulabilir. Altı aylık bir tedaviden sonra doz ayarlaması gerekebilir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Gestasyonel yaşa göre küçük doğmuş (SGA) çocuklarda / adolesanlarda büyüme bozukluğu: Genellikle en son uzunluğa ulaşıncaya kadar günlük 0,035 mg/kg (günlük 1 mg/m²) tavsiye edilmektedir (bkz bölüm 5.1). Tedavinin birinci yılının sonunda boy artış hızı SDS'si +1'in altında ise tedavi kesilmelidir. Eğer uzama hızı < 2 cm/yıl ise ve eğer onaylanması gerekiyorsa epifizel büyüme plaklarının kapanmasına bağlı olarak kemik yaşında, kızlar için > 14 yaş ve erkekler için > 16 yaşa ulaşılmışsa tedavi bırakılmalıdır.

Pediyatrik Hastalar için doz önerileri

Endikasyon	Günlük mg/kg vücut ağırlığı dozu	Günlük mg/m ² vücut yüzey alanı dozu
Büyüme hormonu yetersizliği	0,025 – 0,035	0,7 – 1
Prader-Willi sendromu	0,035	1
Turner sendromu	0,045 – 0,05	1,4
Kronik böbrek yetmezliği	0,045 – 0,05	1,4
Gestasyonel yaşa göre (SGA) kısa doğan çocuklar/adolesanlar	0,035	1

Yetişkinlerde büyüme hormonu yetersizliği:

Çocukluk çağı GH yetersizliğinden sonra GH tedavisine devam eden hastalarda, tedaviye günlük 0,2 – 0,5 mg dozu ile tekrar başlanması tavsiye edilmektedir. Doz, IGF-I konsantrasyonuna göre belirlenen bireysel hasta gereksinimlerine göre aşamalı olarak azaltılmalı ya da artırılmalıdır.

Yetişkin dönemde başlayan GH yetmezliği olan yetişkin hastalarda, günlük 0,15 – 0,3 mg gibi düşük bir dozla başlanmalıdır. Doz, IGF-I konsantrasyonuna göre belirlenen bireysel hasta gereksinimlerine göre aşamalı olarak artırılmalıdır.

Her iki durumda tedavinin hedefi, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) konsantrasyonlarının yaşa göre düzeltilmiş ortalamaların 2 SDS içerisinde olmasıdır. Tedavinin başında IGF-I konsantrasyonları normal olan hastalara, IGF-I seviyeleri normalin üst sınırını 2 SDS aşmayacak şekilde büyüme hormonu dozları uygulanmalıdır. Doz titrasyonunda klinik yanıt ve yan etkiler de bir rehber olarak kullanılabilir. İyi bir klinik yanıtı rağmen IGF-I seviyeleri normalleşmeyen ve bu nedenle doz artırımının gerekli olmadığı GH yetmezliği olan hastaların var olduğu bilinmektedir. Günlük devam dozu nadiren 1 mg'ı aşmaktadır. Erkeklerin zamanla IGF-I duyarlılığında artış göstermesiyle birlikte, kadınların erkeklerden daha yüksek dozlara gereksinimi olabilir. Bu durum, erkeklerin aşırı tedavi edilmesinin yanı sıra, özellikle oral östrojen replasmanı alan kadınların yetersiz tedavi edilme riski olduğu anlamına gelmektedir. Bu nedenle büyüme hormonu dozunun doğruluğu her 6 ayda bir kontrol edilmelidir. Normal fizyolojik büyüme hormonu üretimi yaşla birlikte azaldığından, doz gereksinimleri azaltılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

OMNİTROPE® günde bir defa, akşamları uygulanır. Büyüme hormonu eksikliği tedavisi normal olarak, uzun süreli tedavi gerektirir. Dozaj ve tedavi süresi hastanın tedaviye vereceği yanıtı göre bireyselleştirilmelidir.

Uygulama şekli:

Subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Enjeksiyon, lipoatrofiyi engellemek açısından her defasında değişik bir bölgeye uygulanmalıdır.

Yalnızca OMNİTROPE® 5 mg (15 IU)/1,5 mL ile kullanım için özel olarak geliştirilmiş bir enjeksiyon aracı (enjeksiyon kalemi) olan SurePal™ 5 ile uygulanmalıdır.

Uygulama talimatları ve imhası ile ilgili detaylı bilgi için Bölüm 6.6. “Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler” bölümüne bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Kronik böbrek yetmezliği durumunda, tedaviye başlanmadan önce böbrek fonksiyonları normalin %50’sinin altında olmalıdır. Büyüme bozukluğunu doğrulamak için tedavinin başlatılmasından önce bir yıl süreyle büyüme takip edilmelidir. Bu dönem süresince böbrek yetmezliği için konservatif tedavi (asidoz, hiperparatiroidizm ve beslenme durumu kontrolünü içeren) uygulanmalı ve tedavi süresince sürdürülmelidir.

Renal transplantasyon durumunda tedavi kesilmelidir.

Şu ana kadar OMNİTROPE® ile tedavi gören kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda final uzunluk üzerine veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda somatropin klirensinde azalma görülebilmektedir, ancak bu durumun klinik önemi bilinmemektedir. Bu hastalar için özel bir doz önerisi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Somatropin dozu ve uygulama takvimi her hastaya göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Epifiz füzyonu oluşmuşsa tedaviye devam edilmemelidir. Büyüme hormonu tedavisine yanıt zamanla azalma eğilimi gösterir. Ancak büyüme hızında artış olmazsa – özellikle tedavinin ilk yılında- hipotiroidizm, yetersiz beslenme ve ilerlemiş kemik yaşı gibi büyüme yetersizliğinin diğer nedenleri ve tedaviye uyum yakından değerlendirilmelidir.

Geriatrik popülasyon:

60 yaşın üzerindeki hastalarda, tedaviye günlük 0,1 – 0,2 mg dozu ile başlanmalıdır ve bireysel hasta gereksinimlerine göre yavaşça artırılmalıdır. Minimum etkin doz kullanılmalıdır. Bu hastalarda günlük devam dozu nadiren 0,5 mg’ı aşar.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Somatropin veya herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık
- Somatropin; tümör aktivitesine dair herhangi bir bulgu olduğu zaman kullanılmamalıdır ve tedaviye başlamadan önce anti-tümör tedavisi tamamlanmış olmalıdır. Tümör büyümesine ait bir kanıt var ise tedavi durdurulmalıdır.
- Somatropin epifizleri kapanmış çocuklarda büyümenin uyarılması için kullanılmamalıdır.
- Açık kalp ameliyatı, abdominal cerrahi, multiple kaza travması, akut solunum yetmezliği veya benzer durumlar gibi akut kritik hastalığı olanlarda somatropin ile tedavi uygulanmamalıdır (Süstitüsyon tedavisi altındaki hastalarla ilgili olarak Bölüm 4.4. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”ne bakınız).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka kaydedilmelidir.

Maksimum tavsiye edilen günlük doz aşılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Benzil alkolün intravenöz uygulaması, yenidoğanlarda ciddi advers olaylar ve ölümlerle ilişkilendirilmiştir (gaspıng sendromu). Toksisitenin meydana gelebileceği minimum benzil alkol miktarı bilinmemektedir.

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi OMNİTROPE® için de potansiyel immunojenesite riski söz konusudur.

Somatropin tedavisinin başlatılması 11βHSD-1 inhibisyonu ve azalan serum kortizol konsantrasyonları ile sonuçlanabilir. Somatropin ile tedavi edilen hastalarda, daha önce teşhis edilmemiş merkezi (sekonder) hipoadrenalizm görünür hale gelebilir ve glukokortikoid replasmanı gerekli olabilir. İlâveten, somatropin tedavisinin başlatılmasını takiben, daha önce teşhis edilmiş hipoadrenalizm için glukokortikoid replasman tedavisi ile tedavi görmekte olan hastaların idame veya stres dozlarının artırılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Oral östrojen tedavisi ile kullanım

Eğer somatropin almakta olan bir kadın oral östrojen tedavisine başlarsa, serum IGF-1 seviyelerinin yaşa göre uygun aralıkta muhafaza edilebilmesi için somatropin dozunun artırılması gerekli olabilir. Bunun aksine, eğer somatropin almakta olan bir kadın oral östrojen tedavisini bırakırsa, büyüme hormonu fazlalığı ve/veya yan etkilerden kaçınmak için somatropin dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5).

İnsülin duyarlılığı

Somatropin, insülin duyarlılığını azaltabilir. Diabetes mellitusu olan hastalar için, somatropin tedavisi başlatıldıktan sonra insülin dozunun ayarlanması gerekebilir. Diyabeti olan, glukoz intoleransı olan veya diyabet için ilave risk faktörleri bulunan hastalar, somatropin tedavisi sırasında yakından takip edilmelidir.

Tiroid fonksiyonu

Büyüme hormonu, T4'ün T3'e tiroid bezi dışındaki dönüşümünü artırabilir, bu durum serum T4 seviyesinde azalma ve serum T3 konsantrasyonlarında bir artışla sonuçlanabilir. Sağlıklı deneklerde periferik tiroid hormon seviyeleri referans aralıklar içerisinde kalırken subklinik hipotiroidizm hastalarında teorik olarak hipotiroidizm gelişebilir. Sonuç olarak, tüm hastalarda tiroid fonksiyonunun takibi bu sebeple yapılmalıdır. Standart replasman tedavisinde hipotiroidizm hastalarında, büyüme hormonu tedavisinin tiroid fonksiyonu üzerindeki olası etkisi yakından takip edilmelidir.

Malign hastalıkların tedavisine sekonder olarak görülen bir büyüme hormonu yetmezliği varsa malignitenin nüks belirtilerine dikkat edilmesi tavsiye edilmektedir. Çocuklukta kanserden sağ kalanlarda, ilk neoplazmalarının ardından somatropinle tedavi edilen hastalarda artan ikinci neoplazma riski raporlanmıştır. İlk neoplazması için kafalarına radyasyon tedavisi uygulanan hastalarda intrakraniyal tümörler, özellikle de meninjiyoma, bu ikinci neoplazmaların en yaygınları olmuştur.

Büyüme hormonu yetmezliği dahil olmak üzere endokrin bozukluğu olan hastalarda, kalça epifizlerinde sıkışma genel popülasyondakinden daha sık olarak meydana gelebilir. Somatropinle tedavi süresince topallama gösteren çocuklar klinik olarak muayene edilmelidir.

İyi huylu intrakraniyal hipertansiyon

Şiddetli ve yinelenen baş ağrısı, görme problemleri, mide bulantısı ve/veya kusma durumlarında papillödem için fundoskopinin yapılması tavsiye edilmektedir. Eğer papillödem varlığı doğrulanırsa, iyi huylu intrakraniyal hipertansiyon tanısı düşünülmelidir ve eğer uygunsa büyüme hormonu tedavisi kesilmelidir. İntrakraniyal hipertansiyon belirtileri ortadan kalkmış olan hastalarda büyüme hormonu tedavisine devam edilmesi ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Büyüme hormonu tedavisine yeniden başlandığı takdirde intrakraniyal hipertansiyon belirtilerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir.

Lösemi

Bazıları somatropin ile tedavi edilmiş olan büyüme hormonu yetmezliği olan hastaların az bir kısmında lösemi bildirilmiştir. Bununla beraber, büyüme hormonu kullanan hastalarda lösemi insidansının yatkınlık faktörleri olmadan arttığına dair bir kanıt yoktur.

Antikorlar

Hastaların az bir yüzdesinde OMNİTROPE®'a karşı antikorlar gelişebilir. OMNİTROPE®, hastaların yaklaşık olarak %1'inde antikor oluşumunda artışa sebep olmuştur. Bu antikorların bağlanma kapasitesi düşük olup büyüme oranı üzerinde bir etkisi yoktur. Somatropine karşı antikor gelişip gelişmediği tedaviye yanıtızlığı başka şekilde açıklanamayan her hastada test edilmelidir.

Pankreatit

Her ne kadar seyrek de olsa, somatropin ile tedavi edilirken abdominal ağrı gelişen hastalarda, özellikle çocuklarda pankreatit olasılığı değerlendirilmelidir.

Geriatrik popülasyon

80 yaşın üzerindeki hastalarda deneyim kısıtlıdır. Yaşlı kişiler, OMNİTROPE®'un etkisine daha hassas olabilir ve bu nedenle advers etki oluşumuna daha eğilimlidir.

Akut kritik hastalık

Somatropinin iyileşme üzerindeki etkileri, açık kalp ameliyatı, abdominal cerrahi, multipl kaza travması veya akut solunum yetmezliğini takiben meydana gelen komplikasyon şikayetleri olan kritik hastalıklı 522 yetişkin hastayı içeren plasebo kontrollü iki çalışmada araştırılmıştır. Mortalite, plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında, günlük 5,3 mg veya 8 mg somatropin ile tedavi gören hastalarda yüksektir (sırasıyla %19'a karşı %42). Bu bilgiye dayanılarak, bu tür hastalarda somatropin ile tedavi uygulanmamalıdır. Akut kritik hastalığı olan hastalarda büyüme hormonu substitüsyon tedavisinin güvenliği üzerine bilgi bulunmadığından, bu durumda devam eden tedavinin faydaları, potansiyel risklere karşı tartılmalıdır.

Benzer akut kritik veya diğer hastalık gelişen tüm hastalarda somatropinle tedavinin olası faydaları ilgili potansiyel riske karşı tartılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Pankreatit

Her ne kadar seyrek de olsa, somatropin ile tedavi edilirken abdominal ağrı gelişen çocuklarda, pankreatit olasılığı değerlendirilmelidir.

Prader-Willi sendromu

PWS'li hastalarda tedavi daima kalorisi kısıtlanmış bir diyetle kombine halde olmalıdır.

Şiddetli obezitesi (%200'lük bir ağırlık/boy oranını aşan hastalar), solunum bozukluğu veya uyku apnesi veya tanımlanamamış solunum enfeksiyonu hikayesi gibi risk faktörlerinden bir ya da daha fazlasını taşıyan PWS'li pediyatrik hastalardaki büyüme hormonu kullanımıyla ilişkili fataliteler rapor edilmiştir. PWS'li hastalar ve bu risk faktörlerinden en az birine sahip hastalar, daha fazla bir risk altındadır.

PWS'li hastalarda üst havayolu obstrüksiyonu, uyku apnesi veya solunum enfeksiyonları, somatropin tedavisine başlanmadan önce değerlendirilmelidir.

Üst havayolu obstrüksiyonu değerlendirmesi sırasında, patolojik bulgular gözlenmiş ise, somatropin tedavisine başlanmadan önce hastayı bir kulak, burun ve boğaz hastalıkları (KBB) uzmanı görmeli ve solunum rahatsızlığı çözümlendirilmelidir.

Polisomnografi veya gece oksimetrisi gibi tanımlanmış metodlarla büyüme hormonu tedavisine başlanmadan önce, uyku apnesi değerlendirilmelidir ve uyku apnesinden şüpheleniliyorsa takip yapılmalıdır.

Somatropin tedavisi süresince hastalar, üst solunum yolu obstrüksiyonu belirtileri (horlama başlaması veya horlama artışı dahil) gösterirse, tedaviye ara verilmeli ve yeni bir KBB değerlendirilmesi yapılmalıdır.

PWS'li tüm hastalar uyku apnesi açısından değerlendirilmeli ve uyku apnesinden şüpheleniliyorsa izlenmelidir.

Tüm hastalarda solunum enfeksiyonu belirtileri izlenmeli ve bunlar mümkün olan en kısa sürede teşhis ve tedavi edilmelidir.

PWS'li tüm hastalarda somatropin tedavisine başlanmadan önce ve tedavi süresince etkin ağırlık kontrolü yapılmalıdır.

Skolyoz, PWS'li hastalarda yaygın olarak meydana gelmektedir. Skolyoz, hızlı gelişme süresince herhangi bir çocukta da gelişebilir. Tedavi süresince skolyoz belirtileri izlenmelidir.

PWS'li hastalarda ve yetişkinlerde uzun süreli tedavi konusundaki deneyim sınırlıdır.

Gestasyonel yaşa göre küçük doğmuş çocuklar/adolesanlar

SGA doğmuş kısa çocuklarda/adolesanlarda tedaviye başlamadan önce büyüme bozukluklarını izah edebilecek diğer nedenler veya tedaviler ekarte edilmelidir.

SGA çocuklarda/adolesanlarda tedaviye başlanmadan önce ve başlandıktan sonra yılda bir kere açlık insülin ve kan glukoz düzeylerinin ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Diabetes mellitus açısından yüksek risk altındaki hastalarda (örn. ailesel diyabet geçmişi, obezite, şiddetli insülin direnci, akantozis nigrikans gibi) oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. Eğer belirgin diyabet saptanırsa, büyüme hormonu uygulanmamalıdır.

SGA çocuklarda/adolesanlarda, tedaviye başlanmadan önce ve başlandıktan sonra yılda iki kere IGF-I seviyesinin ölçülmesi önerilmektedir. Eğer tekrarlayan ölçümlerde IGF-I seviyesi yaş ve pubertal durum bakımından referans değerlerle karşılaştırıldığında +2 SD'yi aşarsa, doz ayarlamasında IGF-I / IGFBP-3 oranı kullanılmalıdır.

Pubertenin başlamasına yakın olan SGA hastalarda tedaviye başlanması konusundaki deneyim sınırlıdır. Bu yüzden puberteye yakın dönemde tedaviye başlanması tavsiye edilmemektedir. Silver-Russell sendromu olan hastalardaki deneyim sınırlıdır.

Büyüme hormonu ile tedavi gören SGA doğmuş kısa çocuklarda/adolesanlarda eğer tedavi final uzunluğa ulaşılmadan önce kesilirse, elde edilen boy artışının birazı kaybedilebilir.

Kronik böbrek yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği durumunda, tedaviye başlanmadan önce böbrek fonksiyonları normalin %50'sinin altında olmalıdır. Büyüme bozukluğunu doğrulamak için tedavinin başlatılmasından önce bir yıl süreyle büyüme takip edilmelidir. Bu dönem süresince böbrek yetmezliği için konservatif tedavi (asidoz, hiperparatiroidizm ve beslenme durumu kontrolünü içeren) uygulanmalı ve tedavi süresince sürdürülmelidir.

Renal transplantasyon durumunda tedavi kesilmelidir.

Şu ana kadar OMNİTROPE® ile tedavi gören kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda final uzunluk üzerine veri bulunmamaktadır.

Bu tıbbi ürün her mL'de 1 mmol'den (23 mg) daha az (0,3 mg) sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

Bu tıbbi ürün her mL'de 9 mg benzil alkol içerir. Prematüre bebekler ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir. Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Glukokortikoidlerle eş zamanlı kullanımı, OMNİTROPE®'un büyümeyi artırıcı etkilerini engeller. ACTH yetmezliği olan hastalar, büyüme üzerindeki inhibitör etkilerden kaçınmak amacıyla glukokortikoid replasman tedavilerini dikkatli biçimde almalıdır.

Büyüme hormonu kortizonun kortizola dönüştürülmesini azaltır ve daha önce keşfedilmemiş merkezi hipoadrenalizmin görünür hale gelmesine veya düşük glukokortikoid replasman dozlarının etkisiz olmasına yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Oral östrojen replasman tedavisi gören kadınlarda, tedavinin amacına ulaşabilmesi için daha yüksek bir büyüme hormonu dozu gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Büyüme hormonu yetmezliği olan yetişkinlerde gerçekleştirilen bir etkileşim çalışmasından elde edilen veriler, somatropin uygulamasının, sitokrom P450 izoenzimleri tarafından metabolize edildiği bilinen bileşiklerin klirensini artırabileceğini ileri sürmektedir. Sitokrom P450 3A4 tarafından metabolize edilen bileşiklerin (ör. cinsiyet steroidleri, kortikosteroidler, antikonvülsanlar ve siklosporin gibi) klirensi özellikle artabilir ve bu durum, bu bileşiklerin plazma seviyesinde düşüş ile sonuçlanmaktadır. Bunun klinik önemi bilinmemektedir.

Ayrıca diabetes mellitus ve tiroid bozuklukları ile ilgili durumlar için bölüm 4.4, oral östrojen replasmanı tedavisi konusundaki durumlar için de bölüm 4.2'ye bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

OMNİTROPE®'un doğum kontrol yöntemleri üzerine bir etkisi bulunduğu dair veri bulunmamaktadır. Kontraseptif yöntem kullanmayan doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Somatropinin hamile kadınlarda kullanımına dair yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal / fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

OMNİTROPE® hamilelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Emziren kadınlarda somatropin içeren ürünlerle yapılan klinik çalışma yoktur. Somatropinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bununla beraber, bu proteinin bebeklerde gastrointestinal yoldan, bütünlüğü bozulmadan emilme olasılığı ileri derecede düşüktür. Somatropinin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da OMNİTROPE® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve OMNİTROPE® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

OMNİTROPE® emziren kadınlara uygulanırken dikkat edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

OMNİTROPE®'un fertilite üzerindeki etkilerine dair çalışmalar yapılmamıştır.

Üreme toksisitesi bakımından hayvan çalışmaları yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OMNİTROPE®'un araç ve makine kullanım yeteneği üzerinde etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

Araç ve makine kullanımı durumunda içeriğinde benzil alkol bulunduğu göz önüne alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Büyüme hormonu yetmezliği olan hastalar, ekstrasellüler hacim eksikliği ile karakterizedir. Somatropinle tedaviye başlandığı zaman, bu yetmezlik hızla düzelmektedir. Yetişkin hastalarda periferik ödem, yüzde ödem, ekstremitelerde tutukluk, artralji, miyalji ve parestezi gibi sıvı retansiyonu ile ilgili advers etkiler yaygın olarak meydana gelmektedir. Genelde bu advers etkiler hafif ve orta dereceli olup tedavinin ilk ayları içerisinde ortaya çıkar ve kendiliğinden veya doz azaltılmasıyla birlikte hafifler.

Bu istenmeyen etkilerin insidansı uygulanan doz, hastanın yaşı ile ilişkili ve muhtemelen, hastanın büyüme hormonu yetmezliğinin başlaması sırasındaki yaşı ile ters ilişkilidir. Çocuklarda bu gibi advers etkiler yaygın değildir.

Somatropin, hastaların yaklaşık olarak %1'inde antikor oluşumunda artışa sebep olmaktadır. Bu antikorların bağlanma kapasitesi düşüktür ve bu oluşum ile ilgili klinik değişiklikler saptanmamıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 1 ile Tablo 6 arasında listelenen yan etkilerin, organ sınıfları içerisinde sıklıkları aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

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

Büyüme hormonu yetmezliği olan çocuklarda yapılan klinik çalışmalar

Tablo 1: Büyüme hormonunun yetersiz salgımdan kaynaklanan büyüme bozuklukları olan çocukların uzun süreli tedavisi

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$)	Seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$)	Çok seyrek ($< 1/10.000$)	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
(Kist ve polipler dahil olmak üzere) İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmlar			Lösemi [†]			
Metabolizma ve beslenme hastalıkları						Tip II diabetes mellitus
Sinir sistemi hastalıkları						Parestezi* İyi huylu intrakraniyal hipertansiyon
Deri ve deri altı doku hastalıkları			Kızarıklık** Kaşıntı** Ürtiker**			

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			Artralji*			Miyalji* Kas-iskelette tutukluk*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu\$					Periferik ödem* Yüzde ödem*
Araştırmalar						Kan kortizol seviyelerinde azalma‡

* Genelde bu advers etkiler hafif ve orta dereceli olup tedavinin ilk ayları içerisinde ortaya çıkmakta ve kendiliğinden veya doz azaltılmasıyla birlikte hafiflemektedir. Bu advers etkilerin insidansı, uygulanan doz, hastanın yaşı ile ilişkili ve muhtemelen, hastanın büyüme hormonu yetmezliğinin başlaması sırasındaki yaşı ile ters ilişkilidir.

**Pazarlama sonrası tanımlanan advers ilaç reaksiyonu (AİR).

\$ Çocuklarda geçici enjeksiyon bölgesi reaksiyonları raporlanmıştır.

‡ Klinik önem bilinmemektedir.

† Somatropin ile tedavi edilmiş büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda raporlanmıştır, fakat bu insidansın, büyüme hormonu eksikliği olmayan çocuklardakiyle benzer olduğu görülmektedir.

Turner sendromu olan çocuklarda yapılan klinik çalışmalar

Tablo 2: Turner sendromundan kaynaklanan büyüme bozuklukları olan çocukların uzun süreli tedavisi

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın (≥1/10)	Yaygın (≥1/100 ila <1/10)	Yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100)	Seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000)	Çok seyrek (<1/10.000)	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
(Kist ve polipler dahil olmak üzere) İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar						Lösemi [†]
Metabolizma ve beslenme hastalıkları						Tip II diabetes mellitus
Sinir sistemi hastalıkları						Parestezi* İyi huylu intrakraniyal hipertansiyon
Deri ve deri altı doku hastalıkları						Kızarıklık** Kaşıntı** Ürtiker**
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji*					Miyalji* Kas-iskelette tutukluk*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar						Periferik ödem* Yüzde ödem* Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu ^{\$}
Araştırmalar						Kan kortizol seviyelerinde azalma [‡]

* Genelde bu advers etkiler hafif ve orta dereceli olup tedavinin ilk ayları içerisinde ortaya çıkmakta ve kendiliğinden veya doz azaltılmasıyla birlikte hafiflemektedir. Bu advers etkilerin insidansı, uygulanan doz, hastanın yaşı ile ilişkili ve muhtemelen, hastanın büyüme hormonu yetmezliğinin başlaması sırasındaki yaşı ile ters ilişkilidir.

**Pazarlama sonrası tanımlanan advers ilaç reaksiyonu (AİR).

\$ Çocuklarda geçici enjeksiyon bölgesi reaksiyonları raporlanmıştır.

‡ Klinik önem bilinmemektedir.

† Somatropin ile tedavi edilmiş büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda raporlanmıştır, fakat bu insidansın, büyüme hormonu eksikliği olmayan çocuklardakiyle benzer olduğu görülmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda yapılan klinik çalışmalar

Tablo 3: Kronik böbrek yetmezliğinden kaynaklanan büyüme bozuklukları olan çocukların uzun süreli tedavisi

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın (≥1/10)	Yaygın (≥1/100 ila <1/10)	Yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100)	Seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000)	Çok seyrek (<1/10.000)	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
(Kist ve polipler dahil olmak üzere) İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar						Lösemi†
Metabolizma ve beslenme hastalıkları						Tip II diabetes mellitus
Sinir sistemi hastalıkları						Parestezi* İyi huylu intrakraniyal hipertansiyon
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Kızarıklık* *				Kaşınıtı** Ürtiker**
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları						Artralji* Miyalji* Kas-iskelette tutukluk*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu\$				Periferik ödem* Yüzde ödem*
Araştırmalar						Kan kortizol seviyelerinde azalma‡

* Genelde bu advers etkiler hafif ve orta dereceli olup tedavinin ilk ayları içerisinde ortaya çıkmakta ve kendiliğinden veya doz azaltılmasıyla birlikte hafıflamaktadır. Bu advers etkilerin insidansı, uygulanan doz, hastanın yaşı ile ilişkili ve muhtemelen, hastanın büyüme hormonu yetmezliğinin başlaması sırasındaki yaşı ile ters ilişkilidir.

**Pazarlama sonrası tanımlanan advers ilaç reaksiyonu (AİR).

\$ Çocuklarda geçici enjeksiyon bölgesi reaksiyonları raporlanmıştır.

‡ Klinik önem bilinmemektedir.

† Somatropin ile tedavi edilmiş büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda raporlanmıştır, fakat bu insidansın, büyüme hormonu eksikliği olmayan çocuklardakiyle benzer olduğu görülmektedir.

Gestasyonel yaşa göre küçük doğmuş (SGA) çocuklarda yapılan klinik çalışmalar

Tablo 4: Gestasyonel yaşa göre küçük doğmadan kaynaklanan büyüme bozuklukları olan çocukların uzun süreli tedavisi

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın (≥1/10)	Yaygın (≥1/100 ila <1/10)	Yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100)	Seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000)	Çok seyrek (<1/10.000)	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
(Kist ve polipler dahil olmak üzere) İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar						Lösemi†
Metabolizma ve beslenme hastalıkları						Tip II diabetes mellitus
Sinir sistemi hastalıkları						Parestezi* İyi huylu intrakraniyal hipertansiyon
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Kızarıklık* * Ürtiker**	Kaşıntı**			
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			Artralji*			Miyalji* Kas-iskelette tutukluk*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu\$				Periferik ödem* Yüzde ödem*
Araştırmalar						Kan kortizol seviyelerinde azalma‡

* Genelde bu advers etkiler hafif ve orta dereceli olup tedavinin ilk ayları içerisinde ortaya çıkmakta ve kendiliğinden veya doz azaltılmasıyla birlikte hafiflemektedir. Bu advers etkilerin insidansı, uygulanan doz, hastanın yaşı ile ilişkili ve muhtemelen, hastanın büyüme hormonu yetmezliğinin başlaması sırasındaki yaşı ile ters ilişkilidir.

**Pazarlama sonrası tanımlanan advers ilaç reaksiyonu (AİR).

\$ Çocuklarda geçici enjeksiyon bölgesi reaksiyonları raporlanmıştır.

‡ Klinik önem bilinmemektedir.

† Somatropin ile tedavi edilmiş büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda raporlanmıştır, fakat bu insidansın, büyüme hormonu eksikliği olmayan çocuklardakiyle benzer olduğu görülmektedir.

Prader-Willi sendromu (PWS) olan çocuklarda yapılan klinik çalışmalar

Tablo 5: Prader-Willi sendromundan kaynaklanan büyüme bozuklukları olan çocukların uzun süreli tedavisi ve vücut kompozisyonunun düzeltilmesi

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın (≥1/10)	Yaygın (≥1/100 ila <1/10)	Yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100)	Seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000)	Çok seyrek (<1/10.000)	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
(Kist ve polipler dahil olmak üzere) İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar						Lösemi [†]
Metabolizma ve beslenme hastalıkları						Tip II diabetes mellitus
Sinir sistemi hastalıkları		Parestezi* İyi huylu intrakraniyal hipertansiyon				
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Kızarıklık**				Kaşıntı** Ürtiker**
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		Artralji* Miyalji*				Kas-iskelette tutukluk*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Periferik ödem*				Yüzde ödem* Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu ^{\$}
Araştırmalar						Kan kortizol seviyelerinde azalma [‡]

* Genelde bu advers etkiler hafif ve orta dereceli olup tedavinin ilk ayları içerisinde ortaya çıkmakta ve kendiliğinden veya doz azaltılmasıyla birlikte hafiflemektedir. Bu advers etkilerin insidansı, uygulanan doz, hastanın yaşı ile ilişkili ve muhtemelen, hastanın büyüme hormonu yetmezliğinin başlaması sırasındaki yaşı ile ters ilişkilidir.

**Pazarlama sonrası tanımlanan advers ilaç reaksiyonu (AİR).

\$ Çocuklarda geçici enjeksiyon bölgesi reaksiyonları raporlanmıştır.

‡ Klinik önem bilinmemektedir.

† Somatropin ile tedavi edilmiş büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda raporlanmıştır, fakat bu insidansın, büyüme hormonu eksikliği olmayan çocuklardakiyle benzer olduğu görülmektedir.

Büyüme hormonu yetmezliği olan yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalar

Tablo 6: Büyüme hormonu yetmezliği olan yetişkinlerde replasman tedavisi

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın (≥1/10)	Yaygın (≥1/100 ila <1/10)	Yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100)	Seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000)	Çok seyrek (<1/10.000)	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları						Tip II diabetes mellitus
Sinir sistemi hastalıkları		Parestezi* Karpal Tünel sendromu				İyi huylu intrakraniyal hipertansiyon
Deri ve deri altı doku hastalıkları						Kızarıklık** Kaşıntı** Ürtiker**
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji*	Miyalji* Kas-iskelette tutukluk*				
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Periferik ödem*					Yüzde ödem* Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu ^{\$}
Araştırmalar						Kan kortizol seviyelerinde azalma [‡]

* Genelde bu advers etkiler hafif ve orta dereceli olup tedavinin ilk ayları içerisinde ortaya çıkmakta ve kendiliğinden veya doz azaltılmasıyla birlikte hafiflemektedir. Bu advers etkilerin insidansı, uygulanan doz, hastanın yaşı ile ilişkili ve muhtemelen, hastanın büyüme hormonu yetmezliğinin başlaması sırasındaki yaşı ile ters ilişkilidir.

**Pazarlama sonrası tanımlanan advers ilaç reaksiyonu (AİR).

\$ Çocuklarda geçici enjeksiyon bölgesi reaksiyonları raporlanmıştır.

‡ Klinik önem bilinmemektedir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Pazarlama sonrası çalışmalarda, mevcut verilerden elde edilen sıklık tahmini ile birlikte aşağıda sunulan istenmeyen etkiler rapor edilmiştir:

Üreme sistemi ve meme bozuklukları: Jinekomasti (erkeklerde meme büyümesi) (Sıklık: Yaygın olmayan)

Seçili advers etkiler için açıklamalar

Azalmış serum kortizol seviyeleri

Somatropinin serum kortizol seviyelerini büyük olasılıkla taşıyıcı proteinleri etkilemek suretiyle yada artan hepatik klirens yoluyla azalttığı rapor edilmiştir. Bu bulguların klinik önemi sınırlı olabilir. Buna rağmen, kortikosteroid replasman tedavisi, tedaviye başlamadan önce optimize edilmelidir.

Prader-Willi sendromu

Pazara erişim sonrası deneyimde, her ne kadar nedensel bir ilişki gösterilemese de somatropin ile tedavi edilen Prader-Willi sendromlu hastalarda seyrek olarak ani ölüm raporlanmıştır.

Lösemi

Somatropinle tedavi gören büyüme hormonu yetmezliği olan çocuklarda (seyrek veya çok seyrek) lösemi vakaları meydana geldiği rapor edilmiştir ve bu durum pazarlama sonrası deneyimde yer almıştır. Fakat beyin veya kafaya radyasyon uygulaması gibi hazırlayıcı faktörler olmaksızın lösemi riskinin arttığına dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Femur başı epifiz kayması ve Legg-Calvé-Perthes hastalığı

GH ile tedavi edilen çocuklarda femur başı epifiz kayması ve Legg-Calvé-Perthes hastalığı raporlanmıştır. Femur başı epifiz kayması, endokrin bozukluklar halinde daha sık meydana gelmektedir ve boy kısalığı halinde Legg-Calvé-Perthes daha sıktır. Fakat somatropin ile tedavi edilirken bu 2 patolojinin daha sık olup olmadığı bilinmemektedir. Kalça veya dizinde rahatsızlığı veya ağrısı olan çocuklarda bunların teşhisleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Diğer advers ilaç reaksiyonları

Azalan insülin duyarlılığının neden olduğu olası hiperglisemi, azalan serbest tiroksin seviyesi ve iyi huylu intrakraniyal hipertansiyon gibi diğer advers ilaç reaksiyonlarının somatropine ait sınıf etkileri olduğu düşünülebilir.

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

Semptomlar:

Akut doz aşımı başlangıçta hipoglisemiye ve daha sonra hiperglisemiye neden olabilir. Uzun süreli doz aşımı, yüksek doz insan büyüme hormonunun bilinen etkileri ile uyumlu belirti ve bulgularla sonuçlanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hipofiz ve hipotalamus hormonları ve analogları, ön hipofiz lobu hormonları ve analogları.

ATC kodu: H01AC01

OMNİTROPE®, biyobenzer bir tıbbi üründür. Detaylı bilgi, Avrupa İlaç Dairesi'nin websitesinde yer almaktadır (www.ema.europa.eu).

Etki mekanizması:

Somatropin lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmaları için önemli güçlü bir hormondur. Endojen büyüme hormonu yetersizliği olan çocuklarda somatropin büyümeyi lineer olarak uyarır ve büyüme oranını artırır. Somatropin, çocuklarda ve yetişkinlerde nitrojen retansiyonunu artırıp iskelet kası büyümesini uyararak ve vücut yağını mobilize ederek normal bir vücut kompozisyonunu korumaktadır. Visseral adipoz dokular somatropine özellikle duyarlıdır. Somatropin, artmış lipolize ilaveten trigliseridlerin vücut yağ depolarına alımını da azaltır. IGF-I (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I) ve IGFBP3 (İnsülin benzeri Büyüme Faktörü Bağlanma Proteini 3) serum konsantrasyonları somatropinle artmaktadır. Ayrıca, aşağıdaki etkiler de gösterilmiştir.

Farmakodinamik etkiler:

Lipid metabolizması:

Somatropin hepatik LDL kolesterol reseptörlerini indüklemekte ve serum lipidleri ile lipoproteinlerin profilini etkilemektedir. Genel olarak, büyüme hormonu yetmezliği olan hastalara somatropin uygulanması, serum LDL ve apolipoprotein B seviyelerinde azalmayla sonuçlanmaktadır. Aynı zamanda serum total kolesterol seviyelerinde de bir azalma gözlemlenebilir.

Karbonhidrat metabolizması:

Somatropin insülin seviyesini artırır, fakat açlık kan glukozu genellikle değişmemektedir. Hipopitüitarizmi olan çocuklarda açlık hipoglisemisi gelişebilir. Bu durum somatropin tarafından tersine çevrilmektedir.

Su ve mineral metabolizması:

Büyüme hormonu yetmezliği plazma ve ekstrasellüler hacimlerde azalmayla ilişkilidir. Her ikisi de somatropin tedavisinden sonra hızla artmaktadır. Somatropin sodyum, potasyum ve fosfor retansiyonunu indüklemektedir.

Kemik metabolizması:

Somatropin iskelet kemikleri döngüsünü (turnover) stimüle eder. Osteopeni ile birlikte büyüme hormonu yetmezliği olan hastalara uzun süreli somatropin verilmesi, ağırlık taşıyan bölgelerde kemik mineral içeriği ve yoğunluğunda artma ile sonuçlanmaktadır.

Fiziksel kapasite:

Kas dayanıklılığı ve fiziksel egzersiz kapasitesi somatropinle uzun süreli tedaviden sonra düzelmektedir. Ayrıca somatropin kardiyak output'u da artırmaktadır fakat bunun mekanizması henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Periferel vasküler dirençteki azalmanın bu etkiye katkıda bulunduğu düşünülebilir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

SGA doğmuş kısa çocuklarda yapılan bir klinik çalışmada, final uzunluğa ulaşmıyaya kadar günlük 0,033 ve 0,067 mg/kg vücut ağırlığı dozu ile tedavi uygulanmıştır. Devamlı tedavi gören ve final uzunluğa ulaşmış (yakın) 56 hastada, tedavinin başlangıcındaki uzunluğa göre ortalama

değişim +1,9 SDS (günlük 0,033 mg/kg vücut ağırlığı) ve +2,19 SDS (günlük 0,067 mg/kg vücut ağırlığı) olmuştur. Erken spontan yakalama görülmeyen tedavi edilmemiş SGA çocuklardan elde edilen literatür verileri 0,5 SDS'lik geç bir büyümeye işaret etmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde ve büyüme hormonu yetersizliği olan çocuklarda subkütan olarak uygulanan somatropinin biyoyararlanımı yaklaşık %80'dir.

Sağlıklı yetişkenlerde 5 mg/1,5 mL OMNİTROPE®'un subkütan enjeksiyonundan sonra Cmaks ve tmaks değerleri sırasıyla 72 ± 28 mikrogram/L ve 4 ± 2 saattir.

Dağılım:

Bilgi bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:

Bilgi bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Büyüme hormonu yetersizliği olan yetişkinlerde intravenöz uygulamadan sonra somatropinin ortalama terminal yarı ömrü yaklaşık 0,4 saattir. Ancak, OMNİTROPE® 5 mg/1,5 mL ve 10 mg/1,5 mL'nin subkütan uygulamasından sonra 3 saatlik, OMNİTROPE® 15 mg/1,5 mL'nin subkütan uygulamasından sonra ise 2,76 saatlik bir yarı ömre ulaşılmıştır. Gözlenen farklılığa subkütan uygulamayı takiben enjeksiyon bölgesinden yavaş emilimin neden olması muhtemeldir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Subkütan uygulamayı takiben somatropinin mutlak biyoyararlanımı kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

Diğer:

Geriyatrik ve pediyatrik popülasyonda, farklı ırklarda ve böbrek, karaciğer ve kardiyak yetmezliği olan hastalarda somatropinin farmakokinetik özellikleri hakkında bilgi bulunmamaktadır veya henüz tamamlanmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

OMNİTROPE®'un subakut toksisitesi ve lokal toleransı ile ilgili çalışmalarda klinik olarak ilişkili etkiler gözlenmemiştir.

Somatropin genel toksisite, lokal tolerans ve reproduksiyon toksisitesi ile ilgili diğer çalışmalarda, klinik açıdan anlamlı etkiler gözlenmemiştir.

Somatropinle gen mutasyonu üzerinde *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite çalışmaları ve kromozom aberasyonu indüksiyonu negatif sonuç vermiştir.

Somatropinle uzun süreli tedavi ve radyomimetik tıbbi ürün olan bleomisin uygulaması sonrasında hastalardan alınan lenfositler üzerindeki bir *in vitro* çalışmada kromozom fragilitesinde bir artış gözlenmiştir. Bu bulgunun klinik önemi net değildir.

Somatropin ile yapılan bir başka çalışmada uzun süreli somatropin tedavisi gören hastaların lenfositlerinde kromozomal anormalliklerde artış görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum hidrojen fosfat heptahidrat
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat
Mannitol (E421)
Poloksamer 188
Benzil alkol
Enjeksiyonluk su
Fosforik asit
Sodyum hidroksit

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

İlk kullanımdan sonra raf ömrü:

İlk kullanımdan sonra kartuş enjeksiyon kaleminin içinde kalmalıdır. Açıldıktan sonra buzdolabında (2°C - 8°C) saklanması koşulu ile 28 gün içerisinde kullanılmalıdır. Dondurulmamalıdır. Orijinal enjeksiyon kaleminin içerisinde ışıktan korunarak saklanmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış kartuş: 2°C-8°C arasında buzdolabında saklanmalı ve taşınmalıdır. Dondurulmamalıdır. Orijinal ambalajında ışıktan korunarak saklanmalıdır.

Kullanılmış ürünün saklama şartları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, bromobutil tıpası ve Al çek-çıkart kapağı olan renksiz, 1,5 mL'lik tip I kartuş.
1, 5 ve 10 kartuş içeren ambalajlarda bulunmaktadır.

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

OMNİTROPE® 5 mg (15 IU)/1,5 mL, cam bir kartuşa doldurulmuş subkütan enjeksiyon için kullanıma hazır, steril bir çözeltidir.

Bu sunum çoklu kullanım için tasarlanmıştır. Yalnızca OMNİTROPE® 5 mg (15 IU)/1,5 mL ile kullanım için özel olarak geliştirilmiş bir enjeksiyon aracı (enjeksiyon kalemi) olan SurePal™ 5 ile uygulanmalıdır. Steril ve tek kullanımlık kalem iğneleri kullanılarak verilmelidir. Hastalar ve hasta yakınları ya da bakıcıları OMNİTROPE® kartuşları ve

enjeksiyon kaleminin doğru kullanımı ile ilgili uygun eğitim ve tavsiyeleri, ilgili hekim veya kalifiye sağlık personelinin almalıdır.

Uygulama işlemlerine dair genel tanımlamalar aşağıdadır. Kartuşun doldurulması, enjeksiyon iğnesinin bağlanması ve uygulama ile ilgili olarak, her bir enjeksiyon kaleminin üretici kullanma talimatı takip edilmelidir.

1. Ellerinizi yıkayınız.
2. Eğer çözelti bulanık ise veya partikül içeriyorsa asla kullanılmamalıdır. İçerik berrak ve renksiz olmalıdır.
3. Kartuşun tıpasını bir temizleme pamuğu ile dezenfekte ediniz.
4. Enjeksiyon kalemine ait kullanma talimatında belirtildiği şekilde SurePal™ 5 içerisine kartuşu takınız.
5. Enjeksiyon bölgesini alkollü bir pamuk ile temizleyiniz.
6. Steril bir kalem iğnesi kullanılarak subkütan enjeksiyonla uygun dozu uygulayınız. Kalem iğnesini çıkarınız ve “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha ediniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad.
No: 6 34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

132/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:12.10.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ