KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OMNİTROPE 10 mg (30 IU)/1.5 mL SC enjeksiyon için çözelti içeren kartuş

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Somatropin* 6.7 mg (20 IU'ya eşdeğer)/ mL.
Bir kartuş 10 mg Somatropin*'e eşdeğer (30 IU) 1.5 mL çözelti içerir.

* rekombinant DNA teknolojisi ile *Escherichia coli*'den üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:

Disodyum hidrojen fosfat heptahidrat	1.70 mg
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat	1.35 mg

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

SurePal 10 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) altında 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

Pozoloji:

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

Çocuklarda büyüme hormonunu salgılama yetersizliğine bağlı büyüme bozukluğu:
Genel olarak günlük 0.025–0.035 mg/kg (günlük 0.7–1.0 mg/m^2) tavsiye edilmektedir. Daha yüksek dozlar da kullanılmıştır.

Çocukluk çağında 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 1.0 mg/m^2) 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 – 0.050 mg/kg (günlük 1.4 mg/m^2) tavsiye edilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı büyüme bozukluğu:
Günlük 0.045 – 0.050 mg/kg (1.4 mg/m^2) 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 ulaşılıncaya kadar günlük 0.035 mg/kg (günlük 1 mg/m^2) 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 – 1.0
Prader-Willi sendromu	0.035	1.0
Turner sendromu	0.045 – 0.050	1.4
Kronik böbrek yetmezliği	0.045 – 0.050	1.4
Gestasyonel yaşa göre (SGA) kısa doğan çocuklar/adolesanlar	0.035	1.0

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 yanıta rağmen IGF-I seviyeleri normalleşmeyen ve bu nedenle doz artırımının gerekli olmadığı GH yetmezliği olan hastaların var olduğu bilinmektedir. Günlük devam dozu nadiren 1.0 mg'ı aşmaktadır. Erkeklerin zamanla IGF-I duyarlılığında artış göstermesiyle birlikte, kadınların erkeklerden daha yüksek dozlara gereksinimi olabilir. Bu durum, erkeklerin aşırı tedavi edilmesinin yanısıra, 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 yanıta göre bireyselleştirilmelidir.

Uygulama şekli:
Subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Enjeksiyon, lipoatrofiyi engellemek açısından her defasında değişik bir bölgeye uygulanmalıdır.
Yalnızca OMNİTROPE 10 mg (30 IU)/1.5 mL ile kullanım için özel olarak geliştirilmiş bir enjeksiyon aracı (enjeksiyon kalemi) olan SurePal 10 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.

Geriyatrik 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 (Sübstitüsyon tedavisi altındaki hastalarla ilgili olarak Bölüm 4.4. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri"ne bakınız).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Somatropin bazı hastalarda insülin direncini indükler. 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.

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.

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.

Şiddetli ve yinelenen baş ağrısı, görme problemleri, mide bulantısı ve/veya kusma durumlarında papillödemi için fundoskopinin yapılması tavsiye edilmektedir. Eğer papillödemi 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 değildirBüyüme hormonu tedavisine yeniden başlandığı takdirde intrakraniyal hipertansiyon belirtilerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir.

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.

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 yanıtsızlığı başka şekilde açıklanamayan her hastada test edilmelidir.

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 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.

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.

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.

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

Somatropin ile tedavi edilen çocuklarda, somatropin ile tedavi edilen yetişkinlere göre pankreatit riski daha fazladır. Her ne kadar bu durum seyrek de olsa, somatropin ile tedavi edilirken abdominal ağrı gelişen çocuklarda, pankreatit olasılığı değerlendirilmelidir.

Bu tıbbi ürün her mL'de 1 mmol'den (23 mg) daha az (0.3 mg) sodyum ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez".

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Glukokortikoidlerle eş zamanlı tedavi, somatropin içeren ürünlerin büyümeyi artıran etkilerini engelleyebilir. Bu nedenle, glukokortikoidlerle tedavi edilen hastaların büyümelerinin, glukokortikoidlerin büyümeye olan olası etkisini belirlemek için dikkatlice takip edilmesi gerekir.

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 bulunduğuna 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.

Üreme yeteneği/Fertilite
OMNİTROPE'un fertilite üzerindeki etkilerine dair çalışmalar yapılmamıştır.

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
Organ sınıfları içerisinde advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Büyüme hormonu yetmezliği olan hastalar, ekstrasellüler hacim eksikliği ile karakterizedir. Somatropinle tedaviye başlandığı zaman, bu yetmezlik hızla düzelmektedir. Yetişkin hastalarda periferal 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.

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar
Çok seyrek: Lösemi. Somatropinle tedavi gören büyüme hormonu yetmezliği olan çocuklarda çok seyrek olarak lösemi meydana geldiği rapor edilmiştir fakat insidansın, büyüme hormonu yetmezliği olmayan çocuklardakine benzer olduğu görülmektedir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın: Antikor oluşumu. Somatropin, hastaların yaklaşık olarak %1'inde antikor oluşumunda artışa sebep olmaktadır. Bu antikorların bağlanma kapasitesi düşüktür ve bu oluşum ile ilgili klinik değişiklikler saptanmamıştır.

Endokrin hastalıkları
Seyrek: Tip II diabetes mellitus

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Yetişkinlerde parestezi
Yaygın olmayan: Yetişkinlerde karpal tünel sendromu, çocuklarda parestezi
Seyrek: İyi huylu intrakraniyal hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıkları
Seyrek: Çocuklarda pankreatit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Çocuklarda geçici lokal deri reaksiyonları

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Yetişkinlerde ekstremitelerde tutukluk, artralji, miyalji
Yaygın olmayan: Çocuklarda ekstremitelerde tutukluk, artralji, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yetişkinlerde periferik ödem.
Yaygın olmayan: Çocuklarda periferik ödem

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.

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.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

Somatropin lipit, 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.

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 gözlenebilir.

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) stimule 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. Periferal vasküler dirençteki azalmanın bu etkiye katkıda bulunduğu düşünülebilir.

SGA doğmuş kısa çocuklarda yapılan bir klinik çalışmada, final uzunluğa ulaşıncaya 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 +1.90 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. Uzun süreli güvenilirlik verileri halen sınırlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Emilim:
Sağlıklı gönüllülerde ve büyüme hormonu yetersizliği olan çocuklarda subkutan olarak uygulanan somatropinin biyoyararlanımı yaklaşık %80'dir. Subkütan enjeksiyondan sonra ortalama terminal yarılanma ömrü, intravenöz uygulamaya göre belirgin oranda uzundur (2.1 ± 0.43 saate 19.5 ± 3.1 dk). Sağlıklı yetişkenlerde 10 mg/1.5 mL OMNİTROPE'un 5 mg subkütan enjeksiyonundan sonra Cmaks ve tmaks değerleri sırasıyla 74 ± 22 mikrogram/L ve 3.9 ± 1.2 saattir.

Dağılım:
Hayvan çalışmalarının sonuçlarına göre büyüme hormonu, kanlanmanın fazla olduğu organlara, özellikle karaciğer ve böbreğe dağılır. Sağlıklı erkek gönüllülerde kararlı durumda dağılım hacmi 50 mL/kg'dır.

Biyotransformasyon:
Hem karaciğer hem de böbreğin, büyüme hormonunun metabolizmasında önemli organlar olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında böbrek, klirensin büyük oranda gerçekleştiği organ olarak gösterilmiştir.

Eliminasyon:
Büyüme hormonu yetersizliği olan yetişkinlerde intravenöz uygulamadan sonra somatropinin ortalama terminal yarı ömrü yaklaşık 0.4 saattir. Ancak, OMNİTROPE subkutan uygulamasından sonra 3 saatlik bir yarı ömre ulaşılmıştır. Gözlenen farklılığa subkutan uygulamayı takiben enjeksiyon bölgesinden yavaş emilimin neden olması muhtemeldir. Subkutan enjeksiyonu takiben, ortalama klirens, 0.23 +/- 0.04 L/saat x kg olarak bulunmuştur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek / karaciğer yetmezliği:
Kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan çocuk ve yetişkin hastalarda, normal hastalarla kıyaslandığında somatropin klirensinde azalma görülmektedir.
Pediyatrik popülasyon:

Literatürde yer alan bilgilere göre, rekombinant insan büyüme hormonu klirensi yetişkinler ve çocuklarda benzerdir.
Cinsiyet:
Subkutan uygulamayı takiben somatropinin mutlak biyoyararlılığı kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.
Diğer:
Geriyatrik popülasyonda, farklı ırklarda ve böbrek, karaciğer ve kardiyak yetmezliği olan hastalarda somatropinin farmakokinetik özellikleri hakkında bilgi bulunmamaktadır veya henüz tamamlanmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
OMNİTROPE'un subakut toksisitesi ve lokal toleransı ile ilgili çalışmalarda klinik olarak ilişkili etkiler gözlenmemiştir.

Somatropin genel toksisite, lokal tolerans ve reprodüksiyon 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 frajilitesinde 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	1.70 mg
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat	1.35 mg
Poloxamer 188	3.00 mg
Fenol	4.50 mg
Glisin	27.75 mg
Enjeksiyonluk su	1467 mg

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

6.3. Raf ömrü
18 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: Buzdolabında (2°C - 8°C) 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
Bir tarafında silikon bromobütil tıpa ve diğer tarafında bromobütil disk ve diski kartuşa bağlayan alüminyum kapak ile kapatılan 1.5 mL'lik renksiz Tip I kartuş ile ambalajlanır. Cam kartuş, şeffaf plastik bir kartuş tutucu ile önceden birleştirilmiş şekildedir.
1, 5 ve 10 kartuş içeren ambalajlarda bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
OMNİTROPE 10 mg (30 IU)/1.5 mL, cam bir kartuşa doldurulmuş subkutan enjeksiyon için kullanıma hazır, steril bir çözeltidir.

Bu sunum çoklu kullanım için tasarlanmıştır. Yalnızca OMNİTROPE 10 mg (30 IU)/1.5mL ile kullanım için özel olarak geliştirilmiş bir enjeksiyon aracı (enjeksiyon kalemi) olan SurePal 10 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 personelinden 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 10 içerisine kartuşu takınız.
5. Enjeksiyon bölgesini alkollü bir pamuk ile temizleyiniz.
6. Steril bir kalem iğnesi kullanılarak subkutan 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.
Küçükbakkalköy Mah.
Şehit Şakir Elkovan Cad.
No: 2 34750 Kadıköy - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
132/16

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 12.10.2011
Ruhsat yenileme tarihi:-

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-