Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/107/humatrope-72-iu-24-mg-kartus
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/H01AC01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HUMATROPE® 72 IU (24 mg) liyofilize toz içeren kartuş

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her kartuş 72 IU (24 mg) somatropin içerir.
Sulandırıldığında 7.6 mg/ml içerir. Bu konsantrasyon teorik bir değerdir.

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

Yardımcı maddeler:
Bu tıbbi ürün doz başına 1 mmol'den az sodyum içerir; yani esasen "sodyum içermez".
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz ve çözücü
Toz, beyaz veya beyaza yakındır.
Çözücü, berrak bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

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

HUMATROPE kronik böbrek yetersizliği olan prepubertal çocuklardaki büyüme bozukluklarında endikedir.

HUMATROPE doğum ağırlığı ve/veya boyu -2 SS altında olan, gestasyonel yaşa göre küçük doğmuş (SGA) ve 4 yaş ya da üzeri itibariyle büyümeyi yakalayamamış (son yıl içinde boy uzama hızı SSS <0) kısa boylu çocuklarda büyüme geriliğinde (mevcut boy SSS <2.5 ve parental düzeltilmiş boy SSS <-1) endikedir.

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

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

1. Yetişkinlik çağında başlayan büyüme hormonu eksikliği: Hipofiz hastalığı, hipotalamik hastalık, cerrahi, radyasyon tedavisi veya travma nedeniyle büyüme hormonu veya – çoklu hormon eksikliği (hipopitüitarizm) olan hastalarda
   veya
   Çocukluk çağında başlayan büyüme hormonu eksikliği: HUMATROPE tedavisine başlanmadan önce, yetişkin dönemde büyüme hormonu eksikliği doğrulanan ve çocukluk çağında büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda
   ve
2. Standart büyüme hormonu stimülasyon testine negatif yanıtla, büyüme hormonu eksikliğine ilişkin biyokimyasal tanı [maksimum doruk RIA (poliklonal antikor) ile ölçüldüğünde 5 ng/ml'nin altında veya IRMA (monoklonal antikor) ile ölçüldüğünde 2.5 ng/ml'nin altında].

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Büyüme hormonu eksikliği olan pediyatrik hastalar

Önerilen doz, subkütan enjeksiyonla günlük 0.025 - 0.035 mg/kg vücut ağırlığı şeklindedir. Bu doz, yaklaşık olarak günlük 0.7 - 1.0 mg/m² vücut yüzey alanına eşdeğerdir.

Büyüme hormonu eksikliği olan yetişkin hastalar

Önerilen başlangıç dozu 0.15 - 0.30 mg/gündür. Yaşlı ve obez hastalarda daha düşük bir başlangıç dozu gerekli olabilir.

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

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

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

Turner sendromlu hastalar
Önerilen doz, tercihen akşamları uygulanmak üzere subkütan enjeksiyon olarak verilen günlük 0.045 - 0.050 mg/kg vücut ağırlığı şeklindedir. Bu doz, yaklaşık olarak günlük 1.4 mg/m²'ye eşdeğerdir.

Kronik böbrek yetersizliği olan prepubertal çocuklar:
Önerilen doz, subkütan enjeksiyon olarak verilen günlük 0.045 - 0.050 mg/kg vücut ağırlığı şeklindedir.

Gestasyonel yaşa göre küçük doğan çocuklar:
Final boy uzunluğuna ulaşıncaya kadar subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanmak üzere 0.035 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozu (günde 1 mg/m^2 vücut yüzeyine eşdeğer) önerilmektedir (bkz. bölüm 5.1). Boy uzama hızı +1 SSS'nın altında ise, tedavinin ilk yılından sonra tedavi sonlandırılmalıdır. Boy uzama hızı <2 cm/yıl ise ve onaylanması gerekirse, epifiz büyüme plaklarının kapanmasına uygun şekilde, kemik yaşı kızlarda >14 ya da erkeklerde >16 ise tedavi sonlandırılmalıdır.

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

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/karaciğer yetmezliği:
HUMATROPE ile bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

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

4.3 Kontrendikasyonlar
Herhangi bir aktif tümör bulgusu olduğunda HUMATROPE kullanılmamalıdır. Büyüme hormonu tedavisinin uygulamaya başlanmasından önce, intrakraniyal lezyonların etkisiz ve antitümör tedavisinin tamamlanmış olması gerekmektedir. Tümör

büyümesi kanıtı bulunursa, HUMATROPE tedavisi sonlandırılmalıdır.

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

HUMATROPE, epifizi kapanmış çocuklarda büyümeyi hızlandırmak amacıyla kullanılmamalıdır.

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Somatropinle tedavi, özellikle duyarlı hastalarda, özellikle yüksek dozlarda insülin duyarlılığını azaltabilir. Sonuç olarak daha önce teşhis edilmemiş bozulmuş glukoz toleransı ve overt diabetes mellitus ortaya çıkabi Somatropin alan hastalarda yeni başlangıç tip 2 diyabeti rapor edilmiştir. Bu nedenle somatropinle tedavi edilen tüm hastalarda, özellikle obezite, Turner sendromu ya da aile geçmişinde diabetes mellitus olması gibi diabetes mellitus için risk faktörü olanlarda glukoz düzeyleri periyodik olarak izlenmelidir. Daha önce diabetes mellitusu ya da bozuk glukoz toleransı olan hastalar somatropin tedavisi sırasında yakından izlenmelidir. Bu hastalarda somatropin tedavisine başlandığında anti hiperglisemik ilaçların (örn. insülin ya da oral yolla kullanılan bileşikler) dozunun ayarlanması gerekebilir.

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

Büyüme hormonunun nekahet üzerindeki etkileri; çoklu kaza travması, açık kalp veya batın cerrahisinden sonra görülen komplikasyonlar nedeniyle kritik derecede hasta olan veya akut solunum yetmezliği yaşayan 522 yetişkin hastayı kapsayan plasebo kontrollü iki klinik çalışmada araştırılmıştır. Plasebo alan hastalar ile karşılaştırıldığında, büyüme hormonu ile tedavi edilen hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur (%19.3'e karşılık %41.9). Bu hastalıkların eş zamanlı olarak görüldüğü, onaylı endikasyonlar için replasman dozları alan hastalarda büyüme hormonuna devam etmenin güvenilirliği henüz belirlenmemiştir. Dolayısıyla, akut kritik hastalığı olan hastalarda tedaviye devam etmenin olası faydası olası risklere karşı değerlendirilmelidir.

Doza ve uygulama yoluna bağlı olarak, östrojen tedavisi büyüme hormonu tedavisine cevabı etkileyebilir. Serum IGF-1'de eşit artışı ortaya çıkarabilmek için özellikle oral sötrojen replasman tedavisi alan kadınlarda, erkeklere kıyasla daha yüksek dozda büyüme hormonu gerekebilir. Östrojen uygulama yolu değiştirilirse (oralden transdermale veya tersi) büyüme hormonu yeniden titre edilmelidir (bkz. bölüm 4.5). Zaman içinde, özellikle erkeklerde, büyüme hormonuna karşı duyarlılıkta artış (büyüme hormonu dozu başına IGF-I düzeylerinde değişim olarak ifade edilir) gözlenebilir.

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

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

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

80 yaş üzerindeki hastalardaki deneyim sınırlıdır.

Yetişkinlerde uzun süreli tedavi deneyimi bulunmamaktadır.

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

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

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

Puberte başlangıcına yakın olan SGA'lı doğmuş çocuklarda tedaviye başlamak ile ilgili deneyimler sınırlı olduğundan puberte başlangıcına yakın hastalarda tedaviye başlanması önerilmemektedir.

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

Çocuklarda pankreatit: Somatropinle tedavi edilen çocuklarda yetişkinlere göre pankreatit oluşma riski daha yüksektir. Seyrek olmakla birlikte somatropinle tedavi edilen çocuklarda karın ağrısı olduğunda pankreatit dikkate alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İnsan büyüme hormonu insülin direncini indükleyebileceğinden, hastalar glukoz intoleransı bulguları açısından izlenmelidir.

Glukokortikoid replasman tedavisi gerekiyorsa, adrenal yetmezlik ya da büyümeyi uyaran etkilerin inhibisyonu için glukokortikoid dozu ve uyumu dikkatlice izlenmelidir. Somatropin ile tedavi edilen hastalarda, daha önce teşhis edilmemiş olan ve glukokortikoid replasman tedavisini gerektiren sekonder hipoadrenalizm ortaya çıkabilir.

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

Somatropin insanlarda sitokrom P450(CYP) enzim aktivitesini arttırabilir ve bu seks

steroidleri, kortikosteroidler, siklosporin ve antikonvülzanlar gibi CYP3A tarafından metabolize olan ilaçların etkinliğinin azalması ve plazma konsantrasyonlarının düşmesi ile sonuçlanabilir.

Somatropinle birlikte başka tedavi alan diyabetes mellituslu hastalarda insülin ve/veya diğer hipoglisemik ajanların dozunun ayarlanması gerekebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel Tavsiye
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hayvanlar üzerinde HUMATROPE ile üreme çalışması yapılmamıştır (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel bilinmemektedir. Ayrıca, HUMATROPE'un gebe bir kadına uygulandığında fetal hasara neden olup olmayacağı bilinmemektedir.

Gebelik dönemi
HUMATROPE, yalnızca açıkça ihtiyaç duyulduğunda gebe kadınlara verilmelidir.

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

Üreme yeteneği / Fertilite
HUMATROPE ile ilgili hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır. Ayrıca, HUMATROPE'un üreme kapasitesini etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
HUMATROPE'un araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

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

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

Çok yaygın (≥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).

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Yaygın : Çözücüye (metakrezol/gliserol) karşı aşırı duyarlılık

Endokrin bozukluklar
Yaygın : Hipotiroidizm

Üreme sistemi ve meme bozuklukları
Yaygın olmayan : Jinekomasti (yetişkinler)
Çok seyrek : Jinekomasti (pediyatrik hastalar)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları
Yaygın : Hafif hiperglisemi (pediyatrik hastalar ve yetişkinler)
Yaygın olmayan : Tip 2 Diabetes mellitus (pediyatrik hastalar)

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

Vasküler bozukluklar
Yaygın : Hipertansiyon (yetişkinler)
Çok seyrek : Hipertansiyon (pediyatrik hastalar)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın : Dispne (yetişkinler), uyku apnesi (yetişkinler)

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın : Eklem ağrısı ve hastalığı (artralji) (yetişkinler)
Yaygın : Lokalize kas ağrısı (miyalji) (yetişkinler)
Seyrek : Lokalize kas ağrısı (miyalji) (pediyatrik hastalar)

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar
Çok yaygın : Ödem (lokal ve jeneralize) (yetişkinler)
Yaygın : Enjeksiyon bölgesinde ağrı (reaksiyon), ödem (lokal ve jeneralize) (pediyatrik hastalar)
Yaygın olmayan : Güçsüzlük

Araştırmalar
Seyrek : Glukozüri (yetişkinler)
Çok seyrek : Glukozüri (pediyatrik hastalar)

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

Tedavinin erken döneminde hafif şiddette ve geçici ödem gözlenmiştir.

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

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

Çocukluk çağında büyüme hormonu eksikliği tanısının koyulmasının ardından büyüme hormonu ile tedavi edilmiş yetişkin hastalar, büyüme hormonu eksikliği yetişkin dönemde başlayan hastalardan daha az sıklıkla yan etki bildirmiştir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Somatropin ve Somatropin Agonistleri,
ATC Kodu: H01AC01

Somatropin, rekombinant DNA orijinli bir polipeptid hormondur. 191 amino asit kalıntısı içerir ve molekül ağırlığı 22125 daltondur. Ürünün amino asit dizisi hipofiz orijinli insan büyüme hormonununkiyle aynıdır. Somatropin, insan büyüme hormonu geni eklenerek değişikliğe uğratılan *Escherichia coli*'nin bir suşunda sentezlenir.

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

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

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

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

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

Turner sendromlu hastalarda şimdiye kadar yapılan klinik çalışmalardan elde edilen

veriler, bazı hastalar bu tedaviye cevap vermeyebilirken, tahmin edilen boy uzamasının üzerinde bir artış (ortalama 3.3 ± 3.9 cm) gözlendiğini göstermektedir.

Klinik bir çalışmada, 2 yıl boyunca günde 0.067 mg/kg dozunda HUMATROPE ile tedavi edilen SGA'lı olarak doğan hastaların (ortalama yaş 9.5 ± 0.9 yıl) tedavi süresince boylarında ortalama artış SSS (Standart Sapma Skoru) + 1.2 olmuştur. Bu çalışmada HUMATROPE ile elde edilen sonuçlar diğer rekombinant büyüme hormon preparatları için tanımlananlarla benzerdir. Uzun-süreli güvenlilik verisi henüz sınırlıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

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

Dağılım:

İntravenöz uygulamadan sonra somatropinin dağılım hacmi yaklaşık 0.07 l/kg dır.

Biyotransformasyon:

Kapsamlı metabolizma çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Somatropin metabolik olarak karaciğer ve böbreklerde klasik protein katabolizmasını içerir. Renal hücrelerde büyüme hormonunun yıkılım ürünlerinin en azından bir bölümü sistemik dolaşıma geri döner. Sağlıklı gönüllülerde ortalama klerens 0.14 l/saat/kg dır. İntravenöz somatropinin ortalama yarı-ömrü 0.36 saatken, subkütan ve intramüsküler uygulanımda somatropinin ortalama yarı-ömrü sırasıyla 3.8 ve 4.9 saat bulunmuştur. Subkütan ya da intramüsküler uygulanımdan sonra daha uzun yarı-ömür gözlenmesi enjeksiyon bölgesinden yavaş emilim nedeniyledir.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek ve karaciğer yetmezliği:

HUMATROPE ile bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Cinsiyet:

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

Irk:
Veri bulunmamaktadır.

Yaşlılar:
HUMATROPE farmakokinetiği 65 yaş üzeri hastalarda çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
HUMATROPE'un pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği yetişkinlere benzemektedir.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Mannitol
Glisin
Dibazik sodyum fosfat
Fosforik asit
Gliserol
Metakrezol
Enjeksiyonluk su
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit

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

6.3 Raf ömrü
Sulandırılmadan önce: 36 ay
Sulandırıldıktan sonra: Ürün, buzdolabında 2-8°C arasında en fazla 28 gün saklanabilir. Sulandırılmış kartuşlar 30 dakikadan fazla buzdolabının dışında bırakılmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
2-8ºC arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
1 adet kartuş (tip I cam) içinde; 72 IU (24 mg) enjeksiyonluk çözelti için toz ve kauçuk pistonlu kullanıma hazır şırınga (tip I cam) içinde 3.15 ml çözücü çözeltisi bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha

edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Limited Şirketi
Kuşbakışı Cad. Rainbow Plaza No:4 Kat:3
34662 Altunizade – İstanbul
Tel : 0 216 554 00 00
Faks : 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI

114/65

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17 Eylül 2003
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ