

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Norditropin® SimpleXx® 10 mg/1.5 ml
S.C. kullanım için çözelti içeren kartuş

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Somatropin.....6.7 mg/ml
(E-coli'den üretilmiş, rekombinant DNA orijinli)

1 mg somatropin, 3 IU (İnternasyonel Ünite) somatropin'e eşdeğerdir.

Yardımcı maddeler:

Hidroklorik asit..... y.m. (pH ayarı için)
Sodyum hidroksit..... y.m. (pH ayarı için)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Çocuklarda:

Büyüme hormonu eksikliğine bağlı büyüme geriliği,

Kızlarda gonadal disgeneziye bağlı büyüme geriliği (Turner Sendromu),

Puberte öncesi çocuklarda kronik böbrek hastalığına bağlı büyüme gecikmesi,

Doğum boyu ve/veya ağırlığı -2 standart sapma'nın (SS) altında olan ve 4 yaşına veya daha sonrasına kadar büyüme yakalamasında başarısız olan [son yıl süresince büyüme hızı standart sapma skoru (SSS) < 0] gebelik yaşına göre küçük (small for gestational age = SGA) doğmuş kısa boylu çocuklarda büyüme geriliği (şu anki boy SSS < -2.5 ve parental düzeltilmiş boy SSS < -1).

Erişkinlerde:

Akstaki diğer eksiklikler için yeterli replasman tedavisinden sonra bir uyarıcı testle belirlenmiş, hipotalamo-hipofizer hastalıkta belirgin büyüme hormonu eksikliği (başka bir aksta, prolaktin dışında, bir eksiklik).

İki uyarıcı testle teyit edilmiş olan çocukluk döneminde başlamış büyüme hormonu eksikliği.

Erişkinlerde, tercih edilen uyarıcı test, insülin tolerans testidir. İnsülin tolerans testi kontrendike olduğunda, alternatif uyarıcı testler uygulanmalıdır. Arjinin testi ile büyüme hormonu salgılatıcı hormon testinin birlikte yapılması önerilmektedir. İnsülin tolerans testi kadar belirlenmiş tanısal değerleri olmasa da, arjinin veya glukagon testleri de kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Norditropin, yalnızca, endikasyonları konusunda özel bilgiye sahip doktorlar tarafından reçetelenmelidir.

Doz hastaya göre belirlenir ve her zaman hastanın tedaviye verdiği klinik ve biyokimyasal yanıt göz önüne alınarak düzenlenmelidir.

Genel olarak önerilen dozlar:

Çocuklarda:

Büyüme hormonu yetersizliği

25-35 µg/kg/gün veya 0.7-1.0 mg/m²/gün

Eşdeğer doz: 0.07-0.1 IU/kg/gün (2-3 IU/m²/gün)

Turner Sendromu

45-67 µg/kg/gün veya 1.3-2.0 mg/m²/gün

Eşdeğer doz: 0.13-0.2 IU/kg/gün (3.9-6 IU/m²/gün)

Kronik böbrek hastalığı

50 µg/kg/gün veya 1.4 mg/m²/gün

Eşdeğer doz: 0.14 IU/kg/gün (4.3 IU/m²/gün)

Gebelik yaşına göre küçük

35 µg/kg/gün veya 1.0 mg/m²/gün

Eşdeğer doz: 0.1 IU/kg/gün (3 IU/m²/gün)

Final boya ulaşmaya kadar 0.035 mg/kg/gün dozu önerilmektedir (bakınız bölüm 5.1).

Büyüme hızı +1 SSS'nun altında ise, tedavinin ilk yılından sonra tedavi sonlandırılmalıdır.

Büyüme 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.

Erişkinlerde:

Erişkinlerde replasman tedavisi

Doz, hastanın gereksinimine göre belirlenmelidir. Tedaviye günde 0.1-0.3 mg/gün (eşdeğer doz: 0.3-0.9 IU/gün)'lük düşük dozla başlanması önerilmektedir. Dozun, hastanın tedaviye verdiği yanıt ve hastanın advers olaylar ile ilgili deneyimleri göz önüne alınarak birer aylık aralıklar ile artırılması önerilmektedir. Serum İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I (IGF-I), doz titrasyonu için rehber olarak kullanılabilir.

Doz gereksinimi yaşla azalır. İdame dozu kişisel farklılıklar göstermekle birlikte, 1.0 mg/gün (eşdeğer doz: 3 IU/gün) değerinin üzerine nadiren çıkar.

Uygulama şekli:

Genellikle, her gün akşamları deri altına uygulama önerilmektedir. Lipoatrofiyi önlemek için, enjeksiyon yeri değiştirilerek uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, hastalığın doğal seyrinin bir parçası olarak böbrek fonksiyonlarında azalma gözleendiğinden, Norditropin SimpleXx tedavisi sırasında, önlem olarak, böbrek fonksiyonlarında aşırı bir düşme veya glomerüler filtrasyon hızında (hiperfiltrasyonu gösterebilecek) bir artış açısından böbrek fonksiyonları takip edilmelidir. Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda, Norditropin SimpleXx tedavisi, renal transplantasyon yapılırken kesilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Altmış yaşın üzerindeki popülasyonda kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aktif malign tümör şüphesi olanlar.

İntrakraniyal tümörün inaktif olması ve anti-tümöral tedavinin büyüme hormonu tedavisine başlanmadan tamamlanmış olması gereklidir.

Gebelik ve emzirme (bölüm 4.6'ya bakınız).

Açık kalp cerrahisi, abdominal cerrahi, kazaya bağlı çoklu travma, akut solunum yetmezliği veya benzer durumları takiben akut kritik hastalık komplikasyonları olan hastalar Norditropin'le tedavi edilmemelidir.

Somatropin ya da preparatın bileşimindeki maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığın olduğu durumlar.

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda, Norditropin SimpleXx tedavisi, renal transplantasyon yapılırken kesilmelidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Norditropin SimpleXx tedavisi gören çocuklar, çocuk gelişimi konusunda uzman doktorlar tarafından düzenli olarak değerlendirilmelidir. Norditropin SimpleXx tedavisi, her zaman, büyüme hormonu yetmezliği ve tedavisi konusunda özel bilgisi olan bir doktor tarafından yapılmalıdır. Bu koşullar, Turner sendromu, kronik böbrek hastalığı ve SGA'nın tedavisi için

de geçerlidir. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda Norditropin kullanımını takiben erişkin dönemdeki final boy uzunlukları ile ilgili veri yoktur.

Çocuklarda iskelet büyümesinin uyarılması sadece epifiz kapanıncaya kadar beklenebilir.

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda doz, kişiye göre değişir ve kişinin tedaviye verdiği bireysel yanıtı göre belirlenmelidir. Norditropin SimpleXx tedavisine başlamadan önce, böbrek hastalığı uygun şekilde tedavi edilirken, en az bir yıl büyüme takip edilmeli ve büyüme bozukluğu tam olarak belirlenmelidir. Norditropin SimpleXx tedavisi süresince, alışılmış tıbbi ürünlerle konservatif üremi tedavisi ve gerekiyorsa diyaliz sürdürülmelidir.

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, hastalığın doğal seyrinin bir parçası olarak, böbrek fonksiyonlarında azalma normal olarak gözlenir. Bununla birlikte, Norditropin SimpleXx tedavisi sırasında, önlem olarak, böbrek fonksiyonlarında aşırı bir düşme veya glomerüler filtrasyon hızında (hiperfiltrasyonu gösterebilecek) bir artış açısından böbrek fonksiyonları takip edilmelidir.

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

Somatropin'in karbonhidrat metabolizmasını etkilediği saptanmıştır. Bu nedenle, hastalar glukoz intoleransı kanıtları açısından gözlenmelidir.

Turner Sendromlu ve SGA'lı çocuklarda, tedaviye başlamadan önce ve sonrasında yılda bir kez açlık insülin 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 büyüme hormonu tedavisi uygulanmamalıdır.

Turner Sendromlu ve SGA'lı çocuklarda tedaviye başlamadan önce ve daha sonra yılda iki kez IGF-I düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Yaş ve puberte durumuna göre referanslarla karşılaştırıldığında, tekrarlayan ölçümlerde IGF-I düzeyleri +2 SS'yı geçerse, normal sınırlarda bir IGF-I düzeyi elde etmek için doz azaltılmalıdır.

Puberte başlangıcına yakın olan SGA'lı hastalarda tedaviye başlamak ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Bu nedenle, puberte başlangıcına yakın hastalarda tedaviye başlanması önerilmemektedir.

Silver-Russell sendromlu hastalarla ilgili deneyim sınırlıdır.

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

Norditropin SimpleXx tedavisi sırasında, periferde T4'ün T3'e deiyodinasyonundaki artışa bağlı olarak serum tiroksin düzeyleri düşebilir.

İlerleyen hipofiz hastalığı olan hastalarda hipotiroidi gelişebilir.

Turner Sendrom'lu hastalarda anti-tiroid antikörlerinin görüldüğü primer hipotiroidi gelişme riski artmıştır. Hipotiroidi Norditropin SimpleXx'e yanıtı etkileyeceği için, hastalara düzenli aralıklarla tiroid fonksiyon testleri uygulanmalı ve endike olduğunda, tiroid hormonu ile yerine koyma tedavisi uygulanmalıdır.

Büyüme hormonu ile tedavi edilen Turner Sendromlu hastalarda el ve ayaklardaki büyümenin izlenmesi önerilmektedir. El ve ayaklarda büyüme artışı gözlenirse, dozun, doz aralığındaki daha düşük doza düşürülmesi düşünülmelidir.

Turner Sendromlu kızlarda otitis media riski genellikle artmış olduğundan, en azından yılda bir defa kulak muayenesi yapılması önerilmektedir.

İnsülin tedavisi alan hastalarda Norditropin SimpleXx tedavisine başlandıktan sonra insülin dozunun ayarlanması gerekebilir.

İntrakraniyal bir lezyona sekonder olarak büyüme hormonu eksikliği olan hastalar, altta yatan hastalığın ilerlemesi veya nüks etmesi bakımından sık sık kontrol edilmelidir.

Somatropin tedavisi gören büyüme hormonu eksikliği olan hastaların çok az bir kısmında lösemi gözleendiği bildirilmiştir. Eldeki 10 yıllık global değerlendirmelere göre, somatropin tedavisi sırasında lösemi gelişme riski artmamaktadır. Tümör veya malign hastalıkları tam olarak gerilemiş olan hastalarda büyüme hormonu tedavisi, tekrarlama oranını artırmamaktadır. Yine de, malign hastalığı tam gerilemiş olan hastalar nüks etme yönünden Norditropin SimpleXx tedavisinin başlangıcından sonra yakından izlenmelidir.

Hızlı büyüme sırasında çocuklarda skolyoz gelişebilir. Tedavi sırasında skolyoz bulguları izlenmelidir. Bununla birlikte, büyüme hormonu tedavisinin skolyoz insidansını ya da şiddetini artırdığı gösterilmemiştir.

Şiddetli veya tekrarlayıcı baş ağrısı, görme sorunları, bulantı ve/veya kusma gibi belirtilerin varlığında papilla ödemi için fundoskopi önerilmektedir. Papilla ödemi doğrulanırsa, tanıda benign intrakraniyal hipertansiyon düşünülmeli ve uygun görülürse, büyüme hormonu tedavisi sonlandırılmalıdır.

İntrakraniyal hipertansiyonu düzelmiş hastalarda klinik bulgularla karar vermeyi yönlendirecek yeterli kanıt halen yoktur. Büyüme hormonu tedavisine yeniden başlandığında, intrakraniyal hipertansiyon bulgularının dikkatle takip edilmesi gereklidir.

Erişkinlerde büyüme hormonu eksikliği, ömür boyu süren bir hastalıktır ve buna göre tedavi edilmelidir. Ancak, 60 yaşın üzerindeki hastalar ve beş yıldan daha uzun süre erişkin büyüme hormonu eksikliği tedavisi gören hastalar ile ilgili deneyimler hala sınırlıdır.

Yoğun bakım ünitelerinde gerçekleştirilen iki adet plasebo kontrollü klinik çalışma, açık kalp veya abdominal cerrahi, kazaya bağlı çoklu travma veya akut solunum yetmezliğini izleyen komplikasyonlara bağlı akut kritik hastalık yakınması olan ve yüksek doz (günde 5.3-8 mg) somatropin uygulanan hastalarda mortalitenin arttığını göstermiştir. Onaylanmış endikasyonlarda yerine koyma dozunda büyüme hormonu tedavisi sırasında bu hastalıklar ortaya çıktığında büyüme hormonu tedavisini sürdürmenin güvenliliği saptanmamıştır. Bu nedenle, akut kritik hastalıkları olanlarda büyüme hormonu tedavisini sürdürmenin potansiyel yararları ile olası riskleri değerlendirilmelidir.

Turner Sendromlu hastalarda günde 45-90 µg/kg doz aralığında gerçekleştirilen bir açık etiketli, randomize klinik çalışma, doz bağımlı bir otitis eksterna ve otitis media eğilimi

olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, düşük doz grubuyla karşılaştırıldığında, kulak enfeksiyonlarındaki artış daha fazla kulak ameliyatı/tüp takılması ile sonuçlanmamıştır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birlikte uygulanan glukokortikoid tedavisi büyümei inhibe edebilir ve böylece Norditropin SimpleXx'in büyümei artırıcı etkisine karşı etki yapabilir. Büyüme hormonu tedavisi ile elde edilecek final boy uzaması; gonadotropin, anabolik steroidler, östrojen ve tiroid hormonu gibi diğer ilave hormon tedavilerinden de etkilenebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik veya embriyonal/fetal gelişim veya doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Norditropin SimpleXx kullanımı sırasında hamilelik ortaya çıkarsa, Norditropin SimpleXx kullanımı sonlandırılmalıdır.

Gebelik dönemi

Norditropin SimpleXx gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Somatropin'in insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur. Somatropin'in süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Norditropin SimpleXx emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Somatropin'in üreme yeteneği/fertilite üzerinde olumsuz bir etkisi beklenmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanmaya etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Büyüme hormonu eksikliği olan hastaların özelliklerinden biri, ekstraselüler sıvı eksikliğidir. Somatropin tedavisine başlandığında, bu eksiklik düzeltilir. Özellikle erişkinlerde periferik ödem şeklinde sıvı tutulması oluşabilir. Karpal tünel sendromu yaygın değildir ama erişkinlerde gözlenebilir. Semptomlar, genellikle geçici, doza bağlıdır ve bir süre için doz azaltılması gerekebilir.

Hafif artralji, kas ağrısı ve pareteziler de oluşabilir ama genellikle sınırlıdır.

Çocuklarda advers reaksiyonlar yaygın değildir ya da seyrek.

Klinik çalışmalarda gözlenen istenmeyen etkiler ve sıklıkları aşağıda verilmektedir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: 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 bozukluğu

Yaygın olmayan: Erişkinlerde tip 2 Diabetes mellitus (pazarlama sonrası deneyim bölümüne bakınız)

Sinir sistemi bozukluğu

Yaygın: Erişkinlerde baş ağrısı ve parestezi

Yaygın olmayan: Erişkinlerde karpal tünel sendromu. Çocuklarda baş ağrısı

Cilt ve ciltaltı dokusu bozukluğu

Yaygın olmayan: Erişkinlerde kaşıntı

Seyrek: Çocuklarda başka bir şekilde belirtilmemiş döküntü

Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik bozukluğu

Yaygın: Erişkinlerde artralji, eklem sertliği ve miyalji

Yaygın olmayan: Erişkinlerde kas sertliği

Seyrek: Çocuklarda artralji ve miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi rahatsızlıkları

Çok yaygın: Erişkinlerde periferik ödem (yukarıdaki metne bakınız)

Yaygın olmayan: Çocuklarda ve erişkinlerde enjeksiyon yerinde ağrı. Çocuklarda başka bir şekilde belirtilmemiş enjeksiyon yeri reaksiyonları

Seyrek: Çocuklarda periferik ödem

Turner Sendromlu çocuklarda büyüme hormonu tedavisi sırasında el ve ayaklardaki büyümenin arttığı bildirilmiştir.

Açık etiketli, randomize bir klinik çalışmada, yüksek doz Norditropin ile tedavi edilen Turner Sendromlu hastalarda otitis media sıklığında artış eğilimi olduğu gözlenmiştir. Ama, çalışmada, düşük doz grubuyla karşılaştırıldığında, kulak enfeksiyonlarındaki artış daha fazla kulak ameliyatı/tüp takılması ile sonuçlanmamıştır.

Pazarlama sonrası deneyim:

Çok seyrek olarak, aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.3).

Norditropin tedavisi sırasında somatropin'e karşı antikor oluşumu, nadiren gözlenmiştir. Bu antikorların titreleri ve bağlanma kapasiteleri çok düşüktür ve Norditropin uygulamasına verilen büyüme yanıtını etkilememektedir.

Çok seyrek olgularda, Norditropin tedavisi sırasında serum tiroksin düzeylerinde azalma bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4). Norditropin tedavisi sırasında, kan alkalin fosfataz düzeylerinde artış gözlenebilir.

Büyüme hormonu ile tedavi edilen çocuklarda femur başı epifizinde kayma ve Legg-Calvé-Perthes hastalığı bildirilmiştir. Endokrin bozukluğu olan hastalarda femur başı epifizinde kayma ve boy kısalığı olan hastalarda Legg-Calvé-Perthes daha sık oluşabilir; büyüme hormonu ile tedavi edilen çocuklarda bu medikal durumların sıklığının daha fazla olup olmadığı bilinmemektedir. Bu hastalıklar topallama veya diz veya kalça ağrısı yakınmaları şeklinde kendini gösterebilir; doktorlar ve ebeveynler bu olasılığa karşı dikkatli olmalıdırlar.

Çok seyrek benign intrakraniyal hipertansiyon olguları bildirilmiştir.

Çok seyrek tip 2 diabetes mellitus olguları bildirilmiştir ama mevcut literatürlerin çoğu somatropin tedavisi ile diyabet sıklığının arttığını ortaya koymamaktadır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı ve zehirlenme ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Akut doz aşımı, başlangıçta kan glukoz değerinde düşmeye ve daha sonra kan glukoz değerinde artışa neden olabilir. Glukoz düzeylerindeki bu düşüş, hipogliseminin klinik bulguları görülmeksizin, biyokimyasal olarak belirlenmektedir. Uzun süreli doz aşımı büyüme hormonu fazlalığının bilinen belirti ve bulgularıyla sonuçlanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Somatropin ve somatropin agonistleri.

ATC kodu: H01AC01

Etki mekanizması

Norditropin SimpleXx, rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş insan büyüme hormonu olan somatropin içerir. İki disülfür köprüsüyle stabil hale getirilmiş 191 amino asidin oluşturduğu, molekül ağırlığı yaklaşık 22.000 dalton olan anabolik bir peptiddir.

Somatropin'in temel etkisi, iskelet büyümesinin ve somatik büyümenin stimülasyonudur ve vücudun metabolik süreçlerine belirgin etkisi vardır.

Büyüme hormonu eksikliği tedavi edildiğinde, vücut yapısında bir normalleşme meydana gelir, yağsız vücut kitlesinde artış ve yağ kitlesinde azalma olur.

Somatropin, etkisinin çoğunu insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) ile gösterir. IGF-I, başta karaciğer olmak üzere vücudun bütün dokularında üretilir.

IGF-I'in % 90'dan fazlası, en önemlisi IGFBP-3 olan bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlanır.

Stres sırasında hormonun lipolitik ve protein artırıcı etkisi özellikle önemli hale gelir.

Somatropin, aynı zamanda, kemik döngüsünü artırır ve bu, biyokimyasal kemik belirteçlerinin plazma düzeylerinde artış şeklinde gözlenir. Erişkinlerde, daha belirgin kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak, tedavinin başlangıcındaki ilk birkaç ayda kemik kütlesi hafifçe azalır, ancak tedavinin devam etmesi ile kemik kütlesi artar.

SGA'lı doğmuş kısa boylu çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda final boya ulaşmaya kadar tedavi için 0.033 ve 0.067 mg/kg/gün dozları kullanılmıştır. Sürekli tedavi edilmiş ve (yaklaşık) final boya ulaşmış 56 hastada, tedavinin başlangıcına göre ortalama boy değişikliği +1.90 SSS (0.033 mg/kg/gün) ve +2.19 SSS (0.067 mg/kg/gün) bulunmuştur. Erken spontan büyüme yakalaması göstermeyen tedavi edilmemiş SGA'lı çocuklarla ilgili literatür verileri 0.5 SSS'lık bir geç büyümeyle akla getirmektedir. Uzun süreli güvenlik verileri hala sınırlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Farklı dozlardaki Norditropin SimpleXx'in sağlıklı kişilere cilt altına enjeksiyonundan sonra, geleneksel Norditropin'e ve birbirlerine biyoeşdeğer oldukları gösterilmiştir.

Emilim:

Norditropin SimpleXx'in (endojen somatropinleri sürekli somatostatin infüzyonu ile baskılanmış) 31 sağlıklı kişiye 2.5 mg/m² s.c. enjeksiyonundan yaklaşık 4 saat sonra 42-46 ng/ml'lik maksimum büyüme hormonu konsantrasyonu sağlanmıştır.

Dağılım:

Büyüme hormonu eksikliği olan dokuz hastaya 3 saat süreyle 33 ng/kg/dak. i.v. Norditropin infüzyonunu takiben dağılım hacmi 67.6 ± 14.6 ml/kg olarak saptanmıştır.

Eliminasyon:

Büyüme hormonu eksikliği olan dokuz hastaya 3 saat süreyle 33 ng/kg/dak. i.v. Norditropin infüzyonu sonrasında serum yarılanma ömrü 21.1 ± 1.7 dakika ve metabolik klerens hızı dakikada 2.33 ± 0.58 ml/kg bulunmuştur.

Norditropin SimpleXx'in (endojen somatropinleri sürekli somatostatin infüzyonu ile baskılanmış) 31 sağlıklı kişiye 2.5 mg/m² s.c. enjeksiyonundan sonra insan büyüme hormonu yaklaşık 2.6 saatlik bir yarılanma ömrü ile azalmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Norditropin SimpleXx'in degradasyon yapılmış veya yapılmamış şekilde uygulanmasından sonra merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi üzerindeki genel farmakolojik etkileri fare ve sıçanlarda araştırılmıştır; böbrek fonksiyonları da değerlendirilmiştir. Degrade olmuş (bozunmuş) ürünün etkisinde, Norditropin SimpleXx ve Norditropin ile karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık görülmemiştir. Her üç ürün de, idrar hacminde, beklenen, doza bağımlı azalma ve sodyum ve klorür iyonlarında retansiyon göstermiştir.

Sıçanlarda, Norditropin SimpleXx ile Norditropin'in farmakokinetik özelliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Degrade olmuş (bozunmuş) Norditropin SimpleXx'in de, Norditropin SimpleXx ile biyoeşdeğer olduğu gözlenmiştir.

Norditropin SimpleXx veya degrade olmuş (bozunmuş) ürünün tek dozda veya tekrarlanan dozlarda toksisite ve lokal tolerans çalışmalarında herhangi bir toksik etki veya kas dokusunda herhangi bir hasar görülmemiştir.

Poloksamer 188'in toksisitesi fare, sıçan, tavşan ve köpeklerde araştırılmış ve toksikolojik herhangi bir bulgu elde edilmemiştir.

Poloksamer 188, enjeksiyon bölgesinde belirgin bir birikim olmaksızın enjeksiyon bölgesinden hızla emilmiştir. Poloksamer 188 başlıca idrar ile atılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Histidin
Poloksamer 188
Fenol
Enjeksiyonluk su
Hidroklorik asit (pH ayarlayıcı)
Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı)

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmalarının olmamasından dolayı, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

Açıldıktan sonra: Buzdolabında (2°C-8°C) maksimum 28 gün saklayınız. Işıktan koruyunuz. Dondurmayınız. Ürün, *alternatif olarak*, 25°C'nin altında maksimum 21 gün saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kullanmaya başlamadan önce: Işıktan korumak için, buzdolabında (2°C-8°C) dış kartonu içinde saklayınız. Dondurmayınız.

Kullanırken, ürün buzdolabında (2°C-8°C) maksimum 28 gün saklanabilir. Ürün, *alternatif olarak*, 25°C'nin altında maksimum 21 gün saklanabilir.

Kullanım süresince enjeksiyon kalem (NordiPen) içinde saklayınız. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

1.5 ml çözeltide 10 mg, Tip 1 camdan yapılmış kartuş içinde bulunur. Kartuşun alt kısmı piston şeklinde kauçuk bir tıpa (Tip 1 kauçuk kapak) ve üst kısmı da alüminyum kapak ile contalanmış disk şeklinde ince kauçuk tıpa (Tip 1 kauçuk kapak) ile kapatılmıştır.

Alüminyum kapak renkli (mavi) bir kapak ile contalanmıştır.
Paket içeriği: 1'lik paketlerde.

Kartuş, karton kutu içinde blister ambalajında bulunmaktadır.

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 Yönetmeliği” gereklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Hastalara, Norditropin kullanmadan önce, ellerini sabun ve suyla ya da dezenfektan bir madde ile yıkamaları hatırlatılmalıdır. Norditropin hiçbir zaman şiddetle çalkalanmamalıdır.

Norditropin SimpleXx 10 mg/1.5 ml yalnızca uygun enjeksiyon kalemi (Nordipen 10) ile birlikte kullanılmalıdır.

Norditropin SimpleXx enjeksiyonluk büyüme hormonu çözeltisi berrak ve renksiz değil ise kullanmayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novo Nordisk Sağlık Ürünleri Tic. Ltd. Şti.
Nispetiye Cad. Akmerkez E3 Blok Kat 7
34335 Etiler - İstanbul Türkiye
Tel: 0 212 385 40 40
Faks: 0 212 282 21 20

8. RUHSAT NUMARASI

111/45

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.12.2001
Ruhsat yenileme tarihi: 25.12.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ