

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

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
- -2 standart sapma (SD) altındaki doğum ağırlığı ve/veya doğum boyu 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 oranı (SDS) < -2.5 ve parental ayarlanmış 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. Erişkinlerde şiddetli büyüme hormonu yetmezliği olan hastalar, bilinen bir hipotalamik hipofiz patolojisi olan ve prolaktin dışında bilinen en az bir hipofiz bezi hormonu yetmezliği bulunan hastalar olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda tanı koymak veya büyüme hormonu yetmezliği olup olmadığını belirlemek için tek bir dinamik test uygulanması gerekmektedir. Çocukluk çağında ortaya çıkan izole büyüme hormonu yetmezliği olan hastalarda (hipotalamik-hipofiziyel hastalık ve kranial radyasyon bulgusu olmayan), tek bir test düşünülebilecek olan IGF-I konsantrasyonları düşük (SDS < -2) olanlar hariç diğer hastalarda iki dinamik testin yapılması tavsiye edilmektedir. Dinamik testin sınır noktası kesin olmalıdır.

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/m²) tavsiye edilmektedir. Daha yüksek dozlar da kullanılmıştır.

Prader-Willi Sendromu olan çocuklarda büyüme ve vücut kompozisyonunun düzeltilmesi için:
Genel olarak günlük 0.035 mg/kg (günlük 1.0 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 – 0.050 mg/kg (günlük 1.4 mg/m²) tavsiye edilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı büyüme bozukluğu:
Günlük 0.045 – 0.050 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/m² 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:
Günlük 0.15 – 0.3 mg gibi düşük bir dozla tedaviye başlanmalıdır. Doz, IGF-I konsantrasyonuna göre belirlenen bireysel hasta gereksinimlerine göre aşamalı olarak artırılmalıdır. 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. 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. Minimum etkili doz kullanılmalıdır.

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:

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 OMNİTROPE Pen 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 olan hastalarda somatropin klerensinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu hastalar için özel bir doz önerisi bulunmamaktadır.

Tedaviye başlamadan önce böbrek fonksiyonları ve büyüme oranı değerlendirilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda somatropin klerensinde 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 hastalar büyüme hormonu etkinliğine karşı daha duyarlı ve advers etki oluşumuna daha yatkın olabilirler. Bu nedenle, doz seçiminde dikkatli olunmalı ve tedaviye düşük dozlarla başlanarak daha küçük doz artışları uygulanmalıdır.

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.
- Somatropin epifizleri kapanmış çocuklarda büyümenin uyarılması için kullanılmamalıdır.
- Somatropin, PWS (Prader Willi Sendromu) ile birlikte ciddi bir solunum rahatsızlığı olan veya ciddi obezite problemi olan çocuklarda 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

Somatropin bazı hastalarda insülin direncini indüklerken, bazı hastalarda hiperglisemiye indükleyebilir. Bu yüzden hastalar glukoz intoleransı bulguları açısından gözlenmelidir. Nadir durumlarda somatropin tedavisine bağlı olarak tip II diabetes mellitus için tanı kriterlerini karşılayan tablolar görülmektedir fakat bu gibi durumların çoğunda obezite (obez PWS hastalarını içeren), ailesel geçmiş, steroid tedavisi veya önceden varolan glukoz intoleransı gibi risk faktörleri mevcuttur. Daha önceden belirlenmiş diabetes mellitusu olan hastalarda, somatropin tedavisi başlatıldığında anti-diyabetik tedavinin ayarlanması gerekebilir.

Somatropinle tedavi süresince T4'ün T3'e dönüşümünde bir artış olabilir, bu durum serum T4 seviyesinde azalma ve serum T3 konsantrasyonlarında bir artışla sonuçlanabilir. Genellikle sağlıklı deneklerde periferik tiroid hormon seviyeleri referans aralıklar içerisinde kalmaktadır. Somatropinin tiroid hormon seviyeleri üzerindeki etkileri, teorik olarak hipotiroidizm gelişebilme ihtimali olan santral subklinik hipotiroidizm hastaları açısından anlamlı olabilir. Bunun aksine, tiroksin replasman tedavisi alan hastalarda hafif bir hipertiroidizm meydana gelebilir. Bu nedenle somatropin tedavisine başlandıktan sonra ve doz ayarlamalarının ardından tiroid fonksiyon testlerinin yapılması özellikle tavsiye edilmektedir.

Somatropinin muhtemelen taşıyıcı proteinleri etkileyerek veya hepatik klerensi artırarak serum kolesterol seviyelerini azalttığı bildirilmiştir. Bu bulguların klinik önemi belirli değildir. Yine de OMNİTROPE tedavisinin başlamasından önce kortikosteroid replasman tedavisi optimize 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 papillödem için fundoskopinin yapılması tavsiye edilmektedir. Eğer papillödem varlığı doğrulanırsa, iyi huylu intrakraniyal hipertansiyon tanısı düşünülmelidir ve eğer uygunsa büyüme hormonu tedavisi kesilmelidir.

Intrakraniyal hipertansiyon belirtileri ortadan kalkmış olan hastalarda büyüme hormonu tedavisine devam edilmesi ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Ancak klinik çalışmalar, intrakraniyal hipertansiyon nüksetmeksizin tedavinin yeniden başlamasının sıklıkla mümkün olduğunu göstermiştir. Büyüme hormonu tedavisine yeniden başlandığı takdirde intrakraniyal hipertansiyon belirtilerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir.

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

Ciddi obezite, solunum yetmezliği hikayesi, uyku apnesi veya tanımlanamamış solunum enfeksiyonu gibi risk faktörlerinden bir ya da daha fazlasını taşıyan PWS'li pediyatrik hastalardaki büyüme hormonu kullanımıyla ilişkili fataliteler rapor edilmiştir.

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

Üst havayolu obstrüksiyonu belirtileri durumunda, somatropin tedavisine başlanmadan önce sorun bir uzman tarafından çözümlendirilmelidir.

Polisomnografi veya gece oksimetri 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 ENT değerlendirilmesi yapılmalıdır.

PWS'li tüm hastalarda uyku apnesi değerlendirilmeli ve eğer uyku apnesinden şüpheleniliyorsa takip 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. Buna karşılık büyüme hormonu tedavisinin skolyoz insidansı ve şiddetini artırdığı gösterilmemiştir.

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 ulaşmadan önce kesilirse, elde edilen boy artışının birazı kaybedilebilir.

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.

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.

Bu tıbbi ürün her ml'de 1 mmol'den (23 mg) daha az (0.3 mg) sodyum ihtiva eder, ancak dozu nedeniyle herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Büyüme hormonu yetmezliği olan yetişkinlerde gerçekleştirilen bir etkileşim çalışmasından elde edilen veriler, somatropin uygulamasının, sitokrom P450 izoenzimleri tarafından metabolize edildiği bilinen bileşiklerin klerensini artırabileceğini ileri sürmektedir. Sitokrom P450 3A4 tarafından metabolize edilen bileşiklerin (ör. cinsiyet steroidleri, kortikosteroidler, antikonvülzanlar ve siklosporin gibi) klerensi 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.

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.

OMNİTROPE kullanılırken doğum kontrolü uygulanması gerekliliğine dair veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

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 gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Normal gebelik süresince hipofiziyel büyüme hormonu seviyeleri gestasyonun 20. haftasından sonra belirgin olarak düşmektedir ve 30 haftaya kadar hemen hemen tamamının yerine plasental büyüme hormonu geçmektedir. Dolayısıyla büyüme hormonu yetmezliği olan kadınlarda, gebeliğin üçüncü trimesterinde somatropin replasman tedavisine devam edilmesine ihtiyaç duyulması olası değildir.

Laktasyon dönemi

Somatropinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. 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

Üreme toksisitesi ile ilgili çalışmalarda, klinik açıdan anlamlı etkiler gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanım yeteneği üzerine etkilerine dair herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Organ sınıfları içerisinde advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ 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 periferik 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 yan 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 bozuklukları

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 bozukluklar

Seyrek: Tip II diabetes mellitus

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Yetişkinlerde parestezi

Yaygın olmayan: Yetişkinlerde karpal tünel sendromu, çocuklarda parestezi

Seyrek: İyi huylu intrakraniyal hipertansiyon

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. Çocuklarda enjeksiyon bölgesinde geçici lokal deri reaksiyonları

Yaygın olmayan: Çocuklarda periferik ödem

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Herhangi bir doz aşımı vakası rapor edilmemiştir.

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: Ön hipofiz lobu hormonları ve analogları.

ATC kodu: H01AC01

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.

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) 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.

SGA doğmuş kısa çocuklarda yapılan bir klinik çalışmada, final uzunluğa ulaşmaya kadar günlük 0.033 ve 0.067 mg somatropin/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 biyoyararlılığı yaklaşık %80'dir. Subkutan enjeksiyondan sonra ortalama terminal yarılanma ömrü, intravenöz uygulamaya göre belirgin oranda uzundur (2.1 ± 0.43 saate 19.5 ± 3.1 dk).

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, klerensin 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 klerens, 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 klerensinde azalma görülmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Literatürde yer alan bilgilere göre, rekombinant insan büyüme hormonu klerensi yetişkinler ve çocuklarda benzerdir.

Cinsiyet:

Subkutan uygulamayı takiben somatropinin mutlak biyoyararlılığı kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

Diğer:

Geriyatrik popülasyonda, farklı ırklarda 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	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

Bromobütıl tıpası ve alüminyum çek-çıkır kapağı olan renksiz, 1.5 ml'lik Tip I kartuş ile ambalajlanır.

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)/1.5 ml ile kullanım için özel olarak geliştirilmiş bir enjeksiyon aracı (enjeksiyon kalemi) OMNİTROPE Pen 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 OMNİTROPE Pen 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

-