

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GENOTROPİN GOQUICK® 5,3 mg/mL enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü içeren kullanıma hazır kalem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Somatropin 5,3 mg/mL (16 IU)

Somatropin, rekombinant DNA teknolojisiyle *Escherichia coli* hücrelerinde üretilmiş bir proteindir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum dihidrojen fosfat susuz	0,33 mg
Disodyum fosfat susuz	0,32 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü içeren kullanıma hazır kalem.

İki kompartımanlı kartuşun ön kompartımanında beyaz toz ve arka kompartımanında berrak çözelti bulunmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Çocuklar

Büyüme hormonunun yetersiz salgılanmasına bağlı büyüme bozukluklarında (büyüme hormonu eksikliği, BHE) ve Turner sendromu ile ilişkili büyüme bozukluklarında veya kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili büyüme bozukluklarında.

Doğum ağırlığı ve/veya boyu -2 standart sapmanın (SD) altında olan ve 4 yaş veya sonrasında gerekli büyümeyi yakalayamamış [son yıl süresince büyüme hızı (HV) standart sapma skoru SDS<0], gestasyonel yaşına göre küçük (SGA) doğan kısa boylu çocuklardaki büyüme bozukluklarında [mevcut uzunluk standart sapma skoru (SDS)<-2,5 ve ebeveyne uyarlanmış SDS<-1).

Büyüme ve vücut kompozisyonunun iyileştirilmesi için Prader-Willi sendromunda (PWS).
PWS tanısı uygun genetik testlerle doğrulanmalıdır.

Yetişkinler

Belirgin büyüme hormonu eksikliği olan yetişkinlerde yerine koyma tedavisi.

Yetişkin çağı başlangıcı: Bilinen hipotalamik veya hipofiz patolojisinin sonucu olarak çoklu hormon eksiklikleri ile ilişkili ciddi büyüme hormonu eksikliği olan ve prolaktin dışında bilinen en az bir hipofiz hormonu eksikliği olan hastalar. Bu hastalar, büyüme hormonu eksikliğini teşhis etmek veya dışlamak için uygun bir dinamik testten geçmelidir.

Çocukluk çağı başlangıcı: Doğuştan, genetik, kazanılmış veya idiyopatik nedenlerle çocukluk döneminde büyüme hormonu eksikliği olan hastalar. Çocukluk çağı başlangıçlı BHE'si olan hastalar, boyca büyümenin tamamlanmasından sonra büyüme hormonu salgılama kapasitesi açısından yeniden değerlendirilmelidir. Kalıcı BHE olasılığı yüksek olan hastalarda, örneğin konjenital bir neden veya bir hipotalamo/hipofizer hastalık veya hasara sekonder BHE'li kişilerde, büyüme hormonu tedavisini bıraktıktan en az dört hafta sonra serum insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) SDS<-2 ise şiddetli BHE için yeterli kanıt olarak kabul edilmektedir.

Diğer tüm hastalarda IGF-I testi ve bir büyüme hormonu stimülasyon testi gerekecektir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Dozaj ve uygulama planı her bireye özel yapılmalıdır.

Enjeksiyon subkutan olarak yapılmalı ve lipoatrofi oluşumunu önlemek için enjeksiyon yeri değiştirilmelidir.

Çocuklardaki büyüme hormonu salgılanma yetersizliğine bağlı büyüme bozukluğunda: Genellikle günde 0,025 – 0,035 mg/kg vücut ağırlığı veya günde 0,7 –1 mg/m² vücut yüzey alanı dozu önerilmektedir. Daha yüksek dozların da kullanıldığı olmuştur.

Çocukluk çağı başlangıçlı BHE ergenlik çağına da devam ederse, tam somatik gelişim (örneğin vücut kompozisyonu, kemik kütlesi) elde edilinceye dek tedavi sürdürülmelidir. Takip için, geçiş döneminde T skoru>-1 (cinsiyet ve etnik köken hesaba katılarak dual enerjili X-ışını absorpsiyometrisi ile ölçülen ortalama yetişkin pik kemik kütlesine standartlaştırılarak) olarak tanımlanan normal pik kemik kütlesine erişim terapötik hedeflerden bir tanesidir. Dozlama ile ilgili öneriler için aşağıdaki yetişkinler bölümüne bakınız.

Çocuklardaki büyüme ve vücut kompozisyonunun iyileştirilmesi için Prader Willi sendromunda kullanım:

Genellikle günde 0,035 mg/kg vücut ağırlığı veya günde 1,0 mg/ m² vücut yüzey alanı dozu önerilir. Günlük 2,7 mg doz aşılmamalıdır. Büyüme hızı yılda 1 cm'den az olan ve epifizleri kapanmaya yakın olan çocuklarda tedavi uygulanmamalıdır.

Turner sendromuna bağlı büyüme bozukluğu:

Günde 0,045–0,05 mg/kg vücut ağırlığı veya 1,4 mg/m² vücut yüzey alanı dozu önerilir.

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı büyüme bozukluğu:

Günde 0,045–0,05 mg/kg vücut ağırlığı (günde 1,4 mg/m² vücut yüzey alanı) dozu önerilir. Büyüme hızı çok düşükse daha yüksek dozlar gerekebilir. 6 aylık tedavi sonrasında dozun yeniden düzenlenmesi gerekebilir.

Gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) doğan kısa boylu çocukların büyüme bozukluklarında:

Final boya erişinceye kadar genellikle vücut ağırlığına göre günlük 0,035 mg/kg (günde 1 mg/m² vücut yüzey alanı) doz önerilmektedir (bkz. bölüm 5.1). Tedavinin ilk yılından sonra uzama hızı SDS +1'in altında ise tedavi bırakılmalıdır. Uzama hızı <2 cm/yıl ise tedavi bırakılmalıdır. Bununla ilgili bir onaya ihtiyaç duyuluyorsa; epifizyel büyüme plaklarının kapanmasına bağlı olarak kemik yaşı >14 yaş (kızlar için) veya >16 yaş (erkekler için)' dir.

Pediyatrik hastalarda doz önerileri		
Endikasyon	mg/kg vücut ağırlığına göre günlük doz	mg/m ² vücut yüzey alanına göre günlük doz
Çocuklarda büyüme hormonu eksikliği	0,025-0,035	0,7-1
Çocuklarda Prader-Willi sendromu	0,035	1
Turner sendromu	0,045-0,05	1,4
Kronik böbrek yetmezliği	0,045-0,05	1,4
Gestasyonel yaşına göre küçük doğan çocuklar	0,035	1

Yetişkinlerdeki büyüme hormonu eksikliği:

Çocukluk çağı BHY sonrasında büyüme hormonu tedavisine devam eden hastalarda önerilen yeniden başlangıç dozu günlük 0,2-0,5 mg'dır. Doz, IGF-I konsantrasyonu ile belirlenen bireysel hasta ihtiyaçlarına göre aşamalı olarak artırılmalı veya azaltılmalıdır.

Yetişkin başlangıçlı BHY olan hastalarda tedavi günlük 0,15-0,3 mg olacak şekilde düşük doz ile başlamalıdır. Doz, IGF-I konsantrasyonu ile belirlenen bireysel hasta ihtiyaçlarına göre aşamalı olarak artırılmalıdır.

Her iki durumda da tedavi hedefi, IGF-I konsantrasyonlarının yaşa göre düzeltilmiş ortalamasının 2 SDS içinde olmasıdır. Tedavinin başlangıcında normal IGF-I konsantrasyonları olan hastalar 2 SDS'i aşmayacak şekilde normalin üst sınırında IGF-I seviyesine dek büyüme hormonu almalıdır. Klinik yanıt ve yan etkiler doz titrasyonu için yönlendirici olarak kullanılabilir. İyi bir klinik yanıtı rağmen, IGF-I seviyeleri normalleşemeyen ve doz artırımına gerek duyulmayan BHY hastaları olduğu bilinmektedir. İdame dozu nadiren günde 1 mg'ı aşmaktadır. Erkeklerin IGF-I duyarlılığının zamanla arttığı göz önünde bulundurulursa, kadınlara daha yüksek doz gerekebilir. Yani kadınlarda; özellikle oral östrojen replasmanı alanlarda, yetersiz tedavi riski varken; erkeklerde aşırı tedavi riski vardır. Bu nedenle büyüme hormonu dozunun kesinliği altı ayda bir kontrol edilmelidir. Normal fizyolojik büyüme hormonu üretimi yaşla beraber azaldıkça; doz gereksinimleri de azalmaktadır. 60 yaş üzeri hastalarda tedaviye günde 0,1-0,2 mg dozla başlanmalı ve ilacın dozu bireysel gereksinimlere göre yavaş yavaş artırılmalıdır. Minimum etkili doz kullanılmalıdır. Bu hastalardaki idame dozu nadiren günde 0,5 mg'ı aşmaktadır.

Uygulama şekli

Dozlama ve uygulama sıklığı bireyselleştirilmelidir.

Enjeksiyonlar subkutan enjeksiyon şeklinde ve lipoatrofi gelişmesini önleyebilmek için her seferinde yeri değiştirilerek uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kronik böbrek yetmezliğinde, tedavi başlamadan önce renal fonksiyon yüzde 50'nin altında olmalıdır. Büyüme bozukluğunu doğrulamak için tedaviden önceki 1 yıl boyunca büyüme takip edilmelidir. Bu dönemde böbrek yetmezliği için konservatif tedavi verilmeli (asidoz kontrolü, hiperparatiroidizm ve beslenme durumunun kontrolü) ve tedavi boyunca idame edilmelidir. Böbrek nakli sırasında tedavi kesilmelidir.

Bugüne kadar GENOTROPİN GOQUİCK ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği olan hastaların nihai boyu ile ilgili veriler bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliğine ilişkin mevcut veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik kullanım ile ilgili bilgi üstte verilmiştir.

Geriatrik popülasyon:

80 yaş üstündeki hastalarda yeterli deneyim yoktur. Yaşlı hastalar GENOTROPİN GOQUİCK' in etkilerine karşı daha hassas olabilir ve dolayısıyla advers reaksiyon gelişimine daha eğilimli olabilirler.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır.

Somatropin, tümör aktivitesini gösteren herhangi bir bulgunun bulunması durumunda kullanılmamalıdır. Büyüme hormonu tedavisine başlanmadan önce intrakraniyal tümörler inaktif olmalı ve antitümör tedavi tamamlanmış olmalıdır. Tümör büyümesine ilişkin kanıt olması halinde tedavi sonlandırılmalıdır.

GENOTROPİN GOQUİCK epifizleri kapanmış çocuklarda büyümenin uyarılması için kullanılmamalıdır.

Açık kalp ameliyatı, abdominal cerrahi, kazaya bağlı multipl travma, akut solunum yetmezliği veya benzeri durumları izleyen komplikasyonların bulunduğu akut kritik hastalığı olan hastalara GENOTROPİN GOQUİCK uygulanmamalıdır (idame tedavisine giren hastalarla ilgili olarak bölüm 4.4' e bakınız).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastalığın tanısı ve GENOTROPİN GOQUİCK tedavisi, terapötik kullanım endikasyonunda; hastaların tanı ve tedavisinde yeterli nitelikte ve tecrübedeki doktorlar tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Miyozit çok nadir bir advers olaydır ve koruyucu madde metakrezol ile ilişkili olabilir. Miyalji veya enjeksiyon yerinde aşırı ağrı durumunda miyozit düşünülmelidir ve tanı doğrulandığı takdirde, metakrezol içermeyen bir somatropin preparatı kullanılmalıdır.

Maksimum önerilen günlük doz aşılmamalıdır (bkz. bölüm 4.2).

İnsülin hassasiyeti

Somatropin insülin hassasiyetini azaltabilir. Diabetes mellitus olan hastalarda somatropin tedavisine başlandıktan sonra insülin dozunun ayarlanması gerekebilir. Diyabeti olan, glukoz intoleransı veya diyabetle ilgili ilave risk faktörleri bulunan hastalar somatropin tedavisi sırasında yakından takip edilmelidir.

Tiroid fonksiyonu

Büyüme hormonu T4'ün T3'e tiroid dışı dönüşümünü artırabilir ve bu durum serum T4'ünün azalmasına ve serum T3'ünün artmasına yol açabilir. Periferik tiroid hormon seviyeleri sağlıklı olguların büyük bölümünde referans aralığında kalırken, subklinik hipotiroidizmi olan olgularda teorik olarak hipotiroidizm gelişebilir. Sonuç olarak, tiroid fonksiyonu tüm hastalarda takip edilmelidir. Standart replasman tedavisi sırasında hipopitüitarizm olan hastalarda büyüme hormonu tedavisinin tiroid fonksiyonu üzerindeki potansiyel etkisi yakından izlenmelidir.

Hipoadrenalizm

Somatropin tedavisine başlamak; 11 β HSD-1'in inhibisyonu ve serum kortizol konsantrasyonlarında azalma ile sonuçlanabilir. Somatropin ile tedavi edilen hastalarda; önceden tanısı konmamış merkezi (ikincil) hipoadrenalizm görünür hale gelmiş olabilir ve glukokortikoid replasmanı gerekebilir. Ayrıca, daha önceden hipoadrenalizm teşhisi almış ve glukokortikoid replasman tedavisi uygulanan hastalarda, somatropin tedavisini takiben idame veya stres dozlarında bir artış yapılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.5).

Oral östrojen tedavisi ile kullanım

Eğer somatropin alan bir kadın oral östrojen tedavisine başlarsa; serumdaki IGF-1 seviyelerini yaşına uygun aralıklarda tutmak için kullandığı somatropinin dozunun artırılması gerekebilir. Aksine, somatropin kullanan bir kadın oral östrojen tedavisi almayı bırakırsa büyüme hormonu fazlalığı ve/veya yan etkilerden kaçınmak için somatropin dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.5).

Malign bir hastalığın tedavisine sekonder büyüme hormonu yetersizliğinde malignitenin relaps belirtilerine dikkat edilmesi önerilmektedir. Çocukluk döneminde kanser sonrası sağkalımlarda, somatropin ile tedavi edilen hastalarda ilk neoplazma sonrası ikinci bir neoplazma gelişiminde risk artışı bildirilmiştir. Bu ikinci neoplazmaların en yaygın görülenleri; ilk neoplazmaları için kafa bölgesine radyasyon tedavisi uygulanan hastalarda özellikle menenjiyom olmak üzere intrakraniyal tümörlerdir.

Büyüme hormonu yetersizliği dahil, endokrin bozukluğu olan hastalarda kalça eklemine epifiz kayması genel popülasyondan daha sık görülebilir. Somatropin tedavisi sırasında topallama görülen çocuklar klinik olarak incelenmelidir.

Benign intrakraniyal hipertansiyon

Şiddetli veya tekrarlayan baş ağrısı, görme sorunları, bulantı ve/veya kusma gelişmesi halinde papilödem için fundoskopi yapılması önerilmektedir. Papilödem doğrulandığında benign intrakraniyal hipertansiyon düşünülmeli ve eğer uygun ise büyüme hormonu tedavisi sonlandırılmalıdır. Günümüzde, intrakraniyal hipertansiyonu düzelmiş hastalarda büyüme hormonu tedavisinin sürdürülmesi konusunda özel fikir verebilecek bilimsel yeterliliğe sahip veri mevcut değildir. Büyüme hormonu tedavisine tekrar başlanırsa, intrakraniyal hipertansiyon semptomlarının dikkatli şekilde takibi gerekir.

Lösemi

Büyüme hormonu eksikliği olan az sayıda hastada lösemi bildirilmiştir ve bu hastalardan bazıları somatropin ile tedavi edilmiştir. Ancak, predispozan faktörler bulunmaksızın büyüme hormonu alan hastalarda lösemi insidansının arttığı yönünde kanıt yoktur.

Antikorlar

Somatropin içeren ürünlerin hepsinde olduğu gibi, hastaların düşük bir yüzdesinde GENOTROPİN GOQUİCK'e karşı antikorlar gelişebilir. GENOTROPİN GOQUİCK, hastaların yaklaşık %1'inde antikor oluşumuna neden olabilmektedir. Bu antikorların bağlanma kapasiteleri düşüktür ve büyüme hızı üzerinde etkili değildir. Etki kaybı başka türlü açıklanamayan hastalarda somatropine karşı antikorlar test edilmelidir.

Yaşlı hastalar

80 yaşın üzerindeki hastalarda deneyim sınırlıdır. Yaşlı hastalar GENOTROPİN GOQUİCK'in etkisine daha duyarlı olabilir ve bu nedenle advers reaksiyonlar geliştirmeye yatkınlık gösterebilir.

Akut kritik hastalık

Açık kalp ameliyatı, abdominal cerrahi, kazaya bağlı multipl travma veya akut solunum yetmezliğini izleyen komplikasyonların bulunduğu 522 kritik yetişkin hastayı içeren iki plasebo kontrollü çalışmada GENOTROPİN GOQUİCK'in iyileşme üzerindeki etkileri incelenmiştir. Günde 5,3 veya 8 mg GENOTROPİN GOQUİCK alan hastalarda plasebo alanlara göre mortalite daha yüksek olmuştur (%42 ve %19). Bu bilgiler temelinde, bu tip hastalar GENOTROPİN GOQUİCK ile tedavi edilmemelidir. Akut kritik hastalığı bulunanlarda büyüme hormonu idame tedavisinin güvenliliğine dair bilgi olmadığından, bu durumda tedaviye devamın faydaları potansiyel risklerine karşı değerlendirilmelidir.

Diğer veya benzer akut kritik hastalığı olan tüm hastalarda GENOTROPİN GOQUİCK tedavisinin potansiyel faydası, söz konusu potansiyel riske karşı değerlendirilmelidir.

Pankreatit

Seyrek görülmekle birlikte; somatropin ile tedavi edilen hastalarda, özellikle karın ağrısı gelişen çocuklarda pankreatit dikkate alınmalıdır.

Prader-Willi sendromu

Prader-Willi sendromlu hastalarda tedavi her zaman kalori kısıtı olan bir diyetle birlikte uygulanmalıdır.

Aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip olan Prader-Willi sendromlu pediyatrik hastalarda büyüme hormonu kullanımı ile ilişkili ölüm vakaları bildirilmiştir: şiddetli obezite (ağırlık/boy oranı %200'ü aşan hastalar), solunum bozukluğu veya uyku apnesi öyküsü veya tanımlanamayan solunum yolu enfeksiyonu. Bu faktörlerden bir veya daha fazlasını barındıran hastalar yüksek risk altında olabilir.

Prader-Willi sendromlu hastalarda somatropin tedavisine başlamadan önce, üst solunum yolu obstrüksiyonu, uyku apnesi veya solunum yolu enfeksiyonu belirtileri değerlendirilmelidir.

Üst solunum yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesi sırasında patolojik bulgulara rastlanması durumunda, büyüme hormonu tedavisine başlanmadan önce çocuğun solunum bozukluğunun tedavisi ve iyileştirilmesi için kulak burun boğaz (KBB) uzmanına sevk edilmelidir.

Büyüme hormonu tedavisine başlamadan önce uyku apnesi, polisomnografi veya gece oksimetrisi gibi yöntemlerle değerlendirilmeli ve eğer uyku apnesinden şüpheleniliyorsa izlenmelidir.

Somatropin ile tedavi sırasında hastalar üst solunum yolu obstrüksiyonu belirtileri gösterirse (horlamanın başlaması veya artması dahil) tedaviye ara verilmeli ve yeni bir KBB değerlendirmesi yapılmalıdır.

Eğer uyku apnesinden şüpheleniliyorsa, Prader-Willi sendromlu tüm hastalar izlenmelidir.

Hastalar mümkün olduğunca erken teşhis edilmesi ve agresif bir şekilde tedavi edilmesi gereken solunum yolu enfeksiyonu belirtileri açısından izlenmelidir.

Prader-Willi sendromlu tüm hastalar, ayrıca büyüme hormonu tedavisi öncesinde ve sırasında etkili kilo kontrolüne sahip olmalıdır.

Prader-Willi sendromlu hastalarda skolyoz yaygındır. Hızlı büyüme sırasında her çocukta skolyoz ilerleyebilir. Bunun için tedavi sırasında, skolyoz belirtileri izlenmelidir.

Yetişkinlerde ve Prader-Willi sendromlu hastalarda uzun süreli tedavi deneyimi sınırlıdır.

Gestasyonel yaşa göre küçük olanlar

SGA olarak doğan kısa boylu çocuklarda tedaviye başlamadan önce büyüme bozukluğuna neden olacak diğer tıbbi nedenler veya tedaviler ekarte edilmelidir.

SGA (gestasyonel yaşına göre küçük) olarak doğan çocuklar tedaviye başlamadan önce ve daha sonra yılda bir kez, açlık insülin ve kan glukozu düzeyleri ölçülmelidir. Diabetes mellitus riski yüksek olan hastalarda (örneğin ailede diyabet hikayesi, obezite, şiddetli insülin direnci, akantozis nigrikans öyküsü) oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. Aşık diyabet varsa, büyüme hormonu uygulanmamalıdır.

SGA (gestasyonel yaşına göre küçük) olarak doğan çocuklar tedaviye başlamadan önce ve daha sonra yılda iki kez, IGF-I değerleri ölçülmelidir. Eğer tekrarlanan ölçümlerde IGF-I seviyeleri ilgili yaş ve pubertal durum referanslarını +2 SD aşarsa doz ayarı için IGF-I/IGFBP-3 oranı hesaba katılmalıdır.

Püberte başlangıcına yakın SGA olarak doğan hastalarda tedaviye başlanmasına ilişkin deneyimler kısıtlıdır. Bu nedenle püberte başlangıcına yakın tedaviye başlanması önerilmemektedir. Silver-Russell sendromu olan hastalarda deneyimler kısıtlıdır.

SGA olarak doğan kısa boylu çocukların büyüme hormonu ile tedavi edilmesiyle elde edilen boy artışının bir kısmı, nihai boya ulaşmadan önce tedavinin kesilmesi halinde kaybedilebilir.

Kronik böbrek yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliğinde, tedavi başlangıcından önce böbrek fonksiyonu normalin %50'sinin altında olmalıdır. Büyüme bozukluğunu doğrulamak için, tedavinin başlangıcından

itibaren 1 yıl boyunca büyüme takip edilmelidir. Bu süre boyunca, böbrek yetmezliği için normal tedavi (asidoz, hiperparatiroidizm ve beslenme durumunun kontrolünü içeren) sağlanmış olmalı ve tedavi süresince devam ettirilmelidir. Böbrek transplantasyonu sırasında tedaviye devam edilmemelidir.

Bugüne kadar; GENOTROPİN GOQUİCK ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda son uzunluk verileri bulunmamaktadır.

Bu tıbbi ürün, doz başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermediği kabul edilir.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Glukokortikoidlerle eş zamanlı tedavi, somatropin içeren ürünlerin büyümeyi sağlayan etkilerini engeller. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliği olan hastalarda glukokortikoidin büyüme üzerindeki inhibitör etkilerini de göz önüne alarak replasman tedavi dozları dikkatli ayarlanmalıdır. Bu nedenle glukokortikoidlerle tedavi edilen hastaların gelişim durumu, glukokortikoid tedavisinin büyüme üzerindeki potansiyel etkisinin değerlendirilmesi için dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

Büyüme hormonu kortizonun kortizole dönüşmesini azaltır ve önceden farkedilmemiş santral hipoadrenalizmi ortaya çıkartabilir veya düşük glukokortikoid replasman dozlarını etkisiz hale getirebilir (bkz. bölüm 4.4).

Büyüme hormonu eksikliği olan yetişkinlerde yapılan bir etkileşim çalışmasında somatropin uygulamasının sitokrom P450 izoenzimleriyle metabolize olduğu bilinen bileşiklerin klirensini artırdığı belirtilmektedir. Sitokrom P450 3A4 ile metabolize edilen bileşiklerin (örn. seks steroidleri, kortikosteroidler, antikonvülsanlar ve siklosporin) klirensi özellikle artabilir ve bu bileşiklerin daha düşük plazma seviyelerine yol açabilir. Bu durumun klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Ayrıca diabetes mellitus ve tiroid bozukluğu konusunda bölüm 4.4'e bakınız.

Oral östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda, tedavi hedefine ulaşmak için daha yüksek dozda büyüme hormonu kullanımı gerekebilir (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir özel etkileşim çalışması yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda somatropin içeren ürünler önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar; gebelik, embriyofetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Maruziyet olan gebeliklere ilişkin klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle, gebelik sırasında somatropin içeren ürünler önerilmemektedir.

GENOTROPİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Emziren kadınlarda somatropin içeren ürünlerle ilgili klinik çalışmalar yapılmamıştır. Somatropinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak yeni doğanlarda intakt proteinin gastrointestinal kanaldan emilme olasılığı oldukça düşüktür. Bu yüzden emziren kadınlara somatropin içeren ürünler verilirken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Genel toksisite, lokal tolerans ve üreme toksisitesi ile ilgili çalışmalarda klinik olarak anlamlı etkiler gözlemlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GENOTROPİN GOQUICK' in araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Büyüme hormonu eksikliği olan hastalar, ekstraselüler hacmin azalması ile karakterizedir. Somatropin tedavisine başlandığında bu sorun hızla düzelir. Yetişkin hastalarda periferik ödem, yüz ödemi, kas-iskelet sertliği, artralji, miyalji ve parestezi gibi sıvı retansiyonuna bağlı advers etkiler yaygındır. Genelde bu advers etkiler hafif ila orta şiddette olup tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar ve kendiliğinden veya dozun azaltılmasıyla hafifler.

Bu advers etkilerin insidansı uygulanan doz ve hastanın yaşı ile ilişkilidir ve muhtemelen, hastanın büyüme hormonu eksikliği başladığındaki yaşı ile ters olarak ilişkilidir. Bu advers etkiler çocuklarda yaygın değildir.

GENOTROPİN GOQUICK, hastaların yaklaşık %1'inde antikor oluşumuna neden olabilmektedir. Bu antikorların bağlanma kapasiteleri düşüktür ve antikorların oluşumu ile klinik değişimler ilişkilendirilmemiştir (bkz. bölüm 4.4).

GENOTROPİN GOQUICK tedavisi sırasında çocuk ve erişkinlerde aşağıdaki istenmeyen etkiler belirtilen sıklıklarla gözlenmiş ve bildirilmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/100$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$), çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle temin edilemiyor).

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)

Yaygın olmayan :Lösemi† (çocuklarda)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor :Tip 2 diabetes mellitus (diyabet) (çocuk ve erişkinlerde)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın :Parestezi* (erişkinlerde), karpal tünel sendromu (erişkinlerde)
Yaygın olmayan :Benign intrakraniyal hipertansiyon (çocuklarda), parestezi* (çocuklarda)
Bilinmiyor :Benign intrakraniyal hipertansiyon (erişkinlerde), baş ağrısı (erişkinlerde ve çocuklarda)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan :Döküntü**, kaşıntı**, ürtiker** (çocuklarda)
Bilinmiyor :Döküntü**, kaşıntı**, ürtiker** (erişkinlerde)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın :Artralji* (erişkinlerde)
Yaygın :Miyalji* (erişkinlerde), kas-iskelet sertliği* (erişkinlerde), artralji* (çocuklarda)
Yaygın olmayan :Miyalji* (çocuklarda)
Bilinmiyor :Kas-iskelet sertliği* (çocuklarda)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan :Jinekomasti (erişkinlerde ve çocuklarda)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın :Periferik ödem* (erişkinlerde)
Yaygın :Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları\$ (çocuklarda)
Yaygın olmayan :Periferik ödem* (çocuklarda)
Bilinmiyor :Yüz ödemi* (erişkinlerde ve çocuklarda), enjeksiyon bölgesi reaksiyonları\$ (erişkinlerde)

Araştırmalar

Bilinmiyor :Düşük kan kortizol seviyeleri† (erişkinlerde ve çocuklarda)

* Genel olarak bu yan etkiler hafif veya orta şiddettedir, tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar ve kendiliğinden veya doz azaltılması ile hafifler. Bu yan etkilerin insidansı; uygulanan doz ve hastaların yaşı ile ilişkili ve büyüme hormonu eksikliğinin başlangıcında hastaların yaşı ile ters olarak ilişkili olabilir.

**Pazarlama sonrası belirlenen ilaç yan etkileri

\$ Çocuklarda geçici enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir.

‡ Klinik önemi bilinmemektedir.

† Somatropin ile tedavi edilen, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda rapor edilmiştir ancak; insidansı büyüme hormonu eksikliği olmayan çocuklardakine benzer bulunmuştur.

Azalmış serum kortizol seviyeleri

Somatropinin muhtemelen taşıyıcı proteinleri etkileyerek veya hepatik klirens artışıyla serum kortizol düzeylerini azalttığı rapor edilmiştir. Bu bulguların klinik önemi sınırlıdır. Bununla beraber, GENOTROPİN GOQUICK tedavisine başlamadan önce kortikosteroid replasman tedavisi optimize edilmelidir.

Prader-Willi sendromu

Pazarlama sonrası deneyimde nedensel bir ilişki gösterilmemesine rağmen somatropin ile tedavi edilen Prader-Willi sendromundan etkilenen hastalarda nadir ani ölüm vakaları bildirilmiştir.

Lösemi

Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda lösemi vakaları rapor edilmiştir; bunların bazıları somatropin ile tedavi edilen ve pazarlama sonrası deneyime dahil edilen hastalardır. Ancak, beyin veya kafa bölgesine radyasyon uygulaması gibi predispozan faktörleri olmadığında artmış lösemi riskine dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Femur başı epifiz kayması ve Legg-Calve-Perthes hastalığı

Femur başı epifiz kayması ve Legg-Calve-Perthes hastalığı büyüme hormonu ile tedavi edilen çocuklarda rapor edilmiştir. Femur başı epifiz kayması endokrin bozuklukları durumunda daha sık oluşur ve Legg-Calve-Perthes hastalığı kısa ekstremiteler durumunda daha sık görülür. Fakat bu iki patolojinin somatropin ile tedavi sırasında daha sık olup olmadığı bilinmemektedir. Kalça veya dizinde bir rahatsızlık veya ağrı olan bir çocukta bunların tanısı dikkate alınmalıdır.

Diğer yan etkiler

İnsülin duyarlılığının düşmesine bağlı olası hiperglisemi, düşük serbest tiroksin seviyesi ve benign intrakraniyal hipertansiyon gibi diğer yan etkiler somatropin sınıf etkisi olarak değerlendirilebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Akut doz aşımı başlangıçta hipoglisemi ve takiben hiperglisemiye neden olabilir.

Uzun süreli doz aşımı fazla miktardaki insan büyüme hormonunun bilinen etkilerine benzer belirti ve bulgulara neden olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hipofiz ön lob hormonları ve analogları,
Somatropin ve somatropin agonistleri.

ATC kodu: H01AC01

Somatropin lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması açısından önemli, potent bir metabolik hormondur. Somatropin yeterli endojen büyüme hormonu olmayan çocuklarda uzunlamasına büyümeyi ve büyüme hızındaki artışı uyarır. Yetişkinlerde ve çocuklarda somatropin nitrojen

tutulmasını artırarak ve iskelet kasının büyümesini uyararak ve vücut yağını mobilize ederek normal vücut kompozisyonunu korur. Visseral adipoz doku somatropine özellikle duyarlıdır. Lipolizin artmasına ek olarak somatropin trigliseritlerin vücut yağı depolarına alımını azaltır. Somatropin IGF-I ve IGFBP-3'ün (İnsülin benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein 3) serum konsantrasyonlarını yükseltir. Ayrıca aşağıdaki etkiler görülür:

- Lipid metabolizması: Somatropin, hepatik LDL kolesterol reseptörlerini indükler ve serum lipit ve lipoproteinlerinin profilini etkiler. Genel olarak, büyüme hormonu yetersizliği olan hastalarda somatropin uygulaması serum LDL ve apolipoprotein B'yi azaltır. Serum total kolesterol düzeyinde azalma görülebilir.
- Karbonhidrat metabolizması: Somatropin insülini artırır ancak açlık kan şekeri genellikle değişmez. Hipofiz bezi yetersizliği olan çocuklarda açlık kan şekerinin düşüşü görülebilir ve bu durum somatropin tedavisi ile düzelir.
- Su ve mineral metabolizması: Büyüme hormonu eksikliğinde plazma ve ekstraselüler hacim azalır. Somatropin tedavisi ile her ikisi de hızla artar. Somatropin; sodyum, potasyum ve fosfor retansiyonunu indükler.
- Kemik metabolizması: Somatropin iskelet kemiği döngüsünü (turnover) uyarır. Osteopeni tespit edilmiş büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda uzun süreli somatropin uygulanması kemiğin mineral içeriğinin ve ağırlık alanlarının dansitesinin artmasına neden olur.
- Fiziksel kapasite: Kas gücü ve fizik egzersiz kapasitesi uzun dönemli somatropin tedavisi ile iyileşir. Somatropin aynı zamanda kardiyak outputu artırır, ancak bu mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Periferik vasküler rezistansın düşüşünün bu etkiye bir katkısı olabilir.

Klinik çalışmalarda SGA olarak doğan kısa boylu çocuklarda son nihai uzunluğa dek günde 0,033 ve 0,067 mg/kg vücut ağırlığı dozları kullanılmıştır. Sürekli tedavi edilen ve nihai boya erişen (yaklaşan) 56 hastada tedavinin başından itibaren ortalama boy değişimi +1,90 SDS (0,033 mg/kg vücut ağırlığı/gün) ve +2,19 SDS (0,067 mg/kg vücut ağırlığı/gün) olarak bulunmuştur. Tedavi edilmemiş SGA olarak doğan kısa boylu çocuklardan elde edilen literatür verilerine göre kendiliğinden yaşıtlara yetiştirme durumu yoksa geç büyüme oranı 0,5 SDS'dir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Subkutan uygulamadan sonra somatropin biyoyararlanımı hem sağlıklı kişilerde hem de büyüme hormonu eksikliği olan kişilerde yaklaşık %80' dir. 0,035 mg/kg'lık bir subkutan somatropin dozu plazma C_{maks} ve t_{maks} düzeylerinin sırasıyla 13-35 ng/mL ve 3-6 saat olmasını sağlar.

Dağılım:

Büyüme hormonu eksikliği olan kişilerde GENOTROPİN GOQUICK uygulamasını takiben ortalama dağılım hacminin 1,3 ($\pm 0,8$) L olması beklenmektedir.

Biyotransformasyon:

GENOTROPİN GOQUICK'in metabolik akıbeti hem karaciğer hem de böbreklerdeki klasik protein katabolizmasını içerir. Renal hücrelerde, yıkım ürünlerinin en azından bir kısmı sistemik dolaşıma geri döndürülür.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulamadan sonra somatropinin ortalama terminal yarı ömrü büyüme hormonu eksikliği olan erişkinlerde 0,4 saat civarındadır. Ancak subkutan uygulamadan sonra 2-3 saatlik yarı ömre ulaşılır. Gözlenen fark subkutan uygulamayı takiben muhtemelen enjeksiyon bölgesinden yavaş emiliminden dolayıdır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Somatropinin subkutan uygulamayı takiben mutlak biyoyararlanımının erkeklerde ve kadınlarda benzer olduğu görülmektedir.

Geriatrik ve pediyatrik popülasyonlarda, farklı ırklarda ve böbrek, karaciğer veya kardiyak yetmezliği olan hastalarda somatropinin farmakokinetiği hakkında bilgi bulunmamaktadır veya yetersizdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Genel toksisite, lokal tolerans ve üreme toksisitesi ile ilgili çalışmalarda klinik olarak anlamlı etkilere sahip etkilerle karşılaşılmamıştır.

Gen mutasyonları ve kromozom aberasyonlarının indüksiyonu ile ilgili *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite çalışmaları negatiftir.

Lenfositlerle ilgili *in vitro* bir çalışmada somatropin ile uzun vadeli tedavi alan bir hastada radyomimetik ilaç bleomisin ilavesinin ardından artmış kromozom fragilitesi gözlenmiştir. Bu çalışmanın klinik anlamı bilinmemektedir.

Başka bir çalışmada, uzun vadeli somatropin tedavisi alan hastaların hiçbirinin lenfositlerinde kromozomal anomali artışı saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz (ön kompartıman):

Glisin (E640)

Mannitol (E421)

Sodyum dihidrojen fosfat susuz (E339) (monohidrat tozu kullanılır)

Disodyum fosfat susuz (E339) (dodekahidrat tuzu kullanılır)

Çözücü (arka kompartıman):

Metakrezol

Mannitol (E421)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

25°C'nin altında oda sıcaklığında 1 ay, (2°C – 8°C)'de buzdolabında 36 ay

Sulandırıldıktan sonra (2°C – 8°C) 'de buzdolabında 28 gün.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Sulandırılmadan önce:

Buzdolabında (2°C-8°C'de) saklayınız veya 25°C'nin altında en fazla 1 ay boyunca saklayınız. İki kompartımanlı kartuşu/önceden doldurulmuş kalemi ışıktan korumak için dış kutusunda saklayınız.

Sulandırıldıktan sonra:

Buzdolabında (2°C-8°C'de) saklayınız. Dondurmayınız. İki kompartımanlı kartuşu/önceden doldurulmuş kalemi ışıktan korumak için dış kutusunda saklayınız. Sulandırılmış tıbbi ürünün saklama koşulları için bölüm 6.3' e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

16 IU (5,3 mg) GOQUİCK enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü içeren 1 adet kullanıma hazır kalem

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

Tozu sadece verilen çözücü ile sulandırınız.

Çözelti; iki kompartmanlı kartuşta çözücünün tozla karışması için GOQUİCK parçalarının birlikte çevrilmesi ile hazırlanır. Kalemi yavaş bir şekilde öne arkaya eğerek içinde yer alan tozun yavaş yavaş çözünmesini sağlayınız. Hızlı şekilde çalkalamayınız; bu durum etkin maddenin denatürasyonuna neden olabilir. Sulandırılmış çözelti renksizdir veya biraz opelastır. Enjeksiyon için sulandırılmış çözelti kullanımdan önce kontrol edilmeli ve sadece içinde zerrecikler olmayan berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Sulandırılmış GENOTROPİN GOQUİCK' in hazırlanması ve uygulanmasına ilişkin kapsamlı bilgi; kullanma talimatı, bölüm 3 ve kullanım kılavuzunda bulunmaktadır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

103/41

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSATIN YENİLENME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.12.1997
Ruhsat yenileme tarihi: 02.08.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ