

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SAİZEN 12 mg/1,5 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kartuş
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kartuş 1,5 mL çözültide 12 mg somatropin* içerir. Enjeksiyonluk çözelti mL başına 8 mg somatropin içerir.

*rekombinant DNA teknolojisi ile memeli hücrelerinde üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:

pH ayarlaması için 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

pH'ı 5,6-6,6 ve osmolalitesi 250-450 mOsm/kg olan berrak ila hafif opak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SAİZEN aşağıdaki tedaviler için endikedir;

Çocuklarda ve ergenlerde:

- Çocuklarda endojen büyüme hormonu salgısının olmaması veya azlığı ile meydana gelen büyüme geriliği.
- Kromozom analizleri ile teyid edilmiş, gonadal disgenезili kızlarda büyüme geriliği (Turner sendromu).
- Kronik böbrek yetmezliğinden ötürü prepubertal çocuklarda büyüme geriliği (CRF).
- Doğum ağırlığı ve/veya boyu -2 SD altında olan, gestasyonel yaşa göre küçük doğmuş (SGA) ve 4 yaş ya da üzeri itibariyle büyümeyi yakalayamamış (son yıl içinde HV SDS < 0) kısa çocuklarda büyüme bozukluğu (mevcut boy SDS $< -2,5$ ve ayarlanmış parental boy SDS < -1).

Yetişkinlerde:

- Yetişkinlerde, büyüme hormonu eksikliğini ölçen tek dinamik test ile teşhis edilen belirgin büyüme hormonu eksikliğinin replasman tedavisi. Hastalar aşağıdaki kriterlere uymalıdır:
 - Çocuklukta başlayan:
Çocukluk esnasında büyüme hormonu eksikliği teşhis edilmiş hastalar, tekrar test edilmelidir ve SAİZEN ile replasman tedavisine başlamadan önce büyüme hormonu eksiklikleri teyid edilmelidir.
 - Yetişkinlerde başlayan:
İzole GH yetmezliğinde, 2 dinamik test ile, ve hipofiz veya hipotalamus hastalığına bağlı durumlarda diğer hipofiz ön lob hormonlarından en az birinin (prolaktin hariç) eksikliği durumunda ise 1 dinamik test ile yetmezliğin kanıtlanması halinde eksikliği yerine koymak amacıyla kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

SAİZEN çoklu doz kullanımı için tasarlanmıştır.

Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi:

SAİZEN dozu, vücut yüzey alanı ya da vücut ağırlığı temel alınarak her hasta için bireysel olmalıdır.

SAİZEN'in aşağıdaki dozlarda gece uyumadan önce uygulanması tavsiye edilmektedir:

Çocuklarda ve ergenlerde:

- Endojen büyüme hormonu salgısının yetersiz olduğu büyüme geriliği gösteren hastalarda: Subkutan uygulama ile günde 0,7-1,0 mg/m² vücut yüzey alanı ya da günde 0,025-0,035 mg/kg vücut ağırlığı.
- Gonadal disgeneziden ötürü büyüme geriliği gösteren kızlarda (Turner sendromu): Subkutan uygulama ile günde 1,4 mg/m² vücut yüzey alanı ya da günde 0,045-0,050 mg/kg vücut ağırlığı. Turner sendromlu hastalarda non-androjenik anabolik steroidlerle birlikte tedavi büyümeye cevabı artırabilir.
- Kronik böbrek yetmezliğinden ötürü büyüme geriliği gösteren prepubertal çocuklarda (CRF): Subkutan uygulama ile günde 1,4 mg/m² vücut yüzey alanı ya da günde 0,045-0,050 mg/kg vücut ağırlığı.
- Gestasyonel yaşa göre küçük doğmuş kısa çocuklarda büyüme geriliği (SGA): Tavsiye edilen günlük doz, subkutan uygulama yoluyla 0,035 mg/kg vücut ağırlığı (ya da 1 mg/m²/gün)'dir.

Uygun yetişkin boya ulaşınca ya da epifizler kapanınca tedavi kesilmelidir.

SGA ile doğan kısa çocuklardaki büyüme bozukluğunda, erişkin boya ulaşıncaya kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Eğer boy uzama hızı SDS'si +1'in altında ise, bir yıl sonunda tedavi sonlandırılmalıdır. Erişkin boya ulaşıldığında (boy uzama hızı <2 cm/yıl olarak tanımlanmıştır) ve teyit gerekiyorsa epifizyal büyüme plaklarının kapanmasına uygun olarak kemik yaşı >14 (kızlarda) veya >16 (erkeklerde) olduğunda, tedavi sonlandırılmalıdır.

Yetişkinlerde:

- Büyüme hormonu eksikliğinde; Somatropin tedavisi başlangıcında, günlük subkutan enjeksiyon olarak 0,15-0,3 mg gibi düşük dozlar önerilir. Doz, İnsulin-benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF-1) değerleri ile kontrollü şekilde ayarlanmalıdır. Önerilen en fazla büyüme hormonu dozu nadiren 1,0 mg/gün değerini aşar. Genellikle en düşük etkili doz uygulanmalıdır. Zaman içerisinde IGF-1 duyarlılığında artış gösteren erkeklere kıyasla kadın hastalarda daha yüksek dozlar gerekebilir. Bu, erkekler fazla tedavi almış olurken, özellikle oral östrojen tedavisindeki kadımların eksik tedavi alma riskinin bulunduğu anlamına gelir. Yaşlılarda veya kilolu hastalarda, daha düşük dozlar gerekli olabilir.

Uygulama şekli

SAİZEN enjeksiyonluk çözeltinin uygulanması için kullanma talimatında ve seçilen enjektör (iğnesiz cool.click oto enjektörler, easypod oto enjektör veya aluetta kalem enjektör) ile birlikte verilen kullanma kılavuzundaki talimatlar takip edilmelidir.

Hedeflenen easypod kullanıcıları ağırlıklı olarak 7 yaşından büyük çocuklar ve erişkinlerdir. Bu cihazların çocuklar tarafından kullanımı daima yetişkin gözetiminde yapılmalıdır.

Kullanma talimatları için lütfen bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Halihazırda mevcut veriler 5.2 bölümünde tanımlanmıştır, ancak pozoloji üzerine herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

SAİZEN, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda endikedir.

Geriyatrik popülasyon:

60 yaş üstü hastalarda ve uzun süreli kullanımlarla ilgili sınırlı deneyim bulunmaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

SAİZEN içeriğindeki etkin maddeye ya da yardımcı maddelerden birine karşı aşırı hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir.

Somatropin, epifizleri kapanmış çocuklarda büyüme artırmak için kullanılmamalıdır.

Somatropin, herhangi bir aktif malign tümör bulgusu varlığında kontrendikedir. Tedaviye başlamadan önce, aktif intrakranial tümörler inaktif olmalı ve antitümör tedavi tamamlanmalıdır. Tümör büyümesine dair bir bulgu varlığında tedavi kesilmelidir.

Proliferatif veya preproliferatif diyabetik retinopati durumunda Somatropin kullanılmamalıdır.

Açık kalp ameliyatı, karın ameliyatı, çoklu kaza travması, akut solunum yetmezliği, ya da benzer durumlarla ilişkili akut hastalığı olan bireylerde somatropin kullanılmamalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda, böbrek nakli durumunda somatropin tedavisi kesilmelidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Büyüme hormonu eksikliği olan hastaların teşhis ve tedavisinde deneyimli bir hekimin düzenli gözetimi altında tedavi takip edilmelidir.

Önerilen günlük maksimum doz aşılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Neoplazi

Büyüme hormonu ile tedavi alan remisyondaki intra ya da ekstrakranial neoplazili hastalar hekim tarafından dikkatle ve düzenli aralıklarda kontrol edilmelidir.

İntrakranial tümöre bağlı sekonder büyüme hormonu eksikliği olan hastalar, altta yatan hastalığın herhangi bir ilerleme ya da yinleme durumu için sık sık muayene edilmelidir.

Çocuklukta kanser atlatan ve sonrasında büyüme hormonu tedavisi alan hastalarda ikincil neoplazm (tümör) riskinin arttığı bildirilmiştir. İlk neoplazmları için kafa bölgesine radyoterapi uygulanarak tedavi edilen hastalarda, özellikle meninjiyomlar olmak üzere intrakranial tümörler, ikincil neoplazmlar içinde en yaygın olanıdır.

Prader-Willi sendromu

SAİZEN, beraberinde büyüme hormonu eksikliği teşhisi konulmadığı sürece, büyüme geriliği olan, genetik olarak Prader-Willi sendromu olduğu doğrulanmış pediatrik hastaların uzun dönem tedavisi için endike değildir. Ciddi obezite, üst solunum yolu tıkanıklığı öyküsü, uyku apnesi veya tanımlanmamış solunum yolu enfeksiyonu gibi risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip olan Prader-Willi sendromlu çocuklarda büyüme hormonu tedavisi sonrasında uyku apnesi ve ani ölüm rapor edilmiştir.

Lösemi

Büyüme hormonu ile tedavi edilmiş veya edilmemiş büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda kısıtlı sayıda lösemi vakaları rapor edilmiştir. Bununla beraber, predispoze faktörlerin yokluğunda büyüme hormonu kullananlarda lösemi insidansının arttığına dair bir bulgu yoktur.

İnsülin duyarlılığı

Somatropin, insülin duyarlılığını azaltabileceğinden dolayı, hastalar glukoz intoleransı yönünden gözlenmelidir. Diabetes mellitusu olan hastalarda, somatropin içeren tedaviye başlanması sonrasında insülin dozunu ayarlamak gerekebilir. Diabetes mellitusu ve glukoz intoleransı olan hastaların somatropin tedavisi süresince yakın takip edilmeleri gerekir.

Retinopati

İlerlemeyen retinopati olgularında somatropin replasman tedavisi kesilmemelidir.

Tiroid fonksiyonu

Somatropin tedavisi, T4'den T3'e dönüşümü artırır ve başlangıç aşamasındaki hipotiroidizmin fark edilmesini önleyebilir. Bu yüzden somatropin ile tedaviye başladıktan sonra ve doz ayarı sonrası tüm hastalara tiroid fonksiyon testi yapılması tavsiye edilir. Hipopitüitarizm hastalarında somatropin tedavisine başlandığında, standart yerine koyma tedavisi yakından takip edilmelidir.

Benign intrakranial hipertansiyon

Şiddetli ya da tekrarlayan baş ağrısı, görsel problemler, bulantı ve/veya kusma durumlarında, papilödem için funduskopi önerilir. Papilödem varsa, iyi huylu intrakranial basınç artışı (psödötümör serebri) tanısı düşünülmeli ve uygunsa SAİZEN tedavisi kesilmelidir. Halen intrakranial hipertansiyonlu hastalarda klinik kararı vermede rehberlik edecek yeterli kanıt yoktur. Büyüme hormonu tedavisine tekrar başlanırsa, intrakranial hipertansiyon semptomları için dikkatli gözlem gerekir ve intrakranial hipertansiyon tekrarlırsa tedavi kesilmelidir.

Pankreatit

Nadir görülmesine rağmen, özellikle karın ağrısı gelişen çocuklarda olmak üzere somatropin ile tedavi edilen hastalarda pankreatit düşünülmelidir.

Skolyoz

Skolyozun somatropin ile tedavi edilen bazı hasta gruplarında (örneğin Turner sendromu) daha sık olduğu bilinmektedir. Ayrıca, herhangi bir çocukta hızlı büyüme skolyozun ilerlemesine neden olabilir. Somatropinin skolyozun insidansını veya şiddetini arttırdığı gösterilmemiştir. Tedavi sırasında skolyoz belirtileri izlenmelidir.

Antikorlar

Tüm somatropin içeren preparatlarda olduğu üzere, bazı hastalarda somatropin'e karşı antikorlar oluşabilir. Bu antikorların bağlanma kapasitesi düşük olup büyüme hızına etkileri yoktur. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda somatropin'e karşı antikor üretimi test

edilmelidir.

Femur başı epifizlerinde kayma

Femur başı epifizlerinde kayma, genellikle büyüme hormonu eksikliği ve hipotiroidizm gibi endokrin bozuklukları ve büyüme sıçramaları ile ilişkilidir. Büyüme hormonu ile tedavi edilen çocuklarda, femur başı epifizlerinde kayma ya alta yatan endokrin bozukluktan ya da tedavi ile meydana gelen artmış büyüme hızından ötürüdür. Büyüme sıçramaları, prepubertal büyüme sıçraması esnasında özellikle gerilim altında olan kalça eklemi gibi, eklemle ilgili problem riskini artırabilir. SAİZEN ile tedavi edilen hastalarda diz ağrısı ya da kalça şikayetleri ya da topallama gelişmesine karşı hekimler ve hasta yakınları dikkatli olmalıdır.

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı büyüme geriliği

Kronik böbrek yetmezliğinden ötürü büyüme geriliği olan hastalar, renal osteodistrofi ilerleme bulgusu için periyodik olarak kontrol edilmelidir. Femur başı epifiz kayması ya da femur başının avasküler nekrozları, ilerlemiş renal osteodistrofisi olan çocuklarda görülebilir ve bu problemlerin büyüme hormonu tedavisinden etkilendiği kesin değildir. Tedavi başlamadan önce kalçanın röntgeni alınmalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda, tedaviye başlamadan önce böbrek fonksiyonu normalin %50 altına kadar düşmüş olmalıdır. Büyüme bozukluğunu doğrulamak için, tedaviye başlamadan önce 1 yıl büyüme takip edilmelidir. Böbrek yetmezliği için konservatif tedavi (tedavi başlamadan önce 1 yıl süreyle asidoz, hiperparatiroidizm ve beslenme kontrolünü içerir) saptanmalı ve büyüme hormonu tedavisi esnasında sürdürülmelidir. Tedavi böbrek nakli esnasında kesilmelidir.

Gestasyonel yaşa göre küçük doğan çocuklar

SGA ile doğan kısa çocuklarda, tedaviye başlamadan önce, büyüme bozukluğunu açıklayabilecek diğer medikal sebeplerin ve tedavilerin ekarte edilmesi gerekmektedir.

SGA hastalarında, tedaviye başlamadan önce, açlık kan şekeri ve insülin ölçümlerinin yapılması ve sonrasında yılda bir kez tekrarlanması tavsiye edilmektedir. Diabetes Mellitus için artmış riske sahip hastalarda (örn. ailede diyabet öyküsü, şişmanlık, artmış vücut kitle indeksi, şiddetli insülin direnci, acanthosis nigricans) oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılmalıdır. Diyabet varlığı kesin ise, büyüme hormonu uygulanmamalıdır.

SGA hastalarında, tedaviye başlamadan önce, IGF-I seviyesi ölçümünün yapılması ve sonrasında yılda iki sefer tekrarlanması tavsiye edilmektedir. Tekrarlanan ölçümlerde IGF-I seviyeleri, yaş ve pubertal durumuna uygun referanslarla karşılaştırıldığında +2 SD aşarsa, doz ayarlaması için IGF-I / IGFBP-3 oranı değerlendirmeye alınabilir.

SGA hastalarında, ergenlik başlangıcında tedaviye başlanması konusundaki deneyim sınırlıdır. Bu nedenle puberte dönemine yakın hastalarda tedaviye başlanması önerilmemektedir. Silver-Russell sendromuna sahip SGA hastalarındaki deneyimler sınırlıdır.

SGA ile doğan kısa çocuklarda, eğer erişkin boyuna erişilmeden tedavi sonlandırılırsa, Somatotropin tedavisi ile boy uzamasında elde edilen büyüme hızının bir kısmı kaybedilebilir.

Sıvı retansiyonu

Yetişkinlerde büyüme hormonu replasman tedavisi esnasında sıvı retansiyonu beklenir.

Devamlı ödem ya da şiddetli paraestezi durumunda karpal tünel sendromu gelişmesini önlemek için dozaj azaltılmalıdır.

Akut kritik hastalık

Akut kritik hastalık gelişen tüm hastalarda, büyüme hormonu ile tedavinin olası yararları; olabilecek potansiyel riskler düşünülerek değerlendirilmelidir.

Glukokortikoidlerle etkileşim

Büyüme hormonu replasmanının başlatılması inaktif kortizonun kortizole dönüştürülmesini sağlayan bir enzim olan 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz, tip 1 (11 β -HSD1) aktivitesini azaltarak bazı hastalarda ikincil adrenal yetmezliği ortaya çıkarabilir ve glukokortikoid replasmanı gerekebilir. Glukokortikoid replasman tedavisi alan hastalarda somatotropinin başlatılması kortizol eksikliğinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Glukokortikoid dozunun ayarlanması gerekebilir (bakınız bölüm 4.5).

Oral östrojen tedavisi ile kullanım

Somatropin alan bir kadın oral östrojen tedavisine başlarsa, serum IGF-1 seviyelerini normal yaşa uygun aralıkta tutmak için somatotropinin dozunun artırılması gerekebilir. Tersine, somatotropin kullanmakta olan bir kadın oral östrojen tedavisini bırakırsa, büyüme hormonu fazlalığı ve / veya yan etkilerin artmasından kaçınmak için somatotropin dozunun azaltılması gerekebilir (bakınız bölüm 4.5).

Genel

Lipoatrofiyi önlemek için enjeksiyon farklı yerlere yapılmalıdır.

Yetişkinlerde büyüme hormonu eksikliği ömür boyu süren ve tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Ancak 60 yaş üstü hastalarda ve uzun süreli kullanımlarla ilgili sınırlı deneyim bulunmaktadır.

SAİZEN her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında "sodyum içermez".

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

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Eşzamanlı olarak glukokortikoid kullanılması, somatotropinin büyüme artırıcı etkisini engeller. ACTH eksikliği olan hastalarda büyüme hormonu tedavilerinin engellenmemesi için glukokortikoid tedavileri çok dikkatli ayarlanmalıdır.

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

Oral östrojen replasmanı alan kadınlarda, tedavi hedefine ulaşmak için daha yüksek dozda bir büyüme hormonu gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Büyüme hormonu eksikliği olan erişkin hastalarda yapılan bir çalışma, büyüme hormonu uygulamasının sitokrom p450 enzim sistemi ile metabolize edilen ilaçların klirensini artırabileceğini göstermektedir. Özellikle, CYP P450 3A4 hepatik enzimler ile metabolize olduğu bilinen ilaçlarla (ör. seks steroidleri, kortikosteroidler, antikonvülsanlar ve siklosporin) somatotropin ile eşzamanlı kullanıldığı zaman, bu ilaçların klirensi artarak plazma seviyelerinde düşmeye sebep olabilir. Bu gözlemin klinik anlamı bilinmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelikte kullanım kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Somatropin içeren ürünler kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelerde yapılmış klinik veri mevcut değildir. Hayvanlarda somatropin içeren ürünlerle ilgili yürütülen reproduktif çalışmalarda embriyo veya fetüs için advers reaksiyonların arttığına dair bir bulgu bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, embriyonal/fetal gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Bununla birlikte somatropin içeren ilaçlar gebelikte ve kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmez.

Laktasyon dönemi

Somatropinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Somatropinin süt ile atılımı emziren kadınlarda araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da SAİZEN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve SAİZEN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Klinik dışı toksisite çalışmaları, rekombinant insan büyüme hormonunun erkek ve kadın fertilitésini üzerinde advers etkileri indüklediğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Somatropin içeren ilaçların hastanın araç ya da makine kullanma kabiliyeti üzerine etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Hastaların %10'a kadarı enjeksiyon yerinde kızarıklık ve kaşıntı yaşayabilir.

Yetişkinlerde büyüme hormonu replasman tedavisi esnasında sıvı retansiyonu beklenir. Ödem, eklem şişmesi, artralji, miyalji ve paraesteziler sıvı retansiyonunun klinik manifestasyonları olabilir. Yine de bu semptomlar genellikle geçicidir ve doza bağlıdır.

Çocukluk döneminde büyüme hormonu eksikliği tanısı konmuş yetişkin hastalarda ortaya çıkan yan etkiler, hastalığın yetişkin dönemde ortaya çıktığı hastalara göre daha azdır.

Hastaların küçük bir yüzdesinde somatropin'e karşı antikorlar oluşabilir; bugüne kadar antikorların düşük bağlanma kapasitesine sahip olduğu görülmüş ve bu antikorlar ile, gen

delesyonu olan hastalar dışında, büyümede yavaşlama ilişkilendirilmemiştir. Büyüme hormonu gen kompleksinin delesyonuna bağlı boy kısalığı gibi nadir görülen durumlarda, büyüme hormonu ile tedavi büyüme gerileten antikorları indükleyebilir.

Büyüme hormonu ile tedavi edilmiş veya edilmemiş büyüme hormonu eksik çocuklarda bazı lösemi vakaları rapor edilmiştir. Bununla beraber, predispoze faktörlerin yokluğunda büyüme hormonu kullananlarda lösemi insidansı arttığına dair bir bulgu yoktur.

İstenmeyen etkiler, ciddiyetleri açısından azalan sıra içinde yer almaktadır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Lokal veya yaygın aşırı duyarlılık reaksiyonları

Endokrin hastalıkları

Çok seyrek: Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Yetişkinlerde: Sıvı tutulması: periferal ödem, sertlik, artralji, myalji, paraestezi

Yaygın olmayan: Çocuklarda: Sıvı tutulması: periferal ödem, sertlik, artralji, myalji, paraestezi

Bilinmiyor: İnsülin rezistansı, hiperinsülinizm ve nadiren hiperglisemi ile sonuçlanabilir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı (izole), karpal tünel sendromu (yetişkinlerde)

Yaygın olmayan: İdiopatik intrakranial hipertansiyon (benign intrakranial hipertansiyon), karpal tünel sendromu (çocuklarda)

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Pankreatit

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Femur başı epifiz kayması, ya da femur başının avasküler nekrozları

Üreme sistemi ve meme ile ilgili hastalıklar

Yaygın olmayan: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonları, Lokalize lipoatrofi (enjeksiyon yeri değiştirilerek önlenbilir)

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 Farmakovijans Merkezi (TÜFAM)'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

Önerilen dozları aşmak yan etkilere sebep olabilir. Doz aşımı hipoglisemi ve sonrasında hiperglisemiye yol açabilir. Bundan başka, somatropin doz aşımı sıvı retansiyonuna sebep olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anterior pituitar lob hormonları ve analogları

ATC kodu: H01AC01

SAİZEN, memeli hücrelerinden genetik mühendisliğiyle üretilmiş rekombinant insan büyüme hormonu içerir.

Biyoaktivitesi, izomerik yapısı, moleküler ağırlığı, izoelektrik noktası ve peptid haritasının yansınra aminoasit dizilimi ve niteliği açısından da 191 aminoasitlik peptid yapısı ile insan hipofiz büyüme hormonuna eşdeğer bir yapı gösterir.

Büyüme hormonu, hipofiz büyüme hormonu geni eklenerek modifiye edilmiş murin hücre serilerinde sentezlenir.

SAİZEN sadece büyüme üzerine değil, ayrıca vücut bileşim ve metabolizması üzerine de etkisi olan anabolik ve antikatabolik bir ajandır. Miyositler, hepatositler, adipositler, lenfositler ve hematopoetik hücreleri de içeren değişik hücre tipleri üzerinde özel reseptörlerle etkileşir. Etkilerin bir kısmı somatomedinler olarak bilinen bir diğer hormon sınıfı aracılığı ile olur (IGF-1 ve IGF-2).

SAİZEN uygulaması, doza bağlı olarak, IGF-1, IGFBP-3, esterlenmemiş yağ asitleri ve gliserol değerlerinde yükselmeye yol açarken; kan üresinde düşmeye ve idrarla nitrojen, sodyum ve potasyum atımında azalmaya neden olur. Büyüme hormonu seviyelerindeki artışın süresi, etkinin büyüklüğünü belirlemede rol oynayabilir. Yüksek dozlarda SAİZEN'in etkilerinde rölatif bir satürasyon oluşması olasıdır. Ancak bu durum, yalnızca yüksek dozlar sonrası (20 mg) belirgin olarak artan glisemi ve üriner C-peptid atımı açısından geçerli değildir.

Düşük Doğum Ağırlığı (SGA) ile doğan puberte öncesi kısa çocuklarda, 0,067 mg/kg/gün doz uygulaması ile yapılan ve 3 yıllık tedaviyi içeren randomize bir klinik çalışmada, ortalama +1,8 boy-SDS elde edilmiştir. 3 yıl sonrasında tedavi almayan çocuklarda, tedavinin faydalarının bir kısmı kaybolmuştur, ancak hastalar son boy değerlerinde +0,7 boy-SDS gibi anlamlı bir kazanımı muhafaza etmişlerdir (başlangıca kıyasla $p<0,01$). Değişken bir gözlem döneminden sonra ikinci tedavi kürünü alan hastalar son boy yüksekliğinde toplam +1,3 boy-SDS elde etmişlerdir. (Ortalama kümülatif tedavi süresi son grupta 6,1 yıldır). Son boy değerlerine göre, bu grupta elde edilen boy-SDS ($+1,3 \pm 1,1$), sadece 3 yıl ortalama tedavi alan birinci grubun boy-SDS'na göre ($+0,7 \pm 0,8$), anlamlı farklılık göstermiştir.

İkinci bir klinik çalışma, 4 yıl boyunca iki farklı doz rejimini incelemiştir. Gruplardan birisi, 2 yıl boyunca 0,067 mg/kg/gün dozu ile tedavi edilmiş ve sonraki 2 yıl boyunca tedavi almaksızın gözlenmiştir. İkinci gruba ise, birinci ve üçüncü yıllarda 0,067 mg/kg/gün dozu ile tedavi uygulanmış, ikinci ve dördüncü yıllarda ise tedavi uygulanmamıştır. Her iki tedavi rejimi de, 4 yıllık çalışma dönemi boyunca, 0,033 mg/kg/günlük kümülatif doz uygulaması ile sonlanmıştır. Her iki grup, 4 yıllık çalışma dönemi sonunda, karşılaştırılabilir büyüme ivmelenmeleri ve sırasıyla +1,55 ($p<0,0001$) ve +1,43 ($p<0,0001$) gibi boy-SDS'larında anlamlı gelişmeler göstermişlerdir. Uzun dönem güvenlik verileri hala sınırlıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim: Subkutan ve intramusküler uygulama sonrası mutlak biyoyararlanım %70-90'dır. Maksimum serum büyüme hormonu konsantrasyonlarına yaklaşık 4 saat sonra ulaşılır ve serum büyüme hormonu seviyeleri 24 saat içinde bazal seviyeye döner, bu tekrarlayan uygulamalar sırasında büyüme hormonu birikimi oluşmayacağına işaret eder.

Dağılım: İntravenöz uygulamayı takiben sağlıklı gönüllülerde dağılım hacmi sabit durumda yaklaşık 7L'dir.

Biyotransformasyon: Renal klerens gözardı edilebilir düzeyde olup, toplam metabolik klerens yaklaşık 15L/saat'tir.

Eliminasyon: İlacın eliminasyon yarı ömrü 20-35 dakikadır. (SAİZEN'in tek doz subkutan ve intramusküler uygulamasını takiben, görülen terminal yarılanma ömrü daha uzun olup yaklaşık 2-4 saattir. Bu emilim işleminin sınırlı hızından ötürüdür.)

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: SAİZEN'in farmakokinetiği en az 8 IU (2,67 mg) doza kadar doğrusal'dır. Daha yüksek dozlarda (60 IU/20 mg) klinik sonuç olumsuz etkilenmeden, doğrusallıkta bir bozulma görülebilir.

Subkutan yolla uygulanan SAİZEN enjeksiyonluk çözeltilerin (5,83 ve 8 mg/ml) 8 mg liyofilize formülasyon ile biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

Somatropin klirensinin böbrek yetmezliği olan hastalarda azaldığı bilinmektedir. Bununla birlikte, bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı büyüme yetersizliği olan prepubertal çocuklar için spesifik bir pozoloji önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda somatropin klirensinin azaldığı bilinmektedir. Bununla birlikte, SAİZEN karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmadığından, bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

SAİZEN enjeksiyonluk çözeltilerin enjeksiyon yeri başına 1 mL hacimde ve 8 mg/mL konsantrasyonda, hayvanlara enjekte edildiği zaman lokal toleransın iyi olduğu gösterilmiş ve subkutan uygulama için uygun bulunmuştur.

Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisite ve genotoksisite çalışmalarına dayanılarak klinik dışı veriler, insanlarda özel bir zararın olmadığını ortaya koymuştur. Karsinojenite biyodenemeleri yapılmamıştır. Bu, etkin maddenin protein yapısını ve genotoksisite testinin negatif sonuçlarını göstermektedir. Rekombinant insan büyüme faktörü (rhGH)'nün önceden var olan tümörlerin büyümesi üzerindeki potansiyel etkileri, sıçanlarla yapılan in vitro ve in vivo deneyler aracılığıyla 15 mg/kg/gün dozda (yetişkinlerde günlük normal maksimum klinik dozun 120 katından fazla ve çocuklarda 60 katından fazla) değerlendirilmiştir. Bu deneyler rekombinant insan büyüme hormonunun hastalarda tümörlere

neden olması veya tümörleri uyarması beklenmediğini göstermiştir.

Sıçanlar ve tavşanlarda 3,3 mg/kg/gün doza (yetişkinlerde günlük normal maksimum klinik dozun 25 katından fazla ve çocuklarda 14 katından fazla) kadar uygulanan üreme toksikolojisi çalışmaları, embriyo-fetal gelişim üzerinde ve F1 jenerasyon gelişimi ve fertilitesi üzerinde advers etki göstermemiştir. Yetişkin erkek ve dişi sıçanların fertilitesi bozulmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sakkaroz

Poloksamer 188

Fenol

Sitrik asit (pH ayarlaması için)

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

SAİZEN'in diğer farmasötik preparatlarla geçimsizliği bilinmediği için diğer medikal ürünlerle karıştırılmaması gerekir.

6.3 Raf ömrü

18 ay

Kullanım sırasındaki kimyasal, fiziksel ve mikrobiyolojik stabilite, 7 gün 25°C'de veya altında olabilecek şekilde, 2°C-8°C sıcaklıkta ise toplam 28 gün olarak gösterilmiştir.

Kullanım sırasındaki diğer saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kullanılmayan SAİZEN kartuşu 2°C-8°C arasında buzdolabında saklanmalıdır. Dondurmuyunuz. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

İlk enjeksiyondan sonra, SAİZEN kartuşu, içinde SAİZEN kartuşu bulunan easypod oto enjektör veya içinde SAİZEN kartuşu bulunan aluetta kalem enjektör maksimum 28 gün süresince 2°C-8°C arasında buzdolabında saklanmalıdır. Bu süre boyunca, en fazla 7 gün süresince, 25°C altında veya buzdolabı dışında tutulabilir. SAİZEN kartuşu 7 gün boyunca buzdolabının dışında saklandığında, yeniden buzdolabına konulmalı ve ilk enjeksiyon tarihinden itibaren hesaplanacak şekilde 28 gün içinde kullanılmalıdır.

Easypod oto enjektör veya aluetta kalem enjektör kullanılırken, kartuş cihazın içinde tutulmalıdır. Cool.click iğnesiz oto enjektör, daima SAİZEN kartuşundan ayrı bir şekilde ve buzdolabının dışında saklanmalıdır. Kullanılmış kartuşu ışıktan koruyunuz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Sterildir.

Ambalaj, bromobütil kauçuk bir piston tıpası ile kapalı olan ve bromobütil kauçuk tek dolgulu bir alüminyum geçmeli kapağı bulunan, renksiz tip 1 cam kartuştan ibarettir. SAİZEN

enjeksiyonluk çözelti aşağıdaki ambalaj boyutlarında mevcuttur:

Her biri 1,5 ml çözelti (12 mg somatropin) içeren 1 kartuşlu paket.

Her biri 1,5 ml çözelti (12 mg somatropin) içeren 5 kartuşlu paket.

Piyasada tüm paket büyüklükleri bulunmayabilir.

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

SAİZEN çözeltisi içeren kartuş, yalnızca cool.click iğnesiz oto enjektörler, easypod oto enjektör veya aluetta kalem enjektör ile kullanılabilir.

Aluetta kalem enjektörler ve SAİZEN kartuşlar çeşitli sunum şekillerinde mevcuttur. Her bir aluetta kalem enjektör renk kodludur ve doğru dozu vermesi için sadece eşleşen renk kodlu SAİZEN kartuş ile birlikte kullanılmalıdır. Aluetta kalem enjektör 12 (kırmızı), 12 mg somatropin içeren kartuş (kırmızı) ile birlikte kullanılmalıdır.

Kartuş içeren enjektörlerin saklama koşulları için, bölüm 6.4'e bakınız.

Enjeksiyonluk çözelti, partikül içermeyen berrak veya hafif opak görünümde olmalıdır ve görünür bozulma belirtileri göstermemelidir. Çözelti partikül içeriyorsa, enjektöre edilmemelidir.

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

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.

Atatürk Mh. Ertuğrul Gazi Sk.

Metropol İstanbul Sit. C2 Apt. No: 2A/20,

Ataşehir/İstanbul

Tel: 0 216 578 66 00

Fax: 0 216 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI

2019/160

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.04.2019

Son ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: