

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SAİZEN 8 mg click.easy enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir SAİZEN 8 mg click.easy flakonu, 8 mg Somatropin* (rekombinant insan büyüme hormonu) içerir.

* rekombinant DNA teknolojisi ile memeli hücrelerinde üretilmiştir.

1 kartuş bakteriyostatik çözücü 1,37 mL enjeksiyonluk suda %0,3 metakresol içerir.

Bakteriyostatik çözücü içeren kartuş ile rekonstitüye edildiğinde mL başına 5,83 mg somatropin içerir.

Yardımcı maddeler:

1 mmol (23 mg)'dan az sodyum içerir (pH ayarı için, sodyum hidroksit olarak).

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.

Tozun görünümü: beyaz liyofilize toz

Çözücünün görünümü : berrak renksiz çözücü.

Rekonstitüye edilmiş çözeltinin pH'sı 6,5-8,5

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 disgenezili 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 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 kullanımını 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 ağırlığıdır. (ya da 0,1 IU/kg/gün ya da 3 IU/m²/güne denk gelen 1 mg/m²/gün)

Uygun yetişkin boya ulaştınca 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. Yaşlılarda veya

kilolu hastalarda, daha düşük dozlar gerekli olabilir.

Uygulama şekli:

SAİZEN'i uygulamak için one.click oto-enjektör ya da cool.click iğnesiz oto-enjektör ya da easypod oto-enjektör ile sağlanan kullanım kılavuzunda ve hasta kullanma talimatında verilen talimatları takip ediniz.

Easypod'un tasarlanan kullanımı öncelikle 7 yaş üstü çocuklar ve yetişkinlerdedir. Cihazların çocuklar tarafından kullanımı daima yetişkinlerin gözetimi altında olmalıdır.

Enjeksiyonluk çözelti için toz, parenteral kullanım için ekindeki bakteriostatik çözücü ile (enjeksiyonluk suda %0,3 (w/v) metakresol solusyonu) click.easy rekonstitüsyon aleti kullanılarak hazırlanmalıdır. Hazırlama 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 büyümeyi 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 remisyonadaki 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 yinelenme durumu için sık sık muayene edilmelidir.

SAİZEN tedavisi sırasında, özellikle pubertal olan ve/veya beraberinde tiroid tedavisi alan çocuklarda, kemik yaşı düzenli olarak takip edilmelidir. Bu şartlar altında, epifiz olgunlaşması hızlı gelişebilir. Epifizal füzyon meydana geldiğinde, büyüme hormonu eksikliği durumunun endokrin testleriyle yeniden konfirme edilmesi önerilir ve eğer varsa, yetişkinlerde büyüme hormonu eksikliği için endike olan dozlarda tedaviye devam edilebilir.

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

Prader-Willi sendromu

Saizen, 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.

İyi huylu 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 düşünölmeli ve uygansa 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 görölmesine rağmen, özellikle karın ağrısı gelişen çocuklarda olmak üzere somatropin ile tedavi edilen hastalarda pankreatit düşünölmelidir.

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

Büyüme hormonu eksikliği ve hipotiroidizm gibi endokrin bozukluğu olan hastalarda ve büyüme sıçramalarında femur başı epifizlerinde daha sık kayma meydana gelebilir. Büyüme hormonu ile tedavi edilen çocuklarda, femur başı epifizlerinde kayma ya altta 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 değıldir. 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 sürdürölmelidir. 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, Somatropin 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.

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".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

İlaveten, büyüme hormonu replasmanının başlatılması, inaktif kortizonun kortizole dönüşmesini sağlayan bir enzim olan 11 β -hidroksisteroid dehidrojenaz, tip 1 (11 β -HSD1)'in aktivitesini azaltarak bazı hastalarda ikincil adrenal yetmezliğin ortaya çıkmasına neden olabilir. Glukokortikoid replasman tedavisi alan hastalarda somatropinin başlatılması, kortizol eksikliğinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Glukokortikoid dozunun ayarlanması gerekebilir.

Oral östrojenler, serum IGF-1'in somatropin tedavisine cevabını azaltabileceğinden, oral östrojen replasmanı alan hastalarda daha yüksek somatropin dozları gerekebilir.

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, antikönsülanlar ve siklosporin) somatropin 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. 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. Bu nedenle emziren kadınlarda somatropin uygulandığında dikkatli olunmalıdır. 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 / Fertilite

Klinik dışı toksisite çalışmaları, rekombinant insan büyüme hormonunun erkek ve kadın fertilitesi 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, özellikle subkutan yol kullanıldığı zaman, 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.

Pazarlama sonrası çalışmalarda büyüme hormonu tedavisi sırasında pankreatit bildirilmiştir.

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 genelleşmiş 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 (iyi huylu intrakranial basınç artışı), 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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

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

Yaygın olmayan: Jinekomasti

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 yanısıra 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 saturasyon 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'lerinde 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.

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, Saizen karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmadığından, bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

% 0,3 metakresol içeren SAİZEN çözeltilerine lokal toleransın hayvanlara enjekte edildiği zaman iyi olduğu düşünülmüş ve subkutan ya da intramusküler uygulama için uygun bulunmuştur.

Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisite ve genotoksisite çalışmalarına dayanılarak klinik dışı veriler, insanlarda özel bir zararın olmadığını ortaya koymuştur. Karsinojenisite biyodenemeleri yapılmamıştır. Bu, etkin maddenin protein yapısını ve genotoksisite testinin negatif sonuçlarını göstermektedir. rhGH'nin önceden var olan tümörlerin büyümesi üzerindeki potansiyel etkileri in vitro ve in vivo deneylerle değerlendirilmiş ve buna göre rhGH'nin, hastalarda, tümörlere neden olmasının veya onları uyarmasının beklenmediği gösterilmiştir. Büyüme üzerinde farmakolojik etkiler ortaya çıkarmak için yeterince yüksek dozlar uygulanmasına rağmen reproduktif toksikoloji çalışmaları, fertilitate ve reproduksiyon üzerinde herhangi bir zarara işaret etmez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk çözelti için toz

Sakkaroz
O-fosforik asit, %85
O-fosforik asit – pH ayarı için
Sodyum hidroksit – pH ayarı için

Parenteral kullanım için çözücü
Enjeksiyonluk suda %0,3 (w/v) metakresol

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

36 ay
Rekonstitüye edildiğinde, kartuşta, 2°C-8°C arasında buzdolabında saklanmalı ve en geç 28 gün içinde kullanılmalıdır.

Rekonstitüye edilmiş SAİZEN kartuşu içeren easypod ve one.click oto-enjektörler 2°C-8°C buzdolabında arasında saklanmalıdır. Cool.click iğnesiz oto-enjektör kullanıldığı zaman, sadece rekonstitüye edilmiş SAİZEN kartuşu 2°C-8°C arasında buzdolabında saklanmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

8 mg toz içeren DIN 2R 3 mL flakonlar ve 1,37 mL çözücü içeren 3 mL kartuşlar nötr cam'dır (Tip I). Flakonlar ve kartuşlar kauçuk tıplar ile kapalıdır.

Sterildir.

SAİZEN 8 mg click.easy 1'lik ve 5'lik ambalajlarda mevcuttur.

- 1 alet yuvası ve 1 steril transfer kanül içeren 1 rekonstitüsyon aletinde (click.easy) birleştirilmiş 1 flakon SAİZEN 8 mg ürünü ve 1 kartuş bakteriyostatik çözücü,
- 1 alet yuvası ve 1 steril transfer kanül içeren 5 rekonstitüsyon aletinde (click.easy) birleştirilmiş 5 flakon SAİZEN 8 mg ürünü ve 5 kartuş bakteriyostatik çözücü,

Piyasada tüm paket büyüklükleri bulunmayabilir.

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

SAİZEN 8 mg click.easy rekonstitüye edilmiş çözeltisini içeren kartuş, sadece one.click oto-enjektör, cool.click iğnesiz oto-enjektör, ya da easypod ile kullanım içindir. Kartuş içeren oto-enjektörlerin saklanması için, bölüm 6.4'e bakınız.

Önemli bilgi:

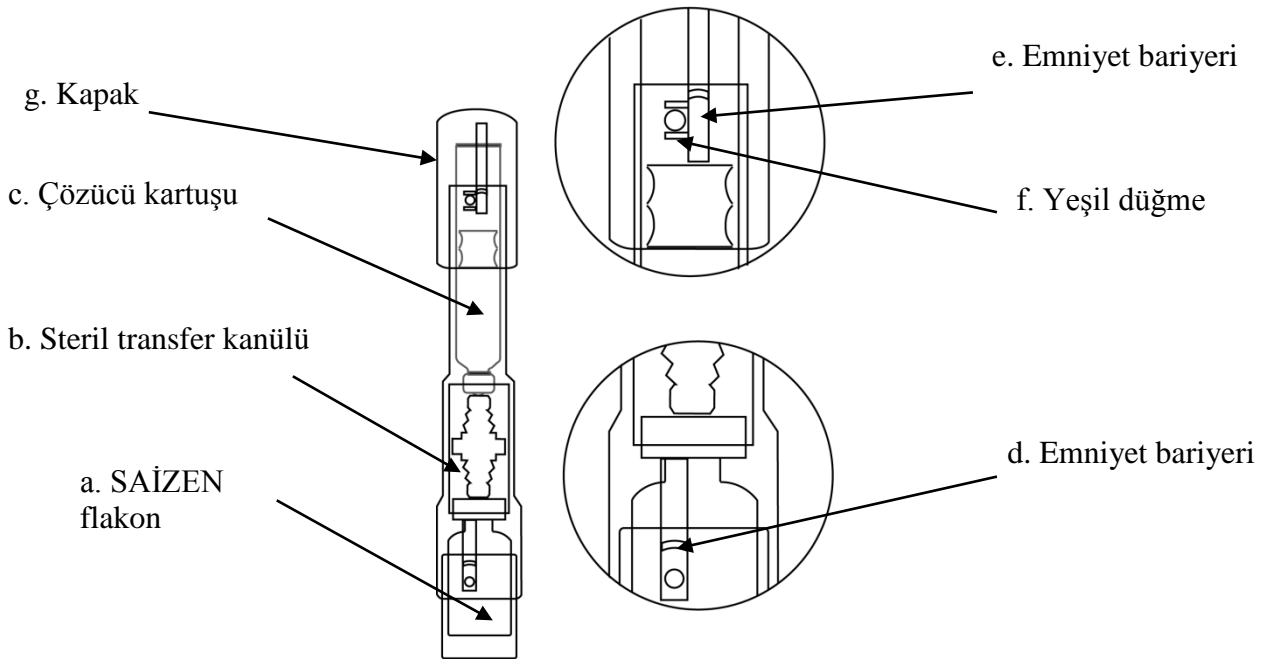
Hastalara rekonstitüsyon işlemi öğretilmiş olmalıdır.

Çocuklarda, rekonstitüsyon işlemi yetişkin gözetiminde yapılmalıdır.

SAİZEN uygulaması için, takip eden talimatları lütfen dikkatlice okuyunuz.

İlaç aynı bölgeye uzun süre enjekte edildiği zaman, bu kısma zarar verebilir. Bu nedenle, enjeksiyon yerinin değiştirilmesi önemlidir. Vücudun hangi kısımlarının enjeksiyon için kullanılabileceği hakkında hastaya bilgi verilmelidir. Şişlik, sertlik, çöküntü, ya da ağrı hissedilen bölgelere uygulama yapılmamalıdır. Farkedilen tüm bulgular doktora ya da eczacıya bildirilmelidir. Enjeksiyon bölgesi su ve sabun ile temizlenir.

Kutuda ayrı bir kullanma talimatı, rekonstitüsyon kitinin nasıl kullanılacağına ilişkin resimli ayrıntılı bilgisini vermektedir.



SAİZEN çözeltisi nasıl hazırlanır:

- SAİZEN flakon (a), steril transfer kanül (b), ve çözücü kartuşun (c) bulunduğunu kontrol ederek, click.easy'nin eksiksiz olduğundan emin olunmalıdır.
- click.easy yuvasının ve kapağın üzerindeki emniyet bariyerlerinin kırılmamış olduğu kontrol edilmelidir. Şayet herhangi biri kırıkta ilaç eczacı ya da doktora geri verilmelidir.
- Çözeltiyi hazırlamak için gerekli tüm parçalar temiz bir yüzeye koyulur.
- Eller su ve sabun ile yıkanır.

1. click.easy rekonstitüsyon cihazı düz bir zemine flakon aşağı ve kapak (g) yukarı bakacak şekilde dik yerleştirilir.
2. Kapak daha fazla ileri gidemeyinceye kadar aşağı itilir (Not: click.easy yuvasındaki emniyet bariyeri artık kırılmıştır).
3. Yeşil düğme (f) dikey açma konumuna gelene kadar, kapak yavaşça saat yönünde çevrilir.
4. Kartuşdaki çözücünün flakonun içine aktarılması için, daha fazla gitmeyinceye kadar

kapak çok yavaşça aşağıya itmeye devam edilir (Not: kapağın üzerindeki emniyet bariyeri artık kırılmıştır). Flakonda köpük oluşmasını önlemek için yavaşça itmek önemlidir. Tüm çözücünün flakonun içine aktarıldığından emin olunmalıdır.

5. click.easy'yi kendi çevresinde yavaş yavaş çevirerek çözücü ile toz eritilir (Not: köpük oluşmasını önlemek için kuvvetli çalkalamaktan kaçınılmalıdır). Toz tamamen çözününceye kadar çözelti beklemeye bırakılır. Çözelti partikül içeriyorsa, enjekte edilmemelidir. Kapak daha fazla ileri gidemeyinceye kadar aşağı geri itilir ve bu pozisyonda muhafaza edilir.
6. Click.easy flakon yukarıda olacak şekilde çevirilir ve çözeltiyi kartuşun içine tamamen geri çekinceye kadar kapak yavaşça aşağı doğru çekilir.
Flakonda bir ya da iki damladan fazla çözelti kalmadığından emin olunur.
Flakonda kalan çözelti bir ya da iki damladan fazla ise, kapak yavaşça yukarı itilerek çözeltinin birazı flakonun içine geri alınır. Daha sonra çözelti kartuşun içine yavaşça tekrar geri çekilir.
7. Kartuşda hava görünmeyene kadar, kapağı yukarı yavaşça iterek kartuşun içine çekilmiş fazla hava çıkarılır.
(Not: kapağı aşağı çok hızlı çekmekten sakınınız, bu kartuşun içine hava çekecektir.)
8. Click.easy'yi bu pozisyonda muhafaza ederek (flakon yukarıda) kapak çıkarılır.
Aynı pozisyonda muhafaza etmeye devam ederken (flakon yukarıda), click.easy'den hazırlanmış enjeksiyonluk çözeltiyi içeren kartuş çıkarılır.
9. Sağlanan kulakçığı kullanarak dikkatlice dış etiket çıkarılır. Kartuşun üzerindeki transparan iç etikete rekonstitüsyon tarihi yazılır.

Rekonstitüye SAİZEN çözeltisi içeren kartuş artık one.click oto-enjektör, cool.click iğnesiz oto-enjektör ya da easypod oto-enjektör uygulaması için hazırdır.

Rekonstitüye çözelti partikülsüz, berrak olmalıdır. Çözelti partikül içeriyorsa enjekte 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.
Rüzgarlıbahçe Mah. Kavak Sok. No: 16/18
Kavacık Ticaret Merkezi Kat: 4-5-6
PK.34810 Kavacık/ Beykoz/ İstanbul
Tel: 0 216 578 66 00
Fax: 0 216 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI

112/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.05.2002

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ