

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Saizen 5,83 mg/ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen sylinteriampulli sisältää 1,03 ml liuosta (6 mg somatropiinia*).

* rekombinantti ihmisen kasvuhormoni, tuotettu nisäkässoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Yksi ml liuosta sisältää 5,83 mg somatropiinia.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, sylinteriampulli.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen liuos, jonka pH on 5,6 - 6,6 ja osmolaliteetti 250 - 450 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Saizen on tarkoitettu käytettäväksi:

Lapsilla ja nuorilla:

- endogeenisen kasvuhormonin erityksen vähentymisestä tai sen puuttumisesta johtuvan kasvuhäiriön hoitoon lapsilla.
- kasvuhäiriön hoitoon tytöillä, joilla on kromosomianalysillä varmistettu gonadaalinen dysgeneesi (Turnerin syndrooma).
- kasvuhäiriön hoitoon esipubertaalisilla lapsilla, joilla on krooninen munuaisten toiminnan häiriö (CRF).
- kasvuhäiriön (nykypituus SDS < -2,5 ja vanhempien suhteen mukautettu pituus SDS < -1) hoitoon gestaatioikään nähden pieninä syntyneillä (SGA), joiden syntymäpaino ja/tai pituus on alle -2 SD, kun ei ole tapahtunut kiinniotto kasvua (HV SDS < 0 viimeisenä vuonna) neljän vuoden ikään mennessä eikä myöhemmin.

Aikuisilla:

- korvaushoitoon aikuisilla, joilla on yhdellä kasvuhormonin puutteen osoittamiseen käytettävällä dynaamisella testillä diagnosoitu selvä kasvuhormonin puute. Potilaiden tulee lisäksi täyttää seuraavat kriteerit:
 - Lapsuusiässä alkanut kasvuhormonin puute:
Potilaat, joilla on diagnosoitu kasvuhormonin puute lapsuudessa, tulee testata uudelleen ja heidän kasvuhormonin puutensa on varmistettava, ennen kuin korvaushoito Saizenilla aloitetaan.
 - Aikuisiässä alkanut kasvuhormonin puute:
Kasvuhormonin puutteen tulee olla seurausta hypotalamuksen tai aivolisäkkeen sairaudesta, ja lisäksi potilailla tulee olla vähintään yksi muu diagnosoitu hormonipuute (prolaktiinia lukuun ottamatta) sekä asianmukainen korvaushoito aloitettuna, ennen kuin korvaushoito kasvuhormonilla voi alkaa.

4.2 Annostus ja antotapa

Saizen 5,83 mg/ml on tarkoitettu moniannoskäyttöön yhdelle potilaalle.

Annostus

Saizen annetaan mieluummin ennen nukkumaanmenoa seuraavasti:

Lapsilla ja nuorilla:

Saizenin annostus määritetään yksilöllisesti potilaan kehon pinta-alan tai painon mukaan.

- Endogeenisen kasvuhormonin erityksen riittämättömyydestä johtuva kasvuhäiriö:
0,7-1,0 mg/ m² kehon pinta-alaa kohden päivässä tai 0,025-0,035 mg painokiloa kohden päivässä ihon alle.
- Kasvuhäiriö tytöillä, joilla on gonadaalinen dysgeneesi (Turnerin syndrooma):
1,4 mg/m² kehon pinta-alaa kohden päivässä tai 0,045-0,050 mg painokiloa kohden päivässä ihon alle.
Samanaikainen ei-androgeenisten anabolisten steroidien käyttö Turnerin syndroomaa sairastaville potilaille voi vahvistaa kasvuvastetta.
- Kasvuhäiriö esipubertaalisilla lapsilla, joilla on krooninen munuaisten toiminnan häiriö (CRF):
1,4 mg/m² kehon pinta-alaa kohden päivässä, mikä vastaa noin 0,045-0,050 mg painokiloa (BW) kohden päivässä ihon alle.
- Kasvuhäiriö lyhytkasvuisilla lapsilla, jotka ovat olleet syntyessään pieniä gestaatioikään nähden (SGA):
Suositeltu annos on 0,035 mg painokiloa kohden päivässä (tai 1 mg/m² kehon pinta-alaa kohden päivässä) ihon alle.

Hoito tulee lopettaa, kun potilas on saavuttanut tyydyttävän aikuispituuden tai kun kasvulevyt ovat luutuneet.

Lyhytkasvuisten, gestaatioikään nähden pienikokoisina syntyneiden kasvuhäiriöissä suositellaan yleensä hoidon jatkamista kunnes lopullinen pituus on saavutettu. Hoito tulee lopettaa ensimmäisen vuoden jälkeen jos pituuskasvun nopeuden SDS on alle +1. Hoito tulee lopettaa kun lopullinen pituus on saavutettu (eli pituuskasvun nopeus on < 2 cm vuodessa) ja jos tarvitaan vahvistusta kun luustoikä on > 14 vuotta (tytöt) tai > 16 vuotta (pojat), vastaten epifyysin kasvulevyjen sulkeutumista.

Aikuisilla:

- Kasvuhormonin puute aikuisilla:
Somatropiinihoidon alussa suositellaan pieniä, 0,15-0,3 mg:n annoksia päivittäisinä pistoksina ihon alle. Annosta tulisi säätää asteittain, ohjaavana tekijänä insuliinin kaltaisen kasvutekijän (IGF-1) arvot. Suositeltu lopullinen kasvuhormoniannos harvoin ylittää 1,0 mg/päivä. Yleisesti, pienintä tehoavaa annosta tulisi käyttää.
Naispotilaat voivat tarvita suurempia annoksia kuin miespotilaat, sillä miehillä IGF-1-herkkyys lisääntyy ajan myötä. Näin ollen riskinä on, että etenkin suun kautta annettavaa estrogeenihoitoa saavat naiset ovat alihoidettuja, kun taas miehet ovat ylihoitettuja.

Vanhoilla tai ylipainoisilla potilailla pienemmät annokset voivat olla tarpeen.

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta:

Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdassa 5.2, mutta annostussuosituksia ei voida tehdä.

Antotapa

Noudata Saizen-injektionesteen antamisessa pakkausselosteen sekä valitun injektorin mukana tulevan käyttöohjeen ohjeita: neulattomat cool.click -autoinjektorit, easypod-autoinjektorit tai aluetta pen injektorit.

Easypodin ensisijaisia käyttäjiä ovat lapset seitsemän vuoden iästä lähtien sekä aikuiset. Lasten tulee käyttää laitteita aina aikuisen valvonnassa.

Käsittelyohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Somatropiinia ei tule käyttää kasvun kiihdyttämiseen lapsilla, joiden kasvulevyt ovat sulkeutuneet.

Somatropiinia ei pidä käyttää, jos kasvaimen aktiivisuudesta on näyttöä. Kallon sisäisen kasvaimen pitää olla inaktiivinen ja kasvaimen hoidon päättynyt ennen kasvuhormonihoidon aloittamista. Hoito tulee keskeyttää, mikäli ilmenee merkkejä kasvainten kasvusta.

Somatropiinia ei saa käyttää jos ilmaantuu proliferatiivista tai preproliferatiivista diabeettista retinopatiaa.

Somatropiinihoitoa ei tule antaa potilaille, joilla on akuutti vakava sairaus kuten avosydänleikkauksen tai vatsaleikkauksen komplikaatio, tapaturmainen monivamma, akuutti hengitysvajaus tai muu tämäntyyppinen sairaus.

Somatropiinihoito tulee keskeyttää kun tehdään munuaissiirto lapselle, jolla on krooninen munuaissairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoito on toteutettava kasvuhormoninvajauspotilaiden diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin säännöllisessä valvonnassa.

Suosittelua enimmäisvuorokausiannosta ei pidä ylittää (katso kohta 4.2).

Neoplasia

Lääkärin tulee seurata huolellisesti säännöllisin väliajoin kasvuhormonilla hoidettavia potilaita, joilla on kallonsisäinen tai -ulkoisen paranemassa oleva kasvain.

Aivokasvaimesta johtuvaa kasvuhormoninvajaus sairastava potilas on tutkittava säännöllisesti perussairauden mahdollisen pahenemisen tai uusiutumisen varalta.

Riski saada toinen kasvain on suurentunut niillä lapsuusiässä syöpää sairastaneilla potilailla, joita on hoidettu somatropiinilla ensimmäisen kasvaimen jälkeen. Toisista kasvaimista yleisimpiä olivat kallonsisäiset kasvaimet, erityisesti meningioomat potilailla, jotka olivat saaneet sädehoitoa pään alueelle ensimmäisen kasvaimen vuoksi.

Prader-Willin oireyhtymä

Somatropiini ei ole indikoitu sellaisten lapsipotilaiden pitkäkaishoitoon, joilla on geenitestillä varmistettu Prader-Willin syndroomasta johtuva kasvuhäiriö, ellei heillä ei ole myös kasvuhormoninvajausdiagnoosia. Uniapneaa ja äkkikuolemia on raportoitu kasvuhormonihoidon aloittamisen jälkeen sellaisilla Prader-Willin oireyhtymää sairastavilla potilailla, joilla on yksi tai useampi seuraavista riskitekijöistä: vaikea lihavuus, aiempi ylähengitysteiden ahtauma tai uniapnea, tai tunnistamaton hengitystieinfektio.

Leukemia

Leukemiaa on raportoitu pienellä määrällä kasvuhormoninvajauspotilaita, joista osa on saanut somatropiinihoitoa. Ei ole kuitenkaan näyttöä siitä, että leukemian esiintyvyys on lisääntynyt kasvuhormonihoidon saavilla, joilla ei ole alttiustekijöitä.

Insuliiniherkkyys

Somatropiini voi alentaa insuliiniherkkyyttä, ja sen vuoksi potilaita tulee tarkkailla glukoosi-intoleranssin merkkien suhteen. Diabeetikoiden insuliiniannoksen säätäminen saattaa olla tarpeen sen jälkeen kun hoito somatropiinia sisältävällä valmistella on aloitettu. Potilaita, joilla on diabetes tai glukoosi-intoleranssi, tulee seurata tarkasti somatropiinihoidon aikana.

Retinopatia

Stabiili taustaretinopatia ei yleensä vaadi somatropiini- korvaushoidon keskeyttämistä.

Kilpirauhastoiminta

Kasvuhormoni lisää kilpirauhasessa ylimääräisen T4:n muuttumista T3:ksi ja voi siten paljastaa alkavan kilpirauhasen vajaatoiminnan. Sen vuoksi kilpirauhasen toimintaa on seurattava kaikilla potilailla. Somatropiinihoidon aloittamisen jälkeen normaalia korvaushoitoa on seurattava tarkasti potilailla, joilla on aivolisäkkeen etulohkon vajaatoiminta.

Hyvänlaatuinen kallonsisäinen hypertensio

Jos potilaalle tulee voimakasta tai toistuvaa päänsärkyä, näköongelmia, pahoinvointia ja/tai oksentelua, suositellaan silmänpohjatutkimusta mahdollisen papilledeman toteamiseksi. Jos potilaalta todetaan papilledema, hänet on tutkittava kallonsisäisen paineen hyvänlaatuisen kohoamisen (tai valeaivokasvaimen) toteamiseksi ja Saizen-hoito on tarvittaessa keskeytettävä. Ei ole riittävästi näyttöä kliinisen päätöksenteon tueksi hoidettaessa potilaita, joiden kallonsisäinen paine on palautunut normaaliksi. Jos kasvuhormonihoito aloitetaan uudelleen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti kohonneen kallonsisäisen paineen oireiden toteamiseksi.

Pankreatiitti

Pankreatiitin mahdollisuus tulee ottaa huomioon somatropiinihoitoa saaneilla potilailla (erityisesti lapsilla, joilla on vatsakipua), vaikka sen ilmaantuvuuden todennäköisyys on pieni.

Skolioosi

Skolioosia tiedetään esiintyvän niissä potilasryhmissä joita hoidetaan somatotropiinilla kuten esimerkiksi Turner oireyhtymään liittyen. Yleensäkin lapsen nopea kasvuvauhti saattaa aiheuttaa skolioosin etenemistä. Somatotropiinin ei ole havaittu lisäävän skolioosin vaikeusastetta tai esiintymistiheyttä. Skolioosin oireita tulisi seurata hoidon aikana.

Vasta-aineet

Kuten kaikilla somatropiinia sisältävillä valmisteilla, pienelle osalle potilaista voi kehittyä hoidon aikana vasta-aineita somatropiinille. Näiden vasta-aineiden sitoutumiskyky on alhainen eikä niillä ole vaikutusta kasvunopeuteen. Somatropiinvasta-aineet tulisi testata potilailta, joilla ei saada hoitovastetta.

Reisiluun pään epifyysin siirtyminen

Endokriinisiin häiriöihin, kuten kasvuhormonin puutokseen ja kilpirauhasen vajaatoimintaan sekä kasvupyrähdyksiin liittyy usein reisiluun pään epifyysin siirtyminen. Kasvuhormonia saavilla lapsilla reisiluun pään epifyysin siirtyminen voi johtua taustalla olevasta endokriinisestä häiriöstä tai kasvuhormonihoitoon aiheuttamasta pituuskasvun nopeutumisesta. Kasvupyrähdykset voivat lisätä nivelongelmien riskiä erityisesti lonkkanivelen osalta, sillä siihen kohdistuu erityisen voimakas rasitus esipuberteetti- iässä tapahtuvan kasvupyrähdyksen yhteydessä. Lääkärin ja vanhempien tulee seurata Saizen-potilasta ontumisen ja lonkka- tai polvikivun varalta.

Kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta johtuva kasvuhäiriö

Potilaita, joilla kasvuhäiriö johtuu kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta, tulee seurata säännöllisesti luuston kasvuhäiriön kehittymisen havaitsemiseksi. Reisiluun pään epifyysin paikaltaan siirtymistä tai avaskulaarista nekroosia voidaan tavata lapsilla, joilla on pitkälle kehittynyt munuaisperäinen luuston kasvuhäiriö ja on epävarmaa, voiko kasvuhormonihoitolla olla vaikutusta näihin ongelmiin. Lonkan röntgenkuva tulisi ottaa ennen hoidon aloittamista.

Kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien lasten munuaisfunktion tulee olla alentunut alle 50 %:iin normaalista ennen hoidon aloittamista. Kasvuhäiriön toteamiseksi kasvua tulee seurata vähintään vuosi ennen hoidon aloittamista. Munuaisen vajaatoiminnan konservatiivinen hoito (joka käsittää asidoosin, hyperparatyroidismin ja ravitsemustilanteen hallinnan vuoden ajan ennen hoitoa) tulee aloittaa ja hoitoa on pidettävä yllä kasvuhormonihoitoajan. Munuaissiirron yhteydessä on hoito keskeytettävä.

Gestaatioikään nähden pieninä syntyneet lapset

Gestaatioikään nähden pieninä syntyneillä on ennen hoidon aloittamista suljettava pois muut lääketieteelliset syyt tai hoidot, jotka voisivat selittää kasvuhäiriön.

Gestaatioikään nähden pieninä syntyneille suositellaan paastoinsuliinin ja paastoverensokerin mittaamista ennen hoidon aloittamista ja vuosittain sen jälkeen. Potilailla, joilla on lisääntynyt diabetesriski (esim. perheanamneesissa diabetes, lihavuus, suuri painoindeksi, vaikea insuliiniresistenssi, acanthosis nigricans), tulee tehdä oraalinen glukoosirasitustesti (OGTT). Jos diabetes puhkeaa, kasvuhormonia ei tule antaa.

Gestaatioikään nähden pieninä syntyneille suositellaan IGF-I-pitoisuusmittausta ennen hoidon aloittamista ja kahdesti vuodessa sen jälkeen. Jos IGF-I-pitoisuus on toistuvissa mittauksissa yli + 2 SD iän ja pubertaalistasituksen mukaiseen viitearvoon nähden, IGF-I/IGFBP-3-suhde tulee ottaa huomioon ja mahdollisesti harkita annoksen muuttamista.

Gestaatioikään nähden pieninä syntyneiden hoidon aloittamisesta lähellä puberteetin alkamista on rajallisesti kokemuksia. Siksi ei hoidon aloittamista lähellä puberteetin alkamista suositella. Kokemuksia SGA-potilaista joilla on Silver-Russelin oireyhtymä, on rajallisesti.

Gestaatioikään nähden pieninä syntyneillä saatetaan osa somatropiinihoidolla saavutetusta pituuskasvusta menettää jos hoito lopetetaan ennen lopullisen pituuden saavuttamista.

Nesteretentio

Nesteretentia on odotettavissa kasvuhormonikorvaushoidon aikana aikuisilla.

Pysyvän turvotuksen tai vakavan tuntoharhan esiintyessä annosta pitäisi laskea, jotta voidaan välttää rannekanavaoireyhtymän syntyminen.

Akuutti vakava sairaus

Kaikilla niillä potilailla, joilla on kehittymässä akuutti vakava sairaus, somatropiinihoidon mahdollinen hyöty on arvioitava siihen liittyviin mahdollisiin riskeihin verrattuna.

Yhteisvaikutus glukokortikoidien kanssa

Kasvuhormonihoidon aloittaminen voi joillakin potilailla tuoda ilmi toissijaisen munuaisten vajaatoiminnan vähentämällä 11β -hydroksisteroidi dehydrogenaasin, tyyppi 1 (11β -HSD1) aktiiviteettiä, entsyymiin joka muuntaa inaktiivista kortisonia kortisoliksi, ja glukokortikoidi-korvaushoito voi olla tarpeen.

Somatropiini hoidon aloittaminen potilailla jotka saavat glukokortikoidi-korvaushoitoa, voi johtaa kortisolivajauksen ilmenemiseen. Glukokortikoidi-annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. (ks kohta 4.5)

Käyttö oraalisen estrogeenihoidon aikana

Jos somatropiinia käyttävä nainen aloittaa oraalisen estrogeenihoidon, somatropiinin annosta saatetaan joutua suurentamaan, jotta seerumin IGF-1-pitoisuuden normaali iänmukainen vaihteluväli säilyy. Somatropiiniannosta voidaan sitä vastoin joutua pienentämään, jos somatropiinia käyttävä nainen lopettaa oraalisen estrogeenihoidon, jotta vältetään liian suuri kasvuhormonipitoisuus ja/tai haittavaikutukset (ks. kohta 4.5)

Yleiset

Injektiokohtaa tulee vaihdella lipoatrofian ehkäisemiseksi.

Aikuisiän kasvuhormonin puute on elinikäinen tila ja sitä tulee hoitaa sen mukaisesti. Kuitenkin kokemukset yli 60-vuotiaiden potilaiden hoidosta ja pitkäaikaisesta hoidosta ovat rajallisia.

Apuaineet

Tämä lääkeaine sisältää alle 1 mmol natriumia (23g) per sylinteriampulli, eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen kortikosteroidihoito heikentää somatropiinia -valmisteen kasvua edistävää vaikutusta. ACTH-puutoksesta kärsivien potilaiden korvaushoidon glukokortikoidiannostus tulisi säätää huolellisesti kasvua heikentävän vaikutuksen välttämiseksi.

Kasvuhormoni vähentää kortisonin muuntumista kortisoliksi ja saattaa paljastaa aikaisemmin havaitsemattoman sentraalisen lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminnan tai johtaa pienten glukokortikoidikorvaushoidon annosten tehottomuuteen (ks. kohta 4.4).

Oraalista estrogeenikorvaushoitoa käyttävät naiset saattavat tarvita suuremman kasvuhormoniannoksen, jotta hoidon tavoite saavutetaan (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutustutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että somatropiinin anto voi lisätä sellaisten yhdisteiden puhdistumaa, joiden tiedetään metaboloituvan sytokromi-P450 –isoentsyymien kautta. Tutkimus tehtiin aikuisilla, joilla on kasvuhormonin puute. Sytokromi-P450 3A4:n kautta metaboloituvien yhdisteiden (esim. sukupuolihormonit, kortikosteroidit, antikonvulsivit ja siklosporiini) puhdistuma voi lisääntyä erityisen paljon, mikä johtaa näiden yhdisteiden alentuneisiin plasmapitoisuuksiin. Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Tietoa käytöstä raskauden aikana ei ole saatavilla. Somatropiinia sisältävillä valmisteilla tehdyistä lisääntymistä koskevista eläinkokeista ei ole saatu näyttöä alkion tai sikiön aiheutuvien haittavaikutusten kohonneesta riskistä. (ks. kohta 5.3). Somatropiinia sisältäviä valmisteita ei kuitenkaan suositella käytettäväksi raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys:

Somatropiinilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia imettävillä naisilla. Ei tiedetä, erittyykö somatropiini äidinmaitoon. Sen vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa somatropiinia imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Prekliiniset toksisuustutkimukset osoittivat että somatropiini ei vaikuttanut haitallisesti kummankaan sukupuolen hedelmällisyyteen. (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Somatropiinia sisältävät valmisteet eivät vaikuta potilaan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Joillekin potilaille voi tulla punoitusta ja kutinaa injektiokohtaan, mutta tällaisten potilaiden osuus on korkeintaan 10 %.

Nesteretention esiintyminen on todennäköistä kasvuhormonihoitoa aikana aikuisilla. Nesteretention kliinisiä ilmentymiä voi olla turvotus, nivelturvotus, nivelkipu, lihaskipu ja tuntoharhat. Nämä oireet/merkit ovat kuitenkin yleensä ohimeneviä ja annosriippuvaisia.

Sellaiset kasvuhormonin puutteesta kärsivät aikuispotilaat, joilla kasvuhormonin puute oli havaittu jo lapsuudessa, raportoivat haittavaikutuksia harvemmin kuin potilaat, joilla kasvuhormonin puute oli alkanut aikuisiässä.

Pienelle osalle potilaista voi kehittyä somatropiivasta-aineita, mutta toistaiseksi niiden sitoutumiskyky on ollut heikko, eivätkä ne ole hidastaneet kasvua lukuun ottamatta potilaita, joilla on geenipuutoksia. Niissä erittäin harvoissa tapauksissa, joissa lyhytkasvuisuus johtuu kasvuhormonigeenin puuttumisesta, kasvuhormonihoito voi indusoida kasvuhormonia hidastavia vasta-aineita.

Leukemiaa on raportoitu pienellä määrällä kasvuhormoninvajauspotilaita, joista osa on saanut somatropiinihoitoa. Ei ole kuitenkaan näyttöä siitä, että leukemian esiintyvyys on lisääntynyt kasvuhormonihoitoa saavilla, joilla ei ole alttiustekijöitä.

Seuraavia määritelmiä käytetään jäljempänä kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon esiintyvyys (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Hermosto	(Yksittäinen) päänsärky, rannekanavan oireyhtymä (aikuisilla)	Idiopaattinen kallonsisäinen paine (benigni kallonsisäinen paine) Rannekanavan oireyhtymä (lapsilla)		
Luusto, lihakset ja sidekudos			Reisiluun pään epifyysin siirtyminen (Epiphysiolysis capitis femoris), tai reisiluun pään avaskulaarinekroosi.	
Immuunijärjestelmä				Paikallinen ja yleistynyt yliherkkyysoireyhtymä
Umpieritys			Kilpirauhasen vajaatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Aikuisilla: Nesteretentio: perifeerinen edeema, jäykkyys, nivelkipu, lihaskipu, tuntoharhat.	Lapsilla: Nesteretentio: perifeerinen edeema, jäykkyys, nivelkipu, lihaskipu, tuntoharhat.		Insuliiniresistenssi voi johtaa hyperinsulinismiin ja harvinaisissa tapauksissa hyperglykemiaan.
Sukupuolielimet ja rinnat		Gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot: Paikallinen lipoatrofia, joka voidaan välttää			

	vaihtelemalla pistospaikkaa			
Ruoansulatuskana- van oireet				Pankreatiitti

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Suositusannosten ylittäminen voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Yliannostus voi aiheuttaa hypoglykemiaa ja myöhemmin hyperglykemiaa. Somatropiinin yliannos aiheuttaa todennäköisesti nesteretentiota.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: aivolisäkkeen etulohkon erittämät hormonit ja niiden analogit, ATC-koodi: H01AC01.

Saizen sisältää rekombinanttia ihmisen kasvuhormonia, joka on tuotettu geneettisesti muunnelluissa nisäkässoluissa.

Saizen on 191 aminohapon peptidi ja se on identtinen ihmisen aivolisäkkeen kasvuhormonin kanssa niin aminohapposekvenssin ja -koostumuksen kuin peptidikartan, isoelektrisen pisteen, molekyylipainon, isomeerisen rakenteen ja bioaktiivisuuden osalta.

Kasvuhormoni syntetisoidaan muunnellussa jyrjäsolulinjassa, jota on modifioitu lisäämällä aivolisäkkeen kasvuhormonin geeni.

Saizen on anabolinen ja antikatabolinen aine, joka vaikuttaa kasvun lisäksi ruumiinrakenteeseen ja aineenvaihduntaan. Se on vuorovaikutuksessa spesifisten reseptorien kanssa erilaisissa solutyypeissä, kuten lihassoluissa, maksasoluissa, rasvasoluissa, imusoluissa ja verta muodostavissa soluissa. Osa sen vaikutuksista, mutta eivät kaikki, välittyy somatomeidiinien (IGF-1 ja IGF-2) kautta.

Annoksesta riippuen Saizen lisää IGF-1:n, IGFBP-3:n, esteröitymättömien rasvahappojen ja glyserolin pitoisuutta ja vähentää veren ureapitoisuutta sekä typen, natriumin ja kaliumin erittymistä virtsaan. Kohonneen kasvuhormonipitoisuuden kestolla voi olla merkitystä näiden vaikutusten laajuuteen. Saizenin vaikutusten suhteellinen saturaatio suurilla annoksilla on mahdollinen. Tämä ei koske glykemiaa eikä C-peptidin erittymistä virtsaan, jotka lisääntyvät merkittävästi suurilla annoksilla (20 mg).

Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa esipuberteetti-ikässä olevien ja gestatioikään nähden pieninä syntyneiden (SGA) lasten hoitaminen annoksella 0,067 mg/kg/vrk kolmen vuoden ajan johti pituus-SDS:n lisäykseen keskimäärin +1,8:lla. Osa hoidon hyödyistä menetettiin lapsilla, jotka eivät

saaneet lisähoitoa kolmen vuoden jälkeen, mutta heilläkin pituus-SDS lisääntyi merkittävästi ja oli +0,7 lopullisessa pituudessa ($p < 0,01$ verrattuna lähtötasoon). Potilailla, jotka saivat toisen, pituudeltaan vaihtelevan hoitokuurin tarkkailujakson jälkeen, pituus-SDS:n lisäys oli +1,3 lopullisessa pituudessa ($p = 0,001$ verrattuna lähtötasoon) (keskimääräinen kumulatiivinen hoitoaika jälkimmäisessä ryhmässä oli 6,1 vuotta). Tässä ryhmässä pituus-SDS:n lisäys (+1,3±1,1) lopullisessa pituudessa erosi merkittävästi ensimmäisen ryhmän, eli hoitoa keskimäärin vain kolmen vuoden ajan saaneiden, pituus-SDS:n lisäyksestä (+0,7±0,8).

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin kahta eri hoito-ohjelmaa 4 vuoden ajan. Toisessa ryhmässä potilaita hoidettiin annoksella 0,067 mg/kg/vrk kahden vuoden ajan ja sen jälkeen heitä tarkkailtiin ilman hoitoa 2 vuoden ajan. Toisessa ryhmässä potilaita hoidettiin annoksella 0,067 mg/kg/vrk ensimmäisen ja kolmannen vuoden ajan. Toisen ja neljännen vuoden aikana he eivät saaneet hoitoa. Kumpikin hoito-ohjelma johti 0,033 mg/kg/vrk kumulatiiviseen annokseen neljän vuoden tutkimuksen aikana. Kummassakin ryhmässä nähtiin verrattava kasvun nopeutuminen ja merkittävä pituus-SDS:n lisääntyminen (+1,55; $p < 0,0001$ ja +1,43; $p < 0,0001$) tutkimuksen lopussa. Tiedot pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta ovat vielä rajalliset.

5.2 Farmakokinetiikka

Saizenin farmakokinetiikka on lineaarinen ainakin annokseen 8 IU (2,67 mg) saakka. Suuremmilla annoksilla (60 IU/20 mg) jonkinasteinen ei-lineaarisuus on mahdollista, mutta sillä ei ole kliinistä merkitystä. Laskimoon annon jälkeen vakaan tilan jakautumistilavuus terveissä vapaaehtoisissa koehenkilöissä on n. 7 litraa, kokonaispuhdistuma n. 15 l/h. Munuaispuhdistuma on lähes olematon. Lääkkeen eliminaation puoliintumisaika on 20 - 35 minuuttia.

Ihon alle tai lihakseen annetun kerta-annoksen jälkeen näennäinen terminaalinen puoliintumisaika on paljon pitempi, n. 2 - 4 tuntia. Tämä johtuu nopeutta rajoittavasta imeytymisprosessista.

Molemmilla antotavoilla absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 - 90 %.

Seerumin kasvuhormonipitoisuus on suurimmillaan n. 4 tunnin kuluttua, ja palautuu lähtötasolle 24 tunnin kuluessa, mikä osoittaa, että kasvuhormoni ei kumuloidu toistuvassakaan lääkityksessä.

Ihon alle annettujen Saizen-injektionesteiden (5,83 ja 8,00 mg/ml) on osoitettu olevan bioekvivalentteja kylmäkuivatun 8 mg -valmisteen kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Somatropiinipuhdistuman tiedetään pienenevän potilailla joilla on munuaisten vajaatoiminta. Tämän löydöksen kliininen merkitys on kuitenkin tuntematon. Esimurrosiässä oleville lapsille joilla on kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta johtuva kasvuhäiriö, suositellaan tiettyä annostusta (ks kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Somatropiinipuhdistuman tiedetään pienenevän potilailla joilla on maksan vajaatoiminta. Tämän löydöksen kliininen merkitys on kuitenkin tuntematon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Saizen-injektioneste osoittautui hyvin paikallisesti siedetyksi eläinkokeissa, kun se injisoitiin eläimille ihon alle pitoisuudella 8 mg/ml ja tilavuudella 1 ml/pistokohta.

Farmakologista turvallisuutta, kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Varsinaisia biologisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Tämä on perusteltua ottaen huomioon lääkeaineen proteiinioluonteen sekä geenitoksisuustutkimusten negatiivisen tuloksen. Somatropiinin mahdolliset vaikutukset olemassa olevien kasvainten kasvuun on arvioitu *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksin, mukaan lukien rottatutkimukset, joissa rotat saivat 15mg/kg/päivä-annoksia (tämä on enemmän kuin 120-kertainen aikuisen maksimaalinen hoitoannos ja vastaavasti 60-kertainen lasten

hoitoannos) ja niiden perusteella somatropiini ei odoteta aiheuttavan tai stimuloivan potilaissa kasvaimia.

Reproduktiotoxisuutta koskevat tutkimukset on tehty rotilla ja kaneilla, 3,3 mg/kg/päivä annoksiin asti (enemmän kuin 25-kertainen aikuisen maksimaalinen hoitoannos ja vastaavasti 14-kertainen lasten hoitoannos) eivät osoittaneet haitallista vaikutusta sikiön kehitykseen, eikä F1-sukupolven kehitykseen tai hedelmällisyyteen. Aikuisten uros- ja naarasrottien hedelmällisyys ei laskenut.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Poloksameeri 188
Fenoli
Sitruunahappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopivuustutkimusten puuttuessa tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta.

Valmisteen on osoitettu olevan avaamisen jälkeen kemiallisesti, fysikaalisesti ja mikrobiologisesti stabiili yhteensä 28 vuorokautta 2 °C – 8 °C:ssa, josta enimmillään 7 päivää voi olla alle 25 °C. Muut säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä käyttämätön Saizen-sylinteriampulli jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ensimmäisen käytön jälkeen Saizen-sylinteriampulli, Saizen-sylinteriampullin sisältävä easypod-autoinjektorin tai aluetta peninjektorin tulee säilyttää jääkaapissa (2 °C-8 °C) enimmillään 28 päivän ajan, josta 7 päivää voi olla jääkaapin ulkopuolella, alle 25 °C (kts. kohta 6.3.). Saizen-sylinteriampulli on laitettava takaisin jääkaappiin, kun sitä on säilytetty enintään 7 päivää jääkaapin ulkopuolella, ja se on käytettävä 28 päivän sisällä ensipistoksesta.

Käytettäessä easypod-autoinjektorin tai aluetta peninjektorin, sylinteriampulli säilytetään laitteessa. Neulattomia cool.click-autoinjektoreita käyttäessä tulee autoinjektorin aina säilyttää jääkaapin ulkopuolella, erillään Saizen-sylinteriampullista. Käyttöön otettu sylinteriampulli on säilytettävä valolta suojassa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Värittömästä tyyppin I lasista valmistettu sylinteriampulli, joka on suljettu bromobutyylilikumisella mantätulpalla sekä alumiinikorkilla, jonka sisäpuoli on bromobutyylilikumia. 6 mg somatropiinia sisältävä lasiampullin etiketti on merkitty väriviivalla (sininen).

Saizen 5,83 mg/ml injektioeste, liuos, sylinteriampulli, on saatavissa seuraavina pakkauskoostina:

1 sylinteriampullin pakkaus. Sylinteriampulli sisältää 1,03 ml liuosta (6 mg somatropiinia).
5 sylinteriampullin pakkaus. Jokainen sylinteriampulli sisältää 1,03 ml liuosta (6 mg somatropiinia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Saizen 5,83 mg/ml -injektioestettä sisältävä sylinteriampulli on tarkoitettu käytettäväksi yksinomaan neulattomien cool.click-autoinjektoreiden, easypod-autoinjektorin tai aluetta pen injektorin kanssa.

Aluetta pen injektoreita ja Saizen sylinteriampulleja on saatavilla useanlaisia. Jokainen aluetta pen injektorin on värikoodattu ja sitä saa käyttää vain Saizen ampullin kanssa jossa on sama värikoodi, jotta saadaan oikea annos. Aluetta pen 6 injektoria (sininen) on käytettävä 6 mg somatropiinia sisältävän ampullin kanssa (sininen).

Ampullin sisältävän autoinjektorin säilytys, ks. kohta 6.4.

Injektioesteen tulee olla kirkasta tai hieman opalisoivaa eikä siinä saa olla hiukkasia tai näkyviä merkkejä pilaantumisesta. Jos liuos sisältää hiukkasia, sitä ei saa käyttää.

Käyttämätön liuos tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Oy
Keilaranta 6
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27669

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.9.1998 / 29.10.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.07.2020

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Saizen 5,83 mg/ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje cylinderampull innehåller 1,03 ml lösning (6 mg somatropin*).

*rekombinant tillväxthormon producerat med rekombinant DNA-teknik i mammalieceller

En ml lösning innehåller 5,83 mg somatropin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i cylinderampull.

Klar till lätt opaliserande lösning med pH 5,6 – 6,6 och osmolalitet 250 - 450 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Saizen är indicerat vid behandling av:

Barn och ungdomar:

- Tillväxtstörning hos barn på grund av bristande eller obefintlig insöndring av hypofysärt tillväxthormon.
- Tillväxtstörning hos flickor med gonaddysgenesi (Turners syndrom), bekräftad med kromosomanalys.
- Tillväxtstörning hos prepubertala barn på grund av kronisk njurinsufficiens.
- Tillväxtstörning (aktuell längd SDS [standard deviation score] < -2,5 och föräldrajusterad längd SDS < -1) hos kortväxta barn födda små för sin gestationsålder (small gestational age, SGA) med en födelsevikt och/eller längd under -2 SD, som inte återhämtat tillväxten (HV [height velocity] SDS < 0 under det senaste året) vid 4 års ålder eller senare.

Vuxna:

- Substitutionsbehandling av vuxna med uttalad tillväxthormonbrist, diagnostiserad med ett dynamiskt test för tillväxthormonbrist. Patienterna måste också uppfylla följande kriterier:
 - Brist på tillväxthormon med start under barndomen:
Patienterna måste testas igen och brist på tillväxthormon fastställas innan behandling med Saizen påbörjas.
 - Brist på tillväxthormon med start i vuxen ålder:
Bristen på tillväxthormon måste bero på sjukdom i hypotalamus eller hypofys. Substitutionsbehandling för minst ytterligare en hormonbrist (brist på prolaktin undantagen) skall ha påbörjats, innan behandling med tillväxthormon startas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Saizen 5,83 mg/ml är avsedd för flerdosanvändning för enskild patient.

Dosering

Det rekommenderas att Saizen ges vid sänggående enligt följande dosering:

Barn och ungdomar:

Saizen skall doseras individuellt till varje patient baserat på kroppsytan eller kroppsvikt.

- Tillväxtstörning beroende på bristande insöndring av hypofysärt tillväxthormon:
0,7-1,0 mg/m² kroppsytan per dag motsvarande 0,025-0,035 mg/kg kroppsvikt per dag genom subkutan injektion.
- Tillväxtstörning hos flickor beroende på gonaddysgenesi (Turners syndrom):
1,4 mg/m² kroppsytan per dag motsvarande 0,045-0,050 mg/kg kroppsvikt per dag genom subkutan injektion.
Samtidig behandling med icke-androgena anabola steroider kan öka tillväxten hos patienter med Turners syndrom.
- Tillväxtstörning hos prepubertala barn på grund av kronisk njurinsufficiens:
1,4 mg/m² kroppsytan per dag ungefär lika med 0,045-0,050 mg/kg kroppsvikt per dag genom subkutan injektion.
- Tillväxtstörning hos kortväxta barn som är födda små i förhållande till sin gestationsålder (SGA):
Den rekommenderade dagliga dosen är 0,035 mg/kg kroppsvikt (eller 1 mg/m²/dag) per dag genom subkutan injektion.

Behandlingen skall avbrytas när patienten uppnått tillfredsställande vuxenlängd eller när epifyserna har slutits.

För tillväxtstörning hos kortväxta barn som är födda SGA, rekommenderas oftast behandling tills slutlig längd har uppnåtts. Behandlingen bör avbrytas efter det första året om tillväxthastigheten SDS är under +1. Behandlingen bör avbrytas när slutlig längd uppnåtts (definierad som tillväxthastighet < 2 cm/år), och, då bekräftelse krävs, om benåldern är > 14 år (flickor) eller > 16 år (pojkar) motsvarande tillslutning av epifyserna.

Vuxna:

Brist på tillväxthormon hos vuxna:

Vid behandlingens början rekommenderas låga doser på 0,15-0,3 mg dagligen genom subkutan injektion. Dosen bör stegvis justeras med ledning av IGF-1 (insulin-like growth factor 1). Rekommenderad slutdos överstiger sällan 1,0 mg/dag. Generellt bör lägsta effektiva dos användas.

Kvinnor kan behöva högre doser än män, eftersom män uppvisar en ökad IGF-1 känslighet över tiden. Det innebär att det finns en risk att kvinnor underbehandlas, särskilt de som står på oral östrogen-behandling, medan män överbehandlas.

Hos äldre eller överviktiga patienter kan det vara nödvändigt med lägre doser.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion:

De data som finns tillgängliga för närvarande finns beskrivna i avsnitt 5.2, men ingen rekommendation avseende dosering kan göras.

Administreringssätt

För administrering av Saizen injektionsvätska, lösning, följ instruktionen i bipacksedeln och i bruksanvisningen som följer med vald injektor: cool.click nålfria autoinjektorer, easypod autoinjektor eller aluetta peninjektor.

Easypod är i första hand avsedd för barn från 7 år och uppåt samt vuxna. För barn ska användning av injektionsläkemedel alltid ske under överinseende av en vuxen.

Se avsnitt 6.6 för hanteringsanvisningar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Somatropin ska inte användas för att främja tillväxten hos barn med slutna epifyser.

Somatropin får inte användas när det finns bevis på tumöraktivitet. Intrakraniella tumörer måste vara inaktiva och behandling mot cancer måste vara avslutad innan behandling med tillväxthormon påbörjas. Behandlingen ska avbrytas om det finns tecken på tumörväxt.

Somatropin får inte användas vid proliferativ eller preproliferativ diabetesretinopati.

Patienter med akut kritisk sjukdom, med komplikationer efter öppen hjärtkirurgi, bukoperation, multipelt trauma efter olycka, akut respirationssvikt eller liknande tillstånd ska inte behandlas med somatropin.

För barn med kronisk njursjukdom ska behandlingen med somatropin avslutas vid njurtransplantation.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med Saizen skall ske under regelbunden kontroll av läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med brist på tillväxthormon.

Den högsta rekommenderade dagliga dosen ska inte överskridas (se avsnitt 4.2).

Tumörsjukdom

Patienter med intra- eller extrakraniell tumörsjukdom i remission som får behandling med tillväxthormon, skall regelbundet undersökas noggrant av läkare.

Patienter med brist på tillväxthormon sekundärt till en intrakraniell tumör skall undersökas ofta med avseende på progression eller recidiv av den underliggande sjukdomen.

Hos patienter som överlevt cancer i barndomen har en ökad risk för en andra neoplasm rapporterats hos dem som behandlats med somatropin efter sin första neoplasm. Intrakraniella tumörer, framför allt meningiom, hos patienter som strålbehandlats i huvudet för sin första neoplasm, var de vanligaste av dessa återkommande neoplasmer.

Prader-Willis syndrom

Somatropin är inte indicerat för långtidsbehandling av barn som har en tillväxtstörning på grund av Prader-Willis syndrom, som bekräftats genetiskt, om de inte samtidigt har diagnosticerad brist på tillväxthormon. Det har rapporterats om sömnapné och plötsliga dödsfall efter påbörjad behandling med tillväxthormon hos barn med Prader-Willis syndrom, som hade en eller flera av följande riskfaktorer: kraftig övervikt, tidigare nedsatt lungfunktion eller sömnapné eller oidentifierad luftvägsinfektion.

Leukemi

Leukemi har rapporterats hos ett litet antal patienter med brist på tillväxthormon, varav några har behandlats med somatropin. Det finns emellertid inget som tyder på att incidensen av leukemi är förhöjd hos tillväxthormonbehandlade utan anlagsfaktorer.

Insulinkänslighet

Eftersom somatropin kan minska insulinkänsligheten, bör patienterna regelbundet kontrolleras med avseende på tecken på glukosintolerans. Patienter med diabetes mellitus kan behöva anpassa sin diabetesbehandling efter att behandling med en produkt innehållande somatropin inleds. Patienter med diabetes eller glukosintolerans bör monitoreras noggrant under behandlingen med somatropin.

Retinopati

Stabil bakgrundsretinopati är inget skäl till att sätta ut substitutionsbehandling med somatropin.

Sköldkörtelfunktion

Tillväxthormon ökar den extra sköldkörtelomvandlingen av T4 till T3 och kan därav utveckla hypotyreos. Regelbunden kontroll av sköldkörtelfunktionen bör därför ske hos samtliga patienter. Hos patienter med hypopituitarism måste substitutionsbehandling regelbundet kontrolleras noggrant när behandling med somatropin ges.

Benign intrakraniell tryckstegring

Om svår eller återkommande huvudvärk, synproblem, illamående och/eller kräkningar förekommer, rekommenderas oftalmoskopi för papillödem. Om papillödem konstateras, måste diagnosen benign intrakraniell tryckstegring (eller pseudotumor cerebri) övervägas och, om lämpligt, bör behandlingen med Saizen sättas ut. Det finns i dag inte tillräcklig kunskap för att ge klara riktlinjer för eventuell fortsatt behandling när benign intrakraniell tryckstegring har gått tillbaka. Om behandling med tillväxthormon återinsätts, är det nödvändigt med noggrann övervakning med avseende på symtom på intrakraniell tryckstegring.

Pankreatit

Även om det är sällsynt, bör pankreatit övervägas särskilt hos barn som får buksmärter vid behandling med somatropin.

Skolios

Det är känt att skolios är mer vanligt förekommande i vissa patientgrupper som behandlas med somatropin till exempel Turners syndrom. Snabb tillväxt hos barn kan dessutom orsaka progression av skolios. Somatropin har inte visat sig öka incidensen eller svårighetsgraden av skolios. Tecken på skolios bör övervakas under behandling.

Antikroppar

Som för alla produkter innehållande somatropin, kan en liten andel av patienterna utveckla antikroppar mot somatropin. Bindningskapaciteten hos dessa antikroppar är låg och påverkar inte tillväxthastigheten. Patienter som inte svarar på behandlingen bör testas för antikroppar mot somatropin.

Epifysiolyt i höftleden

Epifysiolyt i höftleden sätts ofta i samband med endokrina störningar, som brist på tillväxthormon, hypothyreos och tillväxtspurt. Hos barn som behandlas med tillväxthormon, kan epifysiolyt i höftleden antingen bero på underliggande endokrina störningar eller på den ökade tillväxthastigheten på grund av behandlingen. Tillväxtspurt kan ge en ökad risk för ledproblem. Höftleden är särskild utsatt under prepubertal tillväxtspurt. Det är viktigt för läkare och föräldrar att uppmärksamma om patienten som behandlas med Saizen utvecklar hälta eller klagar över smärta i höft eller knä.

Tillväxtstörning på grund av kronisk njurinsufficiens

Patienter med tillväxtstörning på grund av kronisk njurinsufficiens skall undersökas regelbundet med avseende på tecken på progression av renal osteodystrofi. Epifysiolyt eller avaskulär nekros i höftleden kan förekomma hos barn med avancerad renal osteodystrofi. Det är osäkert om dessa tillstånd påverkas av behandling med tillväxthormon. Röntgenundersökning av höften bör utföras innan behandling påbörjas.

Hos barn med kronisk njurinsufficiens bör njurfunktionen ha minskat till under 50 % av det normala innan behandling påbörjas. För att kontrollera tillväxtstörningen bör tillväxten följas under ett år innan insättande av behandling. Konservativ behandling av njurinsufficiens (vilket inkluderar kontroll av acidosis, hyperparathyreos och näringsstatus under ett år innan insättande av behandling) skall ha påbörjats och bibehålls sedan under behandlingen. Behandlingen ska avbrytas inför en njurtransplantation.

Barn födda små för sin gestationsålder

Hos kortväxta barn födda SGA skall andra medicinska skäl eller behandlingar som kan förklara tillväxtstörningen uteslutas innan behandlingen påbörjas.

För SGA-patienter rekommenderas att mäta fasteinsulin och blodglukos före behandlingsstart och årligen därefter. Patienter med ökad risk för diabetes mellitus (t.ex. diabetes i släkten, fetma, ökat BMI, allvarlig insulinresistens, acanthosis nigricans) bör testas med avseende på oral glukostolerans (OGTT). Vid konstaterad diabetes, skall behandling med tillväxthormon ej påbörjas.

För SGA-patienter rekommenderas att mäta IGF-I-nivån före behandlingsstart och två gånger per år därefter. Om IGF-nivåerna vid upprepade mätningar överskrider +2 SD, jämfört med normala nivåer vid aktuell ålder och pubertal status, kan IGF-I/GFBP-3-kvoten utgöra underlag för dosjustering.

Det finns endast begränsad erfarenhet av att påbörja behandling hos SGA-patienter som närmar sig puberteten. Det rekommenderas därför inte att behandling påbörjas nära pubertetsstart. Erfarenhet av SGA-patienter med Silver-Russells syndrom är begränsad.

En del av den tillväxtökning som erhålls genom behandling med somatropin till kortväxta barn födda SGA, kan gå förlorad om behandlingen avbryts innan slutlig längd har uppnåtts.

Vätskeretention

Vätskeretention kan förväntas vid substitutionsbehandling med tillväxthormon hos vuxna.

Vid ihållande ödem eller svår parestesi bör dosen minskas för att undvika utveckling av karpaltunnelsyndrom.

Akut livshotande sjukdom

För patienter som utvecklar akut allvarlig sjukdom måste nyttan med somatropinbehandling vägas mot den potentiella risken.

Interaktion med glukokortikoider

Insättning av tillväxthormonbehandling kan demaskera sekundär binjurebarksvikt hos vissa patienter genom att reducera aktiviteten av 11 β -hydroxysteroiddehydrogenas, typ 1 (11 β -HSD1), ett enzym som omvandlar inaktivt kortison till kortisol och substitution med glukokortikoid kan behövas. Insättning av somatropin hos patienter som substitutionsbehandlas med glukokortikoid kan leda till manifestation av kortisolbrist. En justering av glukokortikoiddosen kan behövas (se avsnitt 4.5).

Användning med oral östrogenbehandling

Om en kvinna som tar somatropin påbörjar oral östrogenbehandling, kan dosen med somatropin att behöva ökas för att upprätthålla de serum-IGF-1 nivåer som är normala för den åldersgruppen. Omvänt, om en kvinna som står på somatropin avslutar oral östrogenbehandling, kan dosen med somatropin behöva minskas för att undvika överskott av tillväxthormon och/eller biverkningar (se avsnitt 4.5).

Allmänt

Injektionsstället skall varieras för att undvika lipoatrofi.

Brist på tillväxthormon hos vuxna är ett tillstånd som varar livet ut och bör behandlas i enlighet därmed. Erfarenhet av behandling av vuxna över sextio år och förlängd behandling är emellertid begränsad.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per cylinderampull, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med kortikosteroider kan hämma de tillväxtfrämjande effekterna av produkter innehållande somatropin. Substitutionsbehandlingen med kortikosteroider hos patienter med brist på ACTH bör justeras noggrant för att undvika inhiberande effekt på tillväxthormonet.

Tillväxthormon hämmar omvandlingen av kortison till kortisol och kan demaskera tidigare upptäckt central hypoadrenalism eller göra låga substitutionsdoser med glukokortikoid verkningslösa (se avsnitt 4.4).

Hos kvinnor som får oral östrogensättning, kan en högre dos av tillväxthormon behövas för att uppnå behandlingsmålet (se avsnitt 4.4).

Data från en interaktionsstudie utförd på vuxna med brist på tillväxthormon antyder att administrering av somatropin kan öka nedbrytningen av läkemedel som man vet metaboliseras av cytokrom P450 isoenzymer. Nedbrytningen av läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (t.ex. könshormoner, kortikosteroider, kramplösande medel och cyklosporiner) kan speciellt öka vilket resulterar i lägre plasmanivåer av dessa läkemedel. Den kliniska innebörden av denna observation är inte känd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillgängliga kliniska data från användning hos gravida kvinnor. Utifrån de reproduktionsstudier som utförts på djur med produkter innehållande somatropin, finns det inga belägg för en ökad risk för biverkningar hos embryot eller fostret (se avsnitt 5.3). Produkter innehållande somatropin rekommenderas emellertid inte vid graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Det har inte utförts några kliniska studier med somatropin hos ammande kvinnor. Det är inte känt om somatropin passerar över i modersmjölk. Man bör därför iaktta varsamhet när somatropin ges till ammande kvinnor.

Fertilitet

Icke-kliniska studier visade att somatropin inte har några negativa effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Produkter innehållande somatropin påverkar inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Lokal rodnad och klåda på injektionsstället förekommer hos upp till 10 % av patienterna.

Vätskeretention kan förväntas vid substitutionsbehandling av vuxna med tillväxthormon. Ödem, svullna leder, ledsmärtor, muskelsmärter och parestesier kan vara kliniska tecken på vätskeretention. Dessa symtom/tecken är emellertid vanligtvis övergående och dosberoende.

Vuxna patienter med brist på tillväxthormon som har fått diagnosen som barn, rapporterar biverkningar mera sällan än de som fått brist på tillväxthormon som vuxna.

En liten andel av patienterna utvecklar antikroppar mot somatropin. Hittills har antikropparna haft låg bindningskapacitet och har inte varit förenade med försämrad tillväxt utom hos patienter med genetiska defekter. I mycket sällsynta fall när kortväxthet beror på en genetiskt betingad brist på tillväxthormon, kan behandling med tillväxthormon leda till att tillväxthämmande antikroppar bildas.

Leukemi har rapporterats hos ett litet antal patienter med brist på tillväxthormon, varav några har behandlats med somatropin. Det finns emellertid inget som tyder på att incidensen av leukemi är förhöjd hos tillväxthormonbehandlade utan predisponibla faktorer.

Följande definitioner gäller för de frekvensangivelser som anges nedan: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvens presenteras biverkningarna i fallande ordning med avseende på allvarlighetsgrad.

Organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk (enstaka händelser), karpaltunnelsyndrom (hos vuxna)	Idiopatisk intrakraniell hypertension (benign intrakraniell hypertension), karpaltunnelsyndrom (hos barn)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Epifysiolys i höftleden (Epiphysiolysis capitis femoris) eller avaskulär nekros i femurhuvudet	
Immunsystemet				Lokaliserade och generaliserade överkänslighetsreaktioner
Endokrina systemet			Hypotyreos	
Metabolism och nutrition	Hos vuxna: Vätskeretention: perifert ödem, stelhet, ledsmärtor, muskelsmärter, parestesi	Hos barn: Vätskeretention: perifert ödem, stelhet, ledsmärtor, muskelsmärter, parestesi		Insulinresistens kan resultera i hyperinsulinism och i sällsynta fall i hyperglykemi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Reaktioner på injektionsstället, lokal lipoatrofi som kan undvikas genom att variera injektionsstället			
Magtarmkanalen				Pankreatit

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas

att rapportera varje misstänkt biverkning till:

www-sida: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Läkemedlens biverkningsregister
Box 55
FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Om de rekommenderade doserna överskrids kan biverkningar uppstå. Överdoser kan leda till hypoglykemi och senare hyperglykemi. Överdoser kan dessutom sannolikt orsaka vätskeretention.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofysframlobens hormoner samt analoger, ATC-kod: H01AC01

Saizen innehåller rekombinant humant tillväxthormon framställt av genetiskt förändrade mammalieceller.

Det är en peptid med 191 aminosyror, identiskt med humant hypofysärt tillväxthormon med hänsyn till aminosyrasekvens och sammansättning, så väl som peptid mapping, isoelektrisk punkt, molekylvikt, isomer struktur och biologisk aktivitet.

Tillväxthormon framställs i en transformerad muscellinje som har ändrats genom ett tillägg av genen för hypofysärt tillväxthormon.

Saizen är ett anabolt och antikatabolt läkemedel som inte bara påverkar tillväxten utan också kroppssammansättningen och metabolismen. Det samverkar med specifika receptorer på ett antal olika celltyper, t.ex. myocyter, hepatocyter, adipocyter, lymfocyter och hematopoetiska celler. En del, dock inte alla av dess effekter, medieras genom en annan klass av hormoner som kallas somatomediner (IGF-1 och IGF-2).

Saizen ger, beroende av dos, en höjning av IGF-1, IGFBP-3, icke förestrade fettsyror och glycerol, en minskning av blodurea och minskad utsöndring av kväve, natrium och kalium i urin. Hur länge nivåerna med tillväxthormon är förhöjda kan vara av betydelse för hur stor effekten blir. En relativ mättnad av läkemedlets effekter vid höga doser är trolig. Det gäller inte glykemi och utsöndring av C-peptid i urinen som ökar signifikant efter höga doser (20 mg).

I en randomiserad klinisk prövning med pre-pubertala kortväxta barn födda SGA, resulterade 3 års behandling med en dos på 0,067 mg/kg/dag i en genomsnittlig ökning av längden med SDS +1,8. De barn som inte fick fortsatt behandling efter 3 år, förlorade en del av behandlingseffekten, men bibehöll en signifikant ökning av sin slutlängd med SDS +0,7 ($p < 0,01$ jämfört med baslinjen). De patienter som fick en andra behandlingsomgång, efter en observationsperiod av varierande längd, erhöll en total ökning av sin slutlängd på SDS +1,3 ($p = 0,001$ jämfört med baslinjen). (Den genomsnittliga kumulativa behandlingstiden för denna grupp var 6,1 år.) Ökningen vid slutlängd för denna grupp ($SDS +1,3 \pm 1,1$) skilde sig signifikant ($p < 0,05$) från ökningen i SDS hos den första gruppen ($+0,7 \pm 0,8$), som i genomsnitt bara fick 3 års behandling.

I en annan klinisk prövning undersöktes två olika doseringar under 4 år. Den ena gruppen behandlades med 0,067 mg/kg/dag under 2 år och observerades sedan utan behandling under 2 år. Den andra gruppen fick 0,067 mg/kg/dag under det första och det tredje året, och ingen behandling under det andra och det fjärde året. Båda behandlingarna resulterade i en kumulativ dos på 0,033 mg/kg/dag

under de fyra år som studien pågick. Båda grupperna visade en jämförbar tillväxtökning och en signifikant ökad längd, SDS +1,55 ($p < 0,0001$) respektive +1,43 ($p < 0,0001$), vid slutet av studieperioden. Data beträffande säkerheten på lång sikt är fortfarande begränsade.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos Saizen är linjär åtminstone upp till doser på 8 IE (2,67 mg). Vid högre doser (60 IE/20 mg) kan man inte utesluta en viss grad av icke-linearitet men utan klinisk relevans.

Efter intravenös tillförsel hos friska försökspersoner är distributionsvolymen vid steady-state ungefär 7 l, total metabolisk clearance ungefär 15 l/h medan renal clearance är försumbar, och läkemedlet har en elimineringshalveringstid på 20 till 35 minuter.

Efter engångsdos subkutan och intramuskulärt av Saizen är den terminala halveringstiden mycket längre, omkring 2 till 4 timmar. Det beror på att resorptionen är hastighetsbestämmande.

Absolut biotillgänglighet vid båda administreringsvägarna är 70-90 %.

Maximala koncentrationer av tillväxthormon i serum uppnås efter ungefär 4 timmar och tillväxthormon-nivåerna i serum är tillbaka vid utgångsvärdena inom 24 timmar, vilket tyder på att tillväxthormon inte ackumuleras vid upprepad administrering av läkemedlet.

Subkutan administrering av Saizen injektionsvätska, lösning (5,83 mg/ml och 8 mg/ml) har visat sig vara bioekvivalent med den frystorkade formuleringen (Saizen click.easy 8 mg).

Nedsatt njurfunktion

Det är känt att utsöndringen av somatotropin är reducerad hos patienter med nedsatt njurfunktion. Den kliniska signifikansen av detta fynd är emellertid okänt. Hos pre-pubertala barn med tillväxtstörning på grund av kronisk njurinsufficiens rekommenderas en specifik dosering (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Det är känt att utsöndringen av somatotropin är reducerad hos patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom Saizen inte till fullo har studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion är emellertid den kliniska signifikansen av detta fynd okänt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurstudier har Saizen injektionsvätska, lösning, visats vara mycket väl tolererad lokalt vid subkutan administration i djur med koncentrationen 8 mg/ml och volymer av 1 ml/injektionsställe.

Data från icke-kliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid enstaka och upprepad dosering och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Formella karcinogenicitetsstudier har inte utförts. Det har ej funnits skäl till detta, med anledning av substansens proteinstruktur och det negativa resultatet av genotoxicitetstester. De eventuella effekterna av somatotropin på tillväxten av existerande tumörer har utvärderats experimentiellt *in vitro* och *in vivo* på råttor vid doser på 15 mg/kg/dag (över 120 gånger högre än den vanliga maximala kliniska dygnsdosen hos vuxna och 60 gånger högre hos barn). Experimenten har visat att rekombinant tillväxthormon inte förväntas orsaka eller stimulera tumörer hos patienter. Reproduktionstoxikologiska studier genomförda på råttor och kaniner vid doser upp till 3,3 mg/kg/dag (över 25 gånger högre än den vanliga maximala kliniska dygnsdosen hos vuxna och 14 gånger högre hos barn) visade inte några negativa effekter på embryo-fetal utveckling eller på F1-generationsutvecklingen eller fertilitet. Fertiliteten hos vuxna han- och honråttor var inte nedsatt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Poloxamer 188
Fenol
Citronsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Eftersom blandbarhetsstudier saknas, skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

Kemisk, fysikalisk och mikrobiologisk stabilitet vid användning har visats för totalt 28 dagar vid 2°C - 8°C, varav upp till 7 dagar kan vara vid högst 25°C.

Ansvar för andra förvaringstider och förhållanden vid användning åligger användaren.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara den oanvända cylinderampullen med Saizen i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter första injektionen måste cylinderampullen med Saizen, easypod autoinjektorn innehållande en cylinderampull med Saizen eller aluetta peninjektorn innehållande en cylinderampull med Saizen förvaras i kylskåp (2°C-8°C) i högst 28 dagar, varav upp till 7 dagar kan vara utanför kylskåp vid högst 25°C (se avsnitt 6.3). Efter förvaring utanför kylskåp i upp till 7 dagar, måste cylinderampullen med Saizen läggas tillbaka i kylskåpet och användas inom 28 dagar efter första injektionen. När man använder easypod autoinjektor eller aluetta peninjektor ska cylinderampullen förvaras i autoinjektorn. Cool.click nålfri autoinjektor ska förvaras utanför kylskåp, och alltid åtskild från cylinderampullen med Saizen. Förvara den öppnade cylinderampullen i skydd mot ljus.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Behållaren består av en cylinderampull av färglöst glas typ I med en förslutning bestående av en gummikolv i bromobutylgummi och ett krymplock i aluminium med ett inlägg av bromobutylgummi. Cylinderampullen i glas som innehåller 6 mg somatropin har ett färgat streck på etiketten (blå).

Saizen 5,83 mg/ml injektionsvätska, lösning i cylinderampull finns i följande förpackningsstorlekar:

Förpackning med 1 cylinderampull à 1,03 ml lösning (6 mg somatropin)

Förpackning med 5 cylinderampuller à 1,03 ml lösning (6 mg somatropin)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Cylinderampullen innehållande lösningen med Saizen 5,83 mg/ml skall bara användas med cool.click nålfria autoinjektorer, easypod autoinjektor eller aluetta peninjektor.

Aluetta peninjektorer och Saizen cylinderampuller finns tillgängliga i flera olika presentationer. Varje aluetta peninjektor är färgkodad och får endast användas med den Saizen cylinderampull som har matchande färgkod för att ge korrekt dos. Aluetta peninjektor 6 (blå) får endast användas med cylinderampullen innehållande 6 mg somatropin (blå).

För förvaring av injektorer som innehåller en cylinderampull, se avsnitt 6.4.

Injektionsvätskan skall vara klar till lätt opaliserande och fri från partiklar och utan synliga tecken på försämring. Om lösningen innehåller partiklar får den inte injiceras.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Oy
Kägelstranden 6
02150 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27669

9. DATUM FÖR FÖRSTAGODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

21.9.1998 / 29.10.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.07.2020