

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST 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. LÄKEMEDELFORM

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 kroppsytta eller kroppsvikt.

- Tillväxtstörning beroende på bristande insöndring av hypofysärt tillväxthormon:
0,7-1,0 mg/m² kroppsytta 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 kroppsytta 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 kroppsytta 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 östrogenbehandling, 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: 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 tillväxstörning 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 idag 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.

Epifysiolys i höftleden

Epifysiolys i höftleden sätts ofta i samband med endokrina störningar, som brist på tillväxthormon, hypothyreos och tillväxtspurt. Hos barn som behandlas med tillväxthormon, kan epifysiolys 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. Epifyseolys 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".

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

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 oupptäckt central hypoadrenalism eller göra låga substitutionsdoser med glukokortikoid verkningslösa (se avsnitt 4.4).

Hos kvinnor som får oral östrogenersättning, 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 belegg 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), karpaltunnel-syndrom (hos vuxna)	Idiopatisk intrakraniell hypertension (benign intrakraniell hypertension), karpaltunnel-syndrom (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 godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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 förestade 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 ($\text{SDS} +1,3 \pm 1,1$) 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 somatropin 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 somatropin 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 somatropin på tillväxten av existerande tumörer har utvärderats experimentellt *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

2 år.

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.

Ansvaret 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 cylinderampullen med Saizen eller aluetta peninjektorn innehållande cylinderampullen 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.

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 en färgmarkerad etikett (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 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 AB
Box 3033
169 03 Solna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42691

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-12-16

Datum för den senaste förnyelsen: 2015-10-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-29