

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Saizen 5,83 mg/ml injekčný roztok v náplni

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna náplň obsahuje 1,03 ml roztoku (6 mg somatropínu*).

* rekombinantný ľudský rastový hormón vyrobený rekombinantnou DNA technológiou v cicavčích bunkách.

1 ml roztoku obsahuje 5,83 mg somatropínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v náplni.

Číry až mierne opaleskujúci roztok s hodnotou pH 5,6 - 6,6 a s osmolalitou 250 - 450 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Saizen je indikovaný na liečbu:

Pediatrická populácia:

- s poruchou rastu u detí spôsobenou zníženým alebo chýbajúcim vylučovaním endogénneho rastového hormónu,
- s poruchou rastu u dievčat s dysgenézou gonád (Turnerov syndróm) potvrdenou chromozomálnym vyšetrením,
- s poruchou rastu u detí predpubertálneho veku v dôsledku chronického zlyhávania obličiek (CRF - chronic renal failure),
- s poruchou rastu (súčasná výška SDS < -2,5 a upravená výška rodičov SDS < -1) u detí malého veku, ktoré sa narodili malé vzhľadom na gestačný vek (SGA, small for gestational age) s pôrodnou hmotnosťou a/alebo dĺžkou pod -2 SD, u ktorých nedošlo k dobehnutiu rastu (HV SDS <0 počas posledného roka) do veku 4 rokov alebo neskôr.

Dospelí:

- Substitučná liečba dospelých s výrazným nedostatkom rastového hormónu, diagnostikovaným jednorazovým dynamickým testom na nedostatok rastového hormónu. Pacienti musia tiež spĺňať nasledovné kritériá:
 - Vznik v detstve
U pacientov, u ktorých bola v detstve diagnostikovaná deficiencia rastového hormónu, sa musí opakovať vyšetrenie a potvrdiť diagnóza deficiencie rastového hormónu pred začiatkom substitučnej liečby Saizenom.
 - Vznik v dospelosti

Musia to byť pacienti, u ktorých nedostatok rastového hormónu je následkom ochorenia hypotalamu alebo hypofýzy, a majú diagnostikovanú ešte aspoň jednu inú hormonálnu deficienciu (okrem prolaktínovej), a ktorí sú adekvátne substitučne liečení, ešte pred zahájením substitučnej liečby rastovým hormónom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Saizen 5,83 mg/ml je určený na viacnásobné použitie u jednotlivého pacienta.

Dávkovanie

Saizen sa odporúča podávať večer pred spaním v nasledujúcich dávkach:

Pediatrická populácia

Dávkovanie Saizenu sa má stanoviť individuálne pre každého pacienta na základe telesného povrchu alebo telesnej hmotnosti.

- Porucha rastu spôsobená nedostatočným vylučovaním endogénneho rastového hormónu: 0,7-1,0 mg/m² telesného povrchu denne alebo 0,025-0,035 mg/kg telesnej hmotnosti denne pri subkutánnom podaní.
- Porucha rastu u dievčat s dysgenézou gonád (Turnerov syndróm): 1,4 mg/m² telesného povrchu denne alebo 0,045-0,050 mg/kg telesnej hmotnosti denne pri subkutánnom podaní.
Súbežná liečba neandrogénnymi anabolickými steroidmi môže u pacientok s Turnerovým syndrómom zvýšiť rastovú odpoveď.
- Porucha rastu u detí v predpubertálnom veku v dôsledku chronického zlyhávania obličiek (CRF): 1,4 mg/m² telesného povrchu denne, čo približne zodpovedá 0,045-0,050 mg/kg telesnej hmotnosti denne pri subkutánnom podaní.
- Porucha rastu u detí malého veku, ktoré sa narodili malé vzhľadom na svoj gestačný vek (SGA):
Odporúčaná denná dávka je 0,035 mg/kg telesnej hmotnosti (alebo 1 mg/m²/deň) pri subkutánnom podaní.

Liečba sa má ukončiť, ak pacient dosiahol uspokojivú výšku pre dospelých alebo došlo k uzavretiu epifýz.

Pri poruche rastu u detí malého veku, ktoré sa narodili SGA, sa obvykle odporúča liečba až do dosiahnutia konečnej výšky. Ak je rýchlosť rastu SDS nižšia ako +1, liečba sa má ukončiť po prvom roku. Liečba sa má ukončiť po dosiahnutí konečnej výšky (definovaná ako rýchlosť rastu < 2 cm/rok) a ak je potrebné potvrdenie, že vek kostí predstavuje >14 rokov (u dievčat) alebo > 16 rokov (u chlapcov), čo zodpovedá uzatvoreniu epifyzárnych rastových štrbín.

Dospelí

Nedostatok rastového hormónu u dospelých

Na začiatku liečby somatropínom sa odporúčajú nízke dávky 0,15-0,3 mg podávané denne vo forme subkutánných injekcií. Dávka sa má postupne upraviť podľa kontroly hodnôt IGF-1 (inzulínu podobný rastový faktor 1). Najvyššia odporúčaná dávka rastového hormónu zriedkavo prekračuje 1,0 mg/deň. Zvyčajne sa má podávať najnižšia účinná dávka. Ženy môžu vyžadovať vyššiu dávku ako muži, pričom muži vykazujú zvýšenú citlivosť voči IGF-1 v priebehu času. To znamená, že existuje riziko, že ženy, zvlášť pacientky liečené perorálnou estrogénovou terapiou, nebudú liečené dostatočne. Zatiaľ čo muži môžu byť liečení nadmerne.

U starších alebo u pacientov s nadváhou môžu byť nevyhnutné nižšie dávky.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Súčasne dostupné údaje sú uvedené v časti 5.2, ale nie je možné vysloviť žiadne odporúčania ohľadom dávkovania.

Spôsob podávania

Pri podávaní injekčného roztoku Saizen postupujte podľa návodu v písomnej informácii pre používateľa a podľa návodu na použitie, ktorý je priložený k zvolenému injektoru: autoinjektor easypod alebo aluetta perový injektor.

Autoinjektor easypod je určený predovšetkým deťom od veku 7 rokov do dospelosti. Deti majú tieto zariadenia používať vždy pod dohľadom dospeléj osoby.

Pokyny na zaobchádzanie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Somatropín sa nemá používať na podporu rastu u detí s uzatvorenými epifýzami.

Somatropín sa nesmie používať ak existuje akýkoľvek dôkaz aktívneho nádorového ochorenia. Intrakraniálne tumory musia byť neaktívne a protinádorová liečba sa musí dokončiť pred začatím liečby rastovým hormónom. Ak existuje dôkaz o raste tumoru, liečba sa má prerušiť.

Somatropín sa nesmie používať v prípadoch proliferatívnej alebo pre-proliferatívnej diabetickej retinopatie.

Pacienti s akútnym závažným ochorením, ktorí trpia komplikáciami po operácii na otvorenom srdci, po operácii brucha, po viacnásobných náhodných traumách, pri akútnom respiračnom zlyhaní alebo podobných stavoch sa nemajú liečiť somatropínom.

Liečbu somatropínom sa má ukončiť u detí s chronickým renálnym ochorením v čase transplantácie obličky.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba sa má vykonávať pod pravidelným dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti v diagnostike a liečbe pacientov s deficienciou rastového hormónu.

Maximálna odporúčaná denná dávka sa nemá prekročiť (pozri časť 4.2).

Nádory

Pacienti s intrakraniálnou alebo extrakraniálnou neopláziou v remisii, ktorí sa liečia rastovým hormónom, sa musia pozorne a v pravidelných intervaloch sledovať lekárom.

Pacienti so sekundárnym nedostatkom rastového hormónu spôsobeným intrakraniálnym tumorom sa majú často vyšetrovať z dôvodu progresie alebo rekurencie základného chorobného procesu.

U pacientov liečených somatropínom, ktorí v detstve prekonali nádorové ochorenie, bolo zaznamenané zvýšené riziko vzniku druhého nádoru po ich prvej neoplazme. Intrakraniálne nádory, najmä meningiomy, sa vyskytli u pacientov liečených na prvotný nádor ožarovaním hlavy ako najčastejšie z týchto sekundárnych nádorov.

Praderovej-Williho syndróm

Somatropín nie je indikovaný na dlhodobú liečbu pediatrických pacientov, u ktorých sa genetickým vyšetrením potvrdila porucha rastu zapríčinená Praderovej-Williho syndrómom, pokiaľ sa u nich

zároveň nepotvrdila diagnóza deficiencie rastového hormónu. Po zahájení liečby rastovým hormónom pediatrickým pacientom trpiacim Praderovej-Williho syndrómom s jedným alebo viacerými nasledovnými rizikovými faktormi: závažná obezita, obštrukcia horných dýchacích ciest v anamnéze, prípadne spánkové apnoe v anamnéze, alebo neidentifikovaná infekcia dýchacích ciest, boli zaznamenané prípady spánkového apnoe a náhleho úmrtia.

Leukémia

U malého počtu pacientov s deficienciou rastového hormónu, z ktorých niekoľkí sa liečili somatropínom, bola zaznamenaná leukémia. Nie je však k dispozícii žiaden dôkaz, že výskyt leukémie sa zvyšuje u pacientov liečených rastovým hormónom bez predispozičných faktorov.

Citlivosť na inzulín

Pretože somatropín môže znižovať citlivosť na inzulín, je potrebné pacientov monitorovať kvôli výskytu glukózovej intolerancie. Po zahájení liečby somatropínom môže byť potrebné u diabetických pacientov upraviť dávkovanie inzulínu. Pacienti s diabetom alebo s intoleranciou glukózy sa majú v priebehu liečby somatropínom starostlivo sledovať.

Retinopatia

Prítomnosť stabilnej retinopatie nemá viesť k ukončeniu substitučnej liečby somatropínom.

Činnosť štítnej žľazy

Rastový hormón zvyšuje extratyreoidálnu konverziu T4 na T3, čo môže spôsobiť demaskovanie incipientnej hypotyreózy. Preto je u všetkých pacientov potrebné monitorovať činnosť štítnej žľazy. U pacientov s hypopituitarizmom je počas štandardnej substitučnej liečby nevyhnutné pri aplikácii somatropínu pozorne sledovať stav.

Benígna intrakraniálna hypertenzia

Pri silných alebo opakujúcich sa bolestiach hlavy, problémoch so zrakom, nevoľnosťou a/alebo vracaním sa odporúča funduskopia kvôli edému papily. Ak sa edém papily potvrdí, má sa zväziť diagnóza benígnej intrakraniálnej hypertenzie (alebo pseudotumoru mozgu) a ak je to vhodné, liečba Saizenom sa má ukončiť. V súčasnosti neexistujú dostatočné poznatky na podporu klinického rozhodovania o pacientoch po odznení intrakraniálnej hypertenzie. Ak sa znova začne liečba rastovým hormónom, je nevyhnutné starostlivo monitorovať príznaky intrakraniálnej hypertenzie.

Pankreatitída

Hoci sa vyskytuje vzácné, u pacientov liečených somatropínom je potrebné vziať do úvahy pankreatitídu, predovšetkým u detí, u ktorých sa vyskytne bolesť brucha.

Skolióza

Je známe, že skolióza je častejšia u niektorých skupín pacientov liečených somatropínom, napríklad u pacientov s Turnerovým syndrómom. Navyše, rýchly rast u každého dieťaťa môže spôsobiť progresiu skoliózy. Nepreukázalo sa, že somatropín zvyšuje výskyt alebo závažnosť skoliózy. Znamky skoliózy sa majú monitorovať počas liečby.

Protilátky

Tak ako u všetkých prípravkov s obsahom somatropínu, môžu sa u malého percenta pacientov vytvárať protilátky proti somatropínu. Väzbová kapacita týchto protilátok je nízka a nemá žiadny vplyv na rýchlosť rastu. U všetkých pacientov, ktorí nereagujú na liečbu, je potrebné uskutočniť vyšetrenie na prítomnosť protilátok proti somatropínu.

Epifyzeolýza hlavice stehennej kosti

U pacientov s endokrinnými poruchami, akými sú deficit rastového hormónu a hypotyreóza, sa môže častejšie vyskytnúť epifyzeolýza hlavy femuru a spája sa s prudkým rastom. U detí liečených rastovým hormónom môže nastať epifyzeolýza hlavy femuru buď kvôli základným endokrinným poruchám, alebo kvôli zvýšenej rýchlosti rastu spôsobenej liečbou. Prudký rast môže zvyšovať riziko

výskytu problémov s kĺbami, počas prudkého rastu v predpubertálnom období sú zvlášť preťažené bedrové kĺby. Lekári a rodičia detí liečených Saizenom musia byť vnímaví voči rozvinutiu krívania a voči sťažnostiam detí na bolesti bedrových či kolenných kĺbov.

Porucha rastu z dôvodu chronického zlyhania obličiek

Pacienti s poruchou rastu spôsobenou chronickým renálnym zlyhaním sa majú pravidelne sledovať či nedochádza k progresii renálnej osteodystrofie. U detí s pokročilou renálnou osteodystrofiou sa môže pozorovať epifyzeolýza hlavy femuru alebo avaskulárna nekróza hlavy femuru, hoci nie je zrejmé, či sú tieto problémy ovplyvnené liečbou rastovým hormónom. Pred začatím liečby sa musí vykonať RTG bedrového kĺbu.

Pred začatím liečby má byť u detí s chronickým renálnym zlyhaním znížená funkcia obličiek pod 50% v porovnaní s normálom. K potvrdeniu poruchy rastu sa má rast sledovať rok pred začiatkom liečby. Má byť zavedená konzervatívna liečba renálnej insuficiencie (ktorá zahŕňa kontrolu acidózy, hyperparatyreoidizmu a nutričného stavu jeden rok pred liečbou) a má sa v nej pokračovať aj počas liečby. V čase transplantácie obličiek sa má liečba ukončiť.

Deti, ktoré sa narodili malé na svoj gestačný vek

U malých detí narodených SGA sa majú pred začiatkom liečby vylúčiť iné zdravotné dôvody alebo liečby, ktoré môžu byť príčinou poruchy rastu.

U pacientov s SGA sa odporúča pred začiatkom liečby a potom v ročných intervaloch merať hladinu inzulínu a glukózy v krvi nalačno. U pacientov so zvýšeným rizikom *diabetes mellitus* (napr. rodinná anamnéza diabetu, obezita, zvýšený "body mass index", závažná inzulínová rezistencia, *acanthosis nigricans*) sa má vykonať perorálny glukózový tolerančný test (OGTT, oral glucose tolerance testing). Ak sa objaví zreteľný diabetes, rastový hormón sa nemá podávať.

U pacientov s SGA sa odporúča pred začiatkom liečby a potom dvakrát ročne merať hladinu IGF-I. Ak opakované merania hladín IGF-I presiahnu +2 SD v porovnaní s referenčnými hodnotami pre vek a stav puberty, je potrebné zvážiť úpravu dávky s ohľadom na pomer IGF-I/IGFBP-3.

Skúsenosti so začatím liečby u pacientov s SGA tesne pred nástupom puberty sú obmedzené. Z tohto dôvodu sa neodporúča začať liečbu tesne pred nástupom puberty. Skúsenosti u pacientov s SGA so Silverovým-Russellovým syndrómom sú obmedzené.

Časť výšky získanej liečbou so somatotropínom u detí malého veku narodených SGA sa môže stratiť ak sa liečba ukončí pred dosiahnutím finálnej výšky.

Retencia tekutín

U dospelých sa počas substitučnej liečby rastovým hormónom predpokladá retencia tekutín.

V prípade pretrvávajúceho edému alebo ťažkej parestézie sa má dávka znížiť, aby sa predišlo vzniku syndrómu karpálneho tunela.

Akútne závažné ochorenie

U všetkých pacientov, u ktorých dôjde k rozvoju akútneho závažného ochorenia, sa musí zvážiť možný prínos liečby somatotropínom oproti potenciálnemu riziku.

Interakcia s glukokortikoidmi

Začatie substitučnej liečby rastovým hormónom môže u niektorých pacientov odhaliť sekundárnu adrenokortikálnu insuficienciu tým, že dôjde ku zníženiu aktivity 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy typu 1 (11 β -HSD1), čo je enzým, ktorý premieňa neaktívny kortizón na kortizol a môže byť potrebné nahradenie glukokortikoidov. Začatie liečby somatotropínom u pacientov, ktorí súbežne dostávajú substitučnú glukokortikoidovú liečbu, môže viesť k prejavom deficitu kortizolu. Môže byť potrebná úprava dávky glukokortikoidov (pozri časť 4.5).

Použitie s perorálnou estrogénovou terapiou

Pokiaľ ženy, ktoré sú liečené somatropínom začínajú perorálnu substitučnú terapiu estrogénmi, môže byť nutné dávkovanie somatropínu zvýšiť, aby sa udržali sérové hladiny IGF-1 v normálnom rozmedzí odpovedajúceho veku. A naopak, ak ženy používajúce somatropín ukončia perorálnu terapiu estrogénmi, môže byť nutné dávku somatropínu znížiť, aby sa zabránilo nadbytku rastového hormónu a /alebo vedľajším účinkom (pozri časť 4.5).

Všeobecné

Na predchádzanie lipoatrofie je potrebné meniť miesto vpichu.

Deficiencia rastového hormónu u dospelých je celoživotný stav a v tomto zmysle má byť aj liečená, avšak skúsenosti s liečbou pacientov nad šesťdesiat rokov a skúsenosti s dlhodobou liečbou sú obmedzené.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej náplni, tj. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežná liečba glukokortikoidmi inhibuje rastové účinky liekov s obsahom somatropínu. U pacientov s deficienciou ACTH je potrebná dôsledná úprava dávok pri substitučnej liečbe glukokortikoidmi, aby sa zabránilo akémukoľvek inhibičnému účinku na rastový hormón.

Rastový hormón znižuje konverziu kortizónu na kortizol a môže odhaliť predtým nezistený centrálny hypoadrenalizmus alebo spôsobiť, že nízke dávky substitučných glukokortikoidov budú neúčinné (pozri časť 4.4).

U žien užívajúcich perorálnu estrogénovú substitučnú liečbu, môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie somatropínu tak, aby sa dosiahli ciele liečby (pozri časť 4.4.).

Údaje z interakčnej štúdie uskutočnenej u dospelých pacientov s deficienciou rastového hormónu naznačujú, že podávanie somatropínu môže zvýšiť klírens látok metabolizovaných izoenzýmami cytochrómu P450. Obzvlášť zvýšený klírens môžu vykazovať látky metabolizované cytochrómom P 450 3A4 (napr. pohlavné hormóny, kortikosteroidy, antikonvulzíva a cyklosporín), čo môže spôsobiť ich zníženie hladiny v plazme. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dipozícii žiadne klinické údaje týkajúce sa tehotenstva. Reprodukčné štúdie na zvieratách s prípravkami s obsahom somatropínu nepreukázali žiadne dôkazy o zvýšenom riziku nežiaducich účinkov pre embryo alebo plod (pozri časť 5.3). Avšak, neodporúča sa podávať lieky s obsahom somatropínu ženám počas gravidity, ani ženám vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Neboli uskutočnené žiadne klinické štúdie so somatropínom u dojčiacich žien. Nie je známe, či sa somatropín vylučuje do ľudského mlieka. Preto je nutná opatrnosť pri podávaní somatropínu dojčiacim ženám.

Fertilita

Predklinické štúdie toxicity ukázali, že somatropín nevyvolal nežiaduce účinky na plodnosť mužov a žien (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lieky s obsahom somatropínu nemajú žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Až u 10% pacientov sa môže objaviť sčervenanie a svrbenie v mieste podania injekcie..

U dospelých sa počas substitučnej liečby rastovým hormónom očakáva výskyt retencie tekutín.

Klinickými prejavmi retencie tekutín môžu byť edém, opuch kĺbov, artralgia, myalgia a parestézia. Tieto symptómy/prejavy sú však zvyčajne prechodné a závislé od dávky.

Dospelí pacienti s deficienciou rastového hormónu diagnostikovanou v detstve uvádzali výskyt nežiaducich účinkov menej často než tí, u ktorých sa deficiencia rastového hormónu prejavila až v dospelosti.

U malého percenta pacientov sa môžu tvoriť protilátky proti somatropínu; dosiaľ mali protilátky nízku väzbovú kapacitu a nesúviseli so spomalením rastu s výnimkou pacientov s deléciou génov. Vo veľmi zriedkavých prípadoch, keď je nízky vzrast spôsobený deléciou génového komplexu pre rastový hormón, môže liečba rastovým hormónom indukovať tvorbu protilátok spomaľujúcich rast.

U malého počtu pacientov s deficienciou rastového hormónu, z ktorých niekoľkí sa liečili somatropínom, bola zaznamenaná leukémia. Nie sú však žiadne dôkazy, že sa incidencia leukémie zvyšuje u osôb liečených rastovým hormónom, ktorí nemajú žiadne predispozičné faktory.

Nasledujúce definície uvedené nižšie sa používajú na vyjadrenie frekvencia výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému				Lokalizované a generalizované reakcie z precitlivenosti
Poruchy endokrinného systému			Hypotyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy	U dospelých: retencia tekutín: periférny edém, stuhnutosť,	U detí: retencia tekutín: periférny edém, stuhnutosť, artralgia, myalgia, parestézia		Inzulínová rezistencia môže viesť k hyperinzulinizmu a v zriedkavých

	artralgia, myalgia, parestézia			prípadoch k hyperglykémii
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy (ojedinele), syndróm karpálneho tunela (u dospelých)	Idiopatická intrakraniálna hypertenzia (benígna intrakraniálna hypertenzia), syndróm karpálneho tunela (u detí)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu				Pankreatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Epifyzeolýza hlavy femuru (<i>Epiphysiolysis capitis femoris</i>), alebo avaskulárna nekróza hlavy femuru	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Gynekomastia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania, lokalizovaná lipoatrofia, ktorej sa možno vyhnúť striedaním miesta vpichu			

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedeného v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Prekračovanie odporúčaných dávok môže spôsobiť nežiaduce účinky. Predávkovanie môže viesť k hypoglykémii a následnej hyperglykémii. Okrem toho predávkovanie somatropínom pravdepodobne spôsobuje prejavy retencie tekutín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormóny hypofýzy a hypotalamu a analógy, somatropín a analógy
ATC kód: H01AC01

Saizen obsahuje rekombinantný ľudský rastový hormón vyrobený metódami génového inžinierstva v cicavčích bunkách.

Je to peptid tvorený 191 aminokyselinami, ktorý je identický s ľudským hypofyzárnym rastovým hormónom z hľadiska poradia a zloženia aminokyselín aj z hľadiska peptidovej mapy, izoelektrického bodu, molekulovej hmotnosti, izomérskej štruktúry a bioaktivity.

Rastový hormón je syntetizovaný v transformovanej línii myšacích buniek, ktoré sú modifikované pridaním génu pre hypofyzárny rastový hormón.

Saizen je anabolický a antikatabolický prípravok, ktorý ovplyvňuje nielen rast organizmu, ale aj stavbu tela a metabolizmus. Pôsobí na špecifické receptory na mnohých typoch buniek, vrátane myocytov, hepatocytov, adipocytov, lymfocytov a hematopoetických buniek. Niektoré, avšak nie všetky jeho účinky sú sprostredkované pomocou iných skupín hormónov, tzv. somatomedínov (IGF-1 a IGF-2).

Podanie Saizenu spôsobuje v závislosti od dávky zvýšenie hladín IGF-1, IGFBP-3, neesterifikovaných mastných kyselín a glycerolu, pokles obsahu močoviny v krvi, znížené vylučovanie dusíka, sodíka a draslíka močom. Trvanie zvýšenia hladín rastového hormónu môže hrať úlohu pri stanovení rozsahu účinkov. Pravdepodobné je relatívne nasýtenie účinkov Saizenu pri vysokých dávkach. To sa netýka glykémie a vylučovania C-peptidu močom, ktoré sú významne zvýšené po vysokých dávkach (20 mg).

V randomizovanom klinickom skúšaní viedla trojročná liečba predpubertálnych detí malého veku narodených SGA s dávkou 0,067 mg/kg/deň k priemernému zvýšeniu výšky o +1,8 výškového SDS. U tých detí, ktoré nepokračovali v liečbe dlhšie ako 3 roky, došlo k strate časti liečebného prínosu, no pacienti si udržali významné zvýšenie o +0,7 výškového SDS v konečnej výške ($p < 0,01$ v porovnaní s východiskovým stavom). Pacienti, ktorí sa liečili v druhom liečebnom cykle, po rôzne dlhom pozorovacom období dosiahli celkové zvýšenie o +1,3 výškového SDS v konečnej výške ($p = 0,001$ v porovnaní s východiskovým stavom). (Priemerná dĺžka kumulatívnej liečby v tejto skupine bola 6,1 roku). Zvýšenie výškového SDS (+1,3±1,1) v konečnej výške bolo v tejto skupine významne odlišné ($p < 0,05$) od zvýšenia výškového SDS dosiahnutého v prvej skupine (+0,7±0,8), ktorá sa v priemere liečila len 3 roky.

Druhé klinické skúšanie sledovalo dve odlišné dávkovacie schémy počas štyroch rokov. Jedna skupina sa liečila s dávkou 0,067 mg/kg/deň počas 2 rokov a potom sa sledovala bez liečby ďalšie 2 roky. Druhá skupina sa liečila s 0,067 mg/kg/deň v prvom a treťom roku a neliečila sa v druhom a štvrtom roku. U oboch liečebných režimov bola kumulatívna podávaná dávka 0,033 mg/kg/deň v priebehu štvorročného obdobia štúdie. Obe skupiny potvrdili porovnateľné zrýchlenie rastu a významné zlepšenie o +1,55 ($p < 0,0001$) a +1,43 ($p < 0,0001$) výškového SDS v príslušnom poradí na konci štvorročného obdobia liečby. Dlhodobé údaje o bezpečnosti sú stále obmedzené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Saizenu je lineárna minimálne v dávke do 8 IU (2,67 mg). Pri vyšších dávkach (60 IU/20 mg) nemožno vylúčiť určitý stupeň nelinearity, avšak bez klinickej významnosti.

Po intravenóznom podaní zdravým dobrovoľníkom je distribučný objem v rovnovážnom stave asi 7 litrov, celkový metabolický klírens je približne 15 l/hod, zatiaľ čo obličkový klírens je zanedbateľný a eliminačný polčas liečiva je v rozmedzí 20 až 35 minút.

Po jednorazovej dávke Saizenu podanej subkutánne alebo intramuskulárne je zdanlivý výsledný polčas oveľa dlhší, približne 2 až 4 hodiny. Je to spôsobené rýchlosťou limitujúcim procesom vstrebávania.

Absolútna biologická dostupnosť pri oboch spôsoboch podania je 70-90 %.

Maximálne sérové koncentrácie rastového hormónu sa dosahujú približne po 4 hodinách a sérové hladiny rastového hormónu sa vracajú k počiatočným po 24 hodinách, čo naznačuje, že rastový hormón sa po opakovanom podávaní nehromadí.

Preukázalo sa, že Saizen injekčný roztok (5,83 a 8 mg/ml) podávaný subkutánne je bioekvivalentný s liekovou formou 8 mg lyofilizátu.

Porucha funkcie obličiek

Je známe, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek dochádza k zníženiu klírnsu somatropínu. Klinický význam tohto zistenia avšak nie je známy.

U prepubertálnych detí s rastovou poruchou, v dôsledku chronického zlyhania obličiek, sa odporúča špecifické dávkovanie (pozri bod 4.2).

Porucha funkcie pečene

Je známe, že u pacientov s poruchou funkcie pečene dochádza k zníženiu klírnsu somatropínu. Klinický význam tohto zistenia avšak nie je známy, nakoľko Saizen nebol sledovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že injekčný roztok Saizen má veľmi dobrú lokálnu toleranciu, keď sa podal zvieratám subkutánne s koncentráciou 8 mg/ml a s objemom 1 ml /miesto vpichu. Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre človeka. Formálne skúšky karcinogenity neboli uskutočnené. Odôvodňuje sa to proteínovým charakterom liečiva a negatívnym výsledkom vyšetrenia genotoxicity.

Potenciálne účinky somatropínu na rast preexistujúcich nádorov sa hodnotili prostredníctvom experimentov *in vitro* a *in vivo* vrátane potkanov v dávkach 15 mg/kg/ deň (viac ako 120-násobok zvyčajnej maximálnej dennej klinickej dávky u dospelých a 60-násobok u detí), ktoré preukázali, že sa neočakáva, že rekombinantný ľudský rastový hormón u pacientov spôsobí alebo stimuluje nádory.

Reprodukčné toxikologické štúdie vykonané na potkanoch a králikoch v dávkach do 3,3 mg/kg/deň (viac ako 25-násobok zvyčajnej maximálnej dennej klinickej dávky u dospelých a 14-násobok u detí) nepreukázali nepriaznivé účinky na embryofetálny vývoj ani na vývoj alebo plodnosť F1 generácie. Plodnosť dospelých samcov a samíc potkanov nebola narušená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
poloxamér 188
fenol
kyselina citrónová (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibilita

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

Chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita pri použití bola preukázaná po dobu celkom 28 dní pri teplote od 2°C do 8°C, z toho až do 7 dní sa môže uchovávať pri alebo do 25 °C.

Ďalšie podmienky a doba uchovávaní sú na zodpovednosti používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Nepoužitú náplň Saizenu uchovávajúte v chladničke (2°C - 8°C). Neuchovávajúte v mrazničke. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po podaní prvej injekcie sa náplň Saizenu, autoinjektor easypod obsahujúci náplň Saizenu alebo aluetta perový injektor obsahujúci náplň Saizenu musia uchovávať v chladničke (2°C - 8°C) maximálne po dobu 28 dní, z toho až do 7 dní sa môže uchovávať mimo chladničky, pri alebo do 25 °C (pozri časť 6.3).

Ak sa uchováva mimo chladničky po dobu až do 7 dní, náplň Saizenu sa musí uložiť späť do chladničky a použiť do 28 dní po podaní prvej injekcie.

Pri použití autoinjektora easypod alebo aluetta perového injektora, náplň uchovávajúte vloženú v pomôčke (zariadení).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Obal náplne je z bezfarebného skla typu I, s uzáverom z brómbutylovej gumovej plunžerovej zátky a ochranného alumíniového viečka s jednotlivou brómbutylovou gumovou vložkou.

Sklenená náplň obsahujúca 6 mg somatropínu je označená farebnou nálepkou (modrá).

Saizen 5,83 mg/ml injekčný roztok v náplni je dostupný v nasledujúcich veľkostiach balenia:

Balenie s 1 náplňou, každá obsahuje 1,03 ml roztoku (6 mg somatropínu).

Balenie s 5 náplňami, každá obsahuje 1,03 ml roztoku (6 mg somatropínu).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Náplň obsahuje roztok Saizenu 5,83 mg/ml a je určená iba na použitie s easypod autoinjektorom alebo s aluetta perovým injektorom.

Perové injektory aluetta a náplne Saizenu sú dostupné v rôznych veľkostiach balenia.

Každý aluetta perový injektor je farebne označený a musí sa používať iba s odpovedajúcou farebne označenou náplňou Saizen, tak aby bola zvolená správna dávka. Aluetta perový injektor 6 (modrý) sa musí použiť s náplňou obsahujúcou 6 mg somatropínu (modrá).

Pokyny na uchovávanie injektorov, ktoré obsahujú náplň, pozri časť 6.4.

Injekčný roztok má byť číry až mierne opaleskujúci, bez pevných častíc a bez viditeľných prejavov chyby v kvalite. Roztok obsahujúci častice sa nesmie podávať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
00176 Rím
Taliansko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0815/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. novembra 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. decembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Saizen 8 mg/ml injekčný roztok v náplni

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna náplň obsahuje 1,50 ml roztoku (12 mg somatropínu*) alebo 2,50 ml roztoku (20 mg somatropínu*).

* rekombinantný ľudský rastový hormón vyrobený rekombinantnou DNA technológiou v cicavčích bunkách.

1 ml roztoku obsahuje 8 mg somatropínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v náplni.

Číry až mierne opaleskujúci roztok s hodnotou pH 5,6 - 6,6 a s osmolalitou 250 - 450 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Saizen je indikovaný na liečbu:

Pediatrická populácia:

- s poruchou rastu u detí spôsobenou zníženým alebo chýbajúcim vylučovaním endogénneho rastového hormónu,
- s poruchou rastu u dievčat s dysgenézou gonád (Turnerov syndróm) potvrdenou chromozomálnym vyšetrením,
- s poruchou rastu u detí predpubertálneho veku v dôsledku chronického zlyhávania obličiek (CRF - chronic renal failure),
- s poruchou rastu (súčasná výška SDS < -2,5 a upravená výška rodičov SDS < -1) u detí malého vzrastu, ktoré sa narodili malé vzhľadom na gestačný vek (SGA – small for gestational age) s pôrodnou hmotnosťou a/alebo dĺžkou pod -2 SD, u ktorých nedošlo k dobehnutiu rastu (HV SDS <0 počas posledného roka) do veku 4 rokov alebo neskôr.

Dospelí:

- Substitučná liečba dospelých s výrazným nedostatkom rastového hormónu, diagnostikovaným jednorazovým dynamickým testom na nedostatok rastového hormónu. Pacienti musia tiež spĺňať nasledovné kritériá:
 - Vznik v detstve
U pacientov, u ktorých bola v detstve diagnostikovaná deficiencia rastového hormónu, sa musí opakovať vyšetrenie a potvrdiť diagnóza deficiencie rastového hormónu pred začiatkom substitučnej liečby Saizenom.
 - Vznik v dospelosti

Musia to byť pacienti, u ktorých nedostatok rastového hormónu je následkom ochorenia hypotalamu alebo hypofýzy, a majú diagnostikovanú ešte aspoň jednu inú hormonálnu deficienciu (okrem prolaktínovej), a ktorí sú adekvátne substitučne liečení ešte pred zahájením substitučnej liečby rastovým hormónom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Saizen 8 mg/ml je určený na viacnásobné použitie u jednotlivého pacienta.

Dávkovanie

Saizen sa odporúča podávať večer pred spaním v nasledujúcich dávkach:

Pediatrická populácia:

Dávkovanie Saizenu sa má stanoviť individuálne pre každého pacienta na základe telesného povrchu alebo telesnej hmotnosti.

- Porucha rastu spôsobená nedostatočným vylučovaním endogénneho rastového hormónu: 0,7-1,0 mg/m² telesného povrchu denne alebo 0,025-0,035 mg/kg telesnej hmotnosti denne pri subkutánnom podaní.
- Porucha rastu u dievčat s dysgenézou gonád (Turnerov syndróm): 1,4 mg/m² telesného povrchu denne alebo 0,045-0,050 mg/kg telesnej hmotnosti denne pri subkutánnom podaní.
Súbežná liečba neandrogénnymi anabolickými steroidmi môže u pacientok s Turnerovým syndrómom zvýšiť rastovú odpoveď.
- Porucha rastu u detí v predpubertálnom veku v dôsledku chronického zlyhávania obličiek (CRF): 1,4 mg/m² telesného povrchu denne, čo približne zodpovedá 0,045-0,050 mg/kg telesnej hmotnosti (BW) denne pri subkutánnom podaní.
- Porucha rastu u detí malého veku, ktoré sa narodili malé vzhľadom na svoj gestačný vek (SGA):
Odporúčaná denná dávka je 0,035 mg/kg telesnej hmotnosti (alebo 1 mg/m²/deň) pri subkutánnom podaní.

Liečba sa má ukončiť, ak pacient dosiahol uspokojivú výšku pre dospelých alebo došlo k uzavretiu epifýz.

Pri poruche rastu u detí malého veku, ktoré sa narodili SGA, sa obvykle odporúča liečba až do dosiahnutia konečnej výšky. Ak je rýchlosť rastu SDS nižšia ako +1, liečba sa má ukončiť po prvom roku. Liečba sa má ukončiť po dosiahnutí konečnej výšky (definovaná ako rýchlosť rastu < 2 cm/rok) a ak je potrebné potvrdenie, že vek kostí predstavuje >14 rokov (u dievčat) alebo > 16 rokov (u chlapcov), čo zodpovedá uzatvoreniu epifyzárnych rastových štrbín.

Dospelí:

Nedostatok rastového hormónu u dospelých

Na začiatku liečby somatropínom sa odporúčajú nízke dávky 0,15-0,3 mg podávané denne vo forme subkutánných injekcií. Dávka sa má postupne upraviť podľa kontroly hodnôt

IGF-1 (inzulínu podobný rastový faktor 1). Najvyššia odporúčaná dávka rastového hormónu zriedkavo prekračuje 1,0 mg/deň. Zvyčajne sa má podávať najnižšia účinná dávka.

Ženy môžu vyžadovať vyššiu dávku ako muži, pričom muži vykazujú zvýšenú citlivosť voči IGF-1 v priebehu času. To znamená, že existuje riziko, že ženy, zvlášť pacientky liečené perorálnou estrogénovou terapiou, nebudú liečené dostatočne. Zatiaľ čo muži môžu byť liečení nadmerne.

U starších alebo u pacientov s nadváhou môžu byť nevyhnutné nižšie dávky.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Súčasne dostupné údaje sú uvedené v časti 5.2, ale nie je možné vysloviť žiadne odporúčania ohľadom dávkovania.

Spôsob podávania

Pri podávaní injekčného roztoku Saizen postupujte podľa návodu v písomnej informácii pre používateľa a podľa návodu na použitie, ktorý je priložený k zvolenému injektoru: autoinjektor easypod alebo aluetta perový injektor.

Autoinjektor easypod je určený predovšetkým deťom od veku 7 rokov do dospelosti. Deti majú tieto zariadenia používať vždy pod dohľadom dospeléj osoby.

Pokyny na zaobchádzanie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Somatropín sa nemá používať na podporu rastu u detí s uzatvorenými epifýzami.

Somatropín sa nesmie používať ak existuje akýkoľvek dôkaz aktívneho nádorového ochorenia. Intrakraniálne tumory musia byť neaktívne a protinádorová liečba sa musí dokončiť pred začatím liečby rastovým hormónom. Ak existuje dôkaz o raste tumoru, liečba sa má prerušiť.

Somatropín sa nesmie používať v prípadoch proliferatívnej alebo pre-proliferatívnej diabetickej retinopatie.

Pacienti s akútnym závažným ochorením, ktorí trpia komplikáciami po operácii na otvorenom srdci, po operácii brucha, po viacnásobných náhodných traumách, pri akútnom respiračnom zlyhaní alebo podobných stavoch sa nemajú liečiť somatropínom.

Liečbu somatropínom sa má ukončiť u detí s chronickým renálnym ochorením v čase transplantácie obličky.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečba sa má vykonávať pod pravidelným dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti v diagnostike a liečbe pacientov s deficienciou rastového hormónu.

Maximálna odporúčaná denná dávka sa nemá prekročiť (pozri časť 4.2).

Nádory

Pacienti s intrakraniálnou alebo extrakraniálnou neopláziou v remisii, ktorí sa liečia rastovým hormónom, sa musia pozorne a v pravidelných intervaloch sledovať lekárom.

Pacienti so sekundárnym nedostatkom rastového hormónu spôsobeným intrakraniálnym tumorom sa majú často vyšetrovať z dôvodu progresie alebo rekurencie základného chorobného procesu.

U pacientov liečených somatropínom, ktorí v detstve prekonali nádorové ochorenie, bolo zaznamenané zvýšené riziko vzniku druhého nádoru po ich prvej neoplazme. Intrakraniálne nádory, najmä meningiómy, sa vyskytli u pacientov liečených na prvotný nádor ožarovaním hlavy ako najčastejši z týchto sekundárnych nádorov.

Praderovej-Williho syndróm

Somatropín nie je indikovaný na dlhodobú liečbu pediatrických pacientov, u ktorých sa genetickým vyšetrením potvrdila porucha rastu zapríčinená Praderovej-Williho syndrómom, pokiaľ sa u nich zároveň nepotvrdila diagnóza deficiencie rastového hormónu. Po zahájení liečby rastovým hormónom

pediatrickým pacientom trpiacim Praderovej-Williho syndrómom s jedným alebo viacerými nasledovnými rizikovými faktormi: závažná obezita, obštrukcia horných dýchacích ciest v anamnéze, prípadne spánkové apnoe v anamnéze, alebo neidentifikovaná infekcia dýchacích ciest, boli zaznamenané prípady spánkového apnoe a náhleho úmrtia.

Leukémia

U malého počtu pacientov s deficienciou rastového hormónu, z ktorých niekoľkí sa liečili somatropínom, bola zaznamenaná leukémia. Nie je však k dispozícii žiaden dôkaz, že výskyt leukémie sa zvyšuje u pacientov liečených rastovým hormónom bez predispozičných faktorov.

Citlivosť na inzulín

Pretože somatropín môže znižovať citlivosť na inzulín, je potrebné pacientov monitorovať kvôli výskytu glukózovej intolerancie. Po zahájení liečby somatropínom môže byť potrebné u diabetických pacientov upraviť dávkovanie inzulínu. Pacienti s diabetom alebo s intoleranciou glukózy sa majú v priebehu liečby somatropínom starostlivo sledovať.

Retinopatia

Prítomnosť stabilnej retinopatie nemá viesť k ukončeniu substitučnej liečby somatropínom.

Činnosť štítnej žľazy

Rastový hormón zvyšuje extratyreoidálnu konverziu T4 na T3, čo môže spôsobiť demaskovanie incipientnej hypotyreózy. Preto je u všetkých pacientov potrebné monitorovať činnosť štítnej žľazy. U pacientov s hypopituitarizmom je počas štandardnej substitučnej liečby nevyhnutné pri aplikácii somatropínu pozorne sledovať stav.

Benígna intrakraniálna hypertenzia

Pri silných alebo opakujúcich sa bolestiach hlavy, problémoch so zrakom, nevoľnosťou a/alebo vracaním sa odporúča funduskopia kvôli edému papily. Ak sa edém papily potvrdí, má sa zvážiť diagnóza benígnej intrakraniálnej hypertenzie (alebo pseudotumoru mozgu) a ak je to vhodné, liečba Saizenom sa má ukončiť. V súčasnosti neexistujú dostatočné poznatky na podporu klinického rozhodovania o pacientoch po odznení intrakraniálnej hypertenzie. Ak sa znova začne liečba rastovým hormónom, je nevyhnutné starostlivo monitorovať príznaky intrakraniálnej hypertenzie.

Pankreatitída

Hoci sa vyskytuje vzácné, u pacientov liečených somatropínom je potrebné vziať do úvahy pankreatitídu, predovšetkým u detí, u ktorých sa vyskytne bolesť brucha.

Skolióza

Je známe, že skolióza je častejšia u niektorých skupín pacientov liečených somatropínom, napríklad u pacientov s Turnerovým syndrómom. Navyše, rýchly rast u každého dieťaťa môže spôsobiť progresiu skoliózy. Nepreukázalo sa, že somatropín zvyšuje výskyt alebo závažnosť skoliózy. Znamky skoliózy sa majú monitorovať počas liečby.

Protilátky

Tak ako u všetkých prípravkov s obsahom somatropínu, môžu sa u malého percenta pacientov vytvárať protilátky proti somatropínu. Väzbová kapacita týchto protilátok je nízka a nemá žiadny vplyv na rýchlosť rastu. U všetkých pacientov, ktorí nereagujú na liečbu, je potrebné uskutočniť vyšetrenie na prítomnosť protilátok proti somatropínu.

Epifyzeolýza hlavice stehennej kosti

U pacientov s endokrinnými poruchami, akými sú deficit rastového hormónu a hypotyreóza, sa môže častejšie vyskytnúť epifyzeolýza hlavy femuru a spája sa s prudkým rastom. U detí liečených rastovým hormónom môže nastať epifyzeolýza hlavy femuru buď kvôli základným endokrinným poruchám, alebo kvôli zvýšenej rýchlosti rastu spôsobenej liečbou. Prudký rast môže zvyšovať riziko výskytu problémov s kĺbami, počas prudkého rastu v predpubertálnom období sú zvlášť preťažené

bedrové kĺby. Lekári a rodičia detí liečených Saizenom musia byť vnímaví voči rozvinutiu krívania a voči sťažnostiam detí na bolesti bedrových či kolenných kĺbov.

Porucha rastu z dôvodu chronického zlyhania obličiek

Pacienti s poruchou rastu spôsobenou chronickým renálnym zlyhaním sa majú pravidelne sledovať či nedochádza k progresii renálnej osteodystrofie. U detí s pokročilou renálnou osteodystrofiou sa môže pozorovať epifyzeolýza hlavy femuru alebo avaskulárna nekróza hlavy femuru, hoci nie je zrejmé, či sú tieto problémy ovplyvnené liečbou rastovým hormónom. Pred začatím liečby sa musí vykonať RTG bedrového kĺbu.

Pred začatím liečby má byť u detí s chronickým renálnym zlyhaním znížená funkcia obličiek pod 50% v porovnaní s normálom. K potvrdeniu poruchy rastu sa má rast sledovať rok pred začiatkom liečby. Má byť zavedená konzervatívna liečba renálnej insuficiencie (ktorá zahŕňa kontrolu acidózy, hyperparatyroidizmu a nutričného stavu jeden rok pred liečbou) a má sa v nej pokračovať aj počas liečby. V čase transplantácie obličiek sa má liečba ukončiť.

Deti, ktoré sa narodili malé na svoj gestačný vek

U malých detí narodených SGA sa majú pred začiatkom liečby vylúčiť iné zdravotné dôvody alebo liečby, ktoré môžu byť príčinou poruchy rastu.

U pacientov s SGA sa odporúča pred začiatkom liečby a potom v ročných intervaloch merať hladinu inzulínu a glukózy v krvi nalačno. U pacientov so zvýšeným rizikom *diabetes mellitus* (napr. rodinná anamnéza diabetu, obezita, zvýšený "body mass index", závažná inzulínová rezistencia, *acanthosis nigricans*) sa má vykonať perorálny glukózový tolerančný test (OGTT, oral glucose tolerance testing). Ak sa objaví zreteľný diabetes, rastový hormón sa nemá podávať.

U pacientov s SGA sa odporúča pred začiatkom liečby a potom dvakrát ročne merať hladinu IGF-I. Ak opakované merania hladín IGF-I presiahnu +2 SD v porovnaní s referenčnými hodnotami pre vek a stav puberty, je potrebné zvážiť úpravu dávky s ohľadom na pomer IGF-I/IGFBP-3.

Skúsenosti so začatím liečby u pacientov s SGA tesne pred nástupom puberty sú obmedzené. Z tohto dôvodu sa neodporúča začať liečbu tesne pred nástupom puberty. Skúsenosti u pacientov s SGA so Silverovým-Russellovým syndrómom sú obmedzené.

Časť výšky získanej liečbou so somatotropínom u detí malého veku narodených SGA sa môže stratiť ak sa liečba ukončí pred dosiahnutím finálnej výšky.

Retencia tekutín

U dospelých sa počas substitučnej liečby rastovým hormónom predpokladá retencia tekutín.

V prípade pretrvávajúceho edému alebo ťažkej parestézie sa má dávka znížiť, aby sa predišlo vzniku syndrómu karpálneho tunela.

Akútne závažné ochorenie

U všetkých pacientov, u ktorých dôjde k rozvoju akútneho závažného ochorenia, sa musí zvážiť možný prínos liečby somatotropínom oproti potenciálnemu riziku.

Interakcia s glukokortikoidmi

Začatie substitučnej liečby rastovým hormónom môže u niektorých pacientov odhaliť sekundárnu adrenokortikálnu insuficienciu tým, že dôjde ku zníženiu aktivity 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy typu 1 (11 β -HSD1), čo je enzým, ktorý premieňa neaktívny kortizón na kortizol a môže byť potrebné nahradenie glukokortikoidov. Začatie liečby somatotropínom u pacientov, ktorí súbežne dostávajú substitučnú glukokortikoidovú liečbu, môže viesť k prejavom deficitu kortizolu. Môže byť potrebná úprava dávky glukokortikoidov (pozri časť 4.5).

Použitie s perorálnou estrogénovou terapiou

Pokiaľ ženy, ktoré sú liečené somatropínom začínajú perorálnu substitučnú terapiu estrogénmi, môže byť nutné dávkovanie somatropínu zvýšiť, aby sa udržali sérové hladiny IGF-1 v normálnom rozmedzí odpovedajúceho veku. A naopak, ak ženy používajúce somatropín ukončia perorálnu terapiu estrogénmi, môže byť nutné dávku somatropínu znížiť, aby sa zabránilo nadbytku rastového hormónu a /alebo vedľajším účinkom (pozri časť 4.5).

Všeobecné

Na predchádzanie lipoatrofie je potrebné meniť miesto vpichu.

Deficiencia rastového hormónu u dospelých je celoživotný stav a v tomto zmysle má byť aj liečená, avšak skúsenosti s liečbou pacientov nad šesťdesiat rokov a skúsenosti s dlhodobou liečbou sú obmedzené.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej náplni, tj. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežná liečba glukokortikoidmi inhibuje rastové účinky liekov s obsahom somatropínu. U pacientov s deficienciou ACTH je potrebná dôsledná úprava dávok pri substitučnej liečbe glukokortikoidmi, aby sa zabránilo akémukoľvek inhibičnému účinku na rastový hormón.

Rastový hormón znižuje konverziu kortizónu na kortizol a môže odhaliť predtým nezistený centrálny hypoadrenalizmus alebo spôsobiť, že nízke dávky substitučných glukokortikoidov budú neúčinné (pozri časť 4.4).

U žien užívajúcich perorálnu estrogénovú substitučnú liečbu, môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie somatropínu tak, aby sa dosiahli ciele liečby (pozri časť 4.4.)

Údaje z interakčnej štúdie uskutočnenej u dospelých pacientov s deficienciou rastového hormónu naznačujú, že podávanie somatropínu môže zvýšiť klírens látok metabolizovaných izoenzýmami cytochrómu P450. Obzvlášť zvýšený klírens môžu vykazovať látky metabolizované cytochrómom P 450 3A4 (napr. pohlavné hormóny, kortikosteroidy, antikonvulzíva a cyklosporín), čo môže spôsobiť ich zníženie hladiny v plazme. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dipozícii žiadne klinické údaje týkajúce sa tehotenstva. Reprodukčné štúdie na zvieratách s prípravkami s obsahom somatropínu nepreukázali žiadne dôkazy o zvýšenom riziku nežiaducich účinkov pre embryo alebo plod (pozri časť 5.3). Avšak, neodporúča sa podávať lieky s obsahom somatropínu ženám počas gravidity, ani ženám vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Neboli uskutočnené žiadne klinické štúdie so somatropínom u dojčiacich žien. Nie je známe, či sa somatropín vylučuje do ľudského mlieka. Preto je nutná opatrnosť pri podávaní somatropínu dojčiacim ženám.

Fertilita

Predklinické štúdie toxicity ukázali, že somatropín nevyvolal nežiaduce účinky na plodnosť mužov a žien (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lieky s obsahom somatropínu nemajú žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Až u 10% pacientov sa môže objaviť sčervenanie a svrbenie v mieste podania injekcie.

U dospelých sa počas substitučnej liečby rastovým hormónom očakáva výskyt retencie tekutín.

Klinickými prejavmi retencie tekutín môžu byť edém, opuch kĺbov, artralgia, myalgia a parestézia. Tieto symptómy/prejavy sú však zvyčajne prechodné a závislé od dávky.

Dospelí pacienti s deficienciou rastového hormónu diagnostikovanou v detstve uvádzali výskyt nežiaducich účinkov menej často než tí, u ktorých sa deficiencia rastového hormónu prejavila až v dospelosti.

U malého percenta pacientov sa môžu tvoriť protilátky proti somatropínu; doposiaľ mali protilátky nízku väzbovú kapacitu a nesúviseli so spomalením rastu s výnimkou pacientov s deléciou génov. Vo veľmi zriedkavých prípadoch, keď je nízky vzrast spôsobený deléciou génového komplexu pre rastový hormón, môže liečba rastovým hormónom indukovať tvorbu protilátok spomaľujúcich rast.

U malého počtu pacientov s deficienciou rastového hormónu, z ktorých niekoľkí sa liečili somatropínom, bola zaznamenaná leukémia. Nie sú však žiadne dôkazy, že sa incidencia leukémie zvyšuje u osôb liečených rastovým hormónom, ktorí nemajú žiadne predispozičné faktory.

Nasledujúce definície uvedené nižšie sa používajú na vyjadrenie frekvencia výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy imunitého systému				Lokalizované a generalizované reakcie z precitlivenosti
Poruchy endokrinného systému			Hypotyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy	U dospelých: retencia tekutín: periférny edém, stuhnutosť, artralgia, myalgia, parestézia	U detí: retencia tekutín: periférny edém, stuhnutosť, artralgia, myalgia, parestézia		Inzulínová rezistencia môže viesť k hyperinzulinizmu a v zriedkavých prípadoch k hyperglykémii
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy (ojedinele),	Idiopatická intrakraniálna		

	syndróm karpálneho tunela (u dospelých)	hypertenzia (benígna intrakraniálna hypertenzia), syndróm karpálneho tunela (u detí)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu				Pankreatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Epifyzeolýza hlavy femuru (<i>Epiphysiolysis capitis femoris</i>), alebo avaskulárna nekróza hlavy femuru	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Gynekomastia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania, lokalizovaná lipoatrofia, ktorej sa možno vyhnúť striedaním miesta vpichu			

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Prekračovanie odporúčaných dávok môže spôsobiť nežiaduce účinky. Predávkovanie môže viesť k hypoglykémii a následnej hyperglykémii. Okrem toho predávkovanie somatropínom pravdepodobne spôsobuje prejavy retencie tekutín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormóny hypofýzy a hypotalamu a analógy, somatropín a analógy
ATC kód: H01AC01

Saizen obsahuje rekombinantný ľudský rastový hormón vyrobený metódami génového inžinierstva v cicavčích bunkách.

Je to peptid tvorený 191 aminokyselinami, ktorý je identický s ľudským hypofyzárnym rastovým hormónom z hľadiska poradia a zloženia aminokyselín aj z hľadiska peptidovej mapy, izoelektrického bodu, molekulovej hmotnosti, izomérskej štruktúry a bioaktivity.

Rastový hormón je syntetizovaný v transformovanej línii myšacích buniek, ktoré sú modifikované pridaním génu pre hypofyzárny rastový hormón.

Saizen je anabolický a antikatabolický prípravok, ktorý ovplyvňuje nielen rast organizmu, ale aj stavbu tela a metabolizmus. Pôsobí na špecifické receptory na mnohých typoch buniek, vrátane myocytov, hepatocytov, adipocytov, lymfocytov a hematopoetických buniek. Niektoré, avšak nie všetky jeho účinky sú sprostredkované pomocou iných skupín hormónov, tzv. somatomedínov (IGF-1 a IGF-2).

Podanie Saizenu spôsobuje v závislosti od dávky zvýšenie hladín IGF-1, IGFBP-3, neesterifikovaných mastných kyselín a glycerolu, pokles obsahu močoviny v krvi, znížené vylučovanie dusíka, sodíka a draslíka močom. Trvanie zvýšenia hladín rastového hormónu môže hrať úlohu pri stanovení rozsahu účinkov. Pravdepodobné je relatívne nasýtenie účinkov Saizenu pri vysokých dávkach. To sa netýka glykémie a vylučovania C-peptidu močom, ktoré sú významne zvýšené po vysokých dávkach (20 mg).

V randomizovanom klinickom skúšaní viedla trojročná liečba predpubertálnych detí malého veku narodených SGA s dávkou 0,067 mg/kg/deň k priemernému zvýšeniu výšky o +1,8 výškového SDS. U tých detí, ktoré nepokračovali v liečbe dlhšie ako 3 roky, došlo k strate časti liečebného prínosu, no pacienti si udržali signifikantné zvýšenie o +0,7 výškového SDS v konečnej výške ($p < 0,01$ v porovnaní s východiskovým stavom). Pacienti, ktorí sa liečili v druhom liečebnom cykle, po rôzne dlhom pozorovacom období dosiahli celkové zvýšenie o +1,3 výškového SDS v konečnej výške ($p = 0,001$ v porovnaní s východiskovým stavom). (Priemerná dĺžka kumulatívnej liečby v tejto skupine bola 6,1 roku). Zvýšenie výškového SDS (+1,3±1,1) v konečnej výške bolo v tejto skupine signifikantne odlišné ($p < 0,05$) od zvýšenia výškového SDS dosiahnutého v prvej skupine (+0,7±0,8), ktorá sa v priemere liečila len 3 roky.

Druhé klinické skúšanie sledovalo dve odlišné dávkovacie schémy počas štyroch rokov. Jedna skupina sa liečila s dávkou 0,067 mg/kg/deň počas 2 rokov a potom sa sledovala bez liečby ďalšie 2 roky. Druhá skupina sa liečila s 0,067 mg/kg/deň v prvom a treťom roku a neliečila sa v druhom a štvrtom roku. U oboch liečebných režimov bola kumulatívna podávaná dávka 0,033 mg/kg/deň v priebehu štvorročného obdobia štúdie. Obe skupiny potvrdili porovnateľné zrýchlenie rastu a signifikantné zlepšenie o +1,55 ($p < 0,0001$) a + 1,43 ($p < 0,0001$) výškového SDS v príslušnom poradí na konci štvorročného obdobia liečby. Dlhodobé údaje o bezpečnosti sú stále obmedzené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Saizenu je lineárna minimálne v dávke do 8 IU (2,67 mg). Pri vyšších dávkach (60 IU/20 mg) nemožno vylúčiť určitý stupeň nelinearity, avšak bez klinickej významnosti.

Po intravenóznom podaní zdravým dobrovoľníkom je distribučný objem v rovnovážnom stave asi 7 litrov, celkový metabolický klírens je približne 15 l/hod., zatiaľ čo obličkový klírens je zanedbateľný a eliminačný polčas liečiva je v rozmedzí 20 až 35 minút.

Po jednorazovej dávke Saizenu podanej subkutánne alebo intramuskulárne je zdanlivý výsledný polčas oveľa dlhší, približne 2 až 4 hodiny. Je to spôsobené rýchlosťou limitujúcim procesom vstrebávania.

Absolútna biologická dostupnosť pri oboch spôsoboch podania je 70-90 %.

Maximálne sérové koncentrácie rastového hormónu sa dosahujú približne po 4 hodinách a sérové hladiny rastového hormónu sa vracajú k počiatočným po 24 hodinách, čo naznačuje, že rastový hormón sa po opakovanom podávaní nehromadí.

Preukázalo sa, že Saizen injekčný roztok (5,83 a 8 mg/ml) podávaný subkutánne je bioekvivalentný s liekovou formou 8 mg lyofilizátu.

Porucha funkcie obličiek

Je známe, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek dochádza k zníženiu klírensu somatropínu. Klinický význam tohto zistenia avšak nie je známy.

U prepubertálnych detí s rastovou poruchou, v dôsledku chronického zlyhania obličiek, sa odporúča špecifické dávkovanie (pozri bod 4.2).

Porucha funkcie pečene

Je známe, že u pacientov s poruchou funkcie pečene dochádza k zníženiu klírensu somatropínu.

Klinický význam tohto zistenia avšak nie je známy, nakoľko Saizen nebol sledovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že injekčný roztok Saizen má veľmi dobrú lokálnu toleranciu, keď sa podal zvieratám subkutánne s koncentráciou 8 mg/ml a s objemom 1 ml /miesto vpichu.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podaní a genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre človeka. Formálne skúšky karcinogenity neboli uskutočnené. Odôvodňuje sa to proteínovým charakterom liečiva a negatívnym výsledkom vyšetrenia genotoxicity.

Potenciálne účinky somatropínu na rast preexistujúcich nádorov sa hodnotili prostredníctvom experimentov *in vitro* a *in vivo* vrátane potkanov v dávkach 15 mg/kg/ deň (viac ako 120-násobok zvyčajnej maximálnej dennej klinickej dávky u dospelých a 60-násobok u detí), ktoré preukázali, že sa neočakáva, že rekombinantný ľudský rastový hormón u pacientov spôsobí alebo stimuluje nádory.

Reprodukčné toxikologické štúdie vykonané na potkanoch a králikoch v dávkach do 3,3 mg/kg/deň (viac ako 25-násobok zvyčajnej maximálnej dennej klinickej dávky u dospelých a 14-násobok u detí) nepreukázali nepriaznivé účinky na embryofetálny vývoj ani na vývoj alebo plodnosť F1 generácie. Plodnosť dospelých samcov a samíc potkanov nebola narušená.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
poloxamér 188
fenol
kyselina citrónová (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

Chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita pri použití bola preukázaná po dobu celkom 28 dní pri teplote od 2°C do 8°C, z toho až do 7 dní sa môže uchovávať pri alebo do 25°C.

Ďalšie podmienky a doba uchovávanania sú na zodpovednosti používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Nepoužitú náplň Saizenu uchovávajte v chladničke (2°C - 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po podaní prvej injekcie sa náplň Saizenu, autoinjektor easypod obsahujúci náplň Saizenu, alebo aluetta perový injektor obsahujúci náplň Saizenu, musia uchovávať v chladničke (2°C - 8°C) maximálne po dobu 28 dní, z toho až do 7 dní sa môže uchovávať mimo chladničky, pri alebo do 25°C (pozri časť 6.3).

Ak sa uchováva mimo chladničky po dobu až do 7 dní, náplň Saizenu sa musí uložiť späť do chladničky a použiť do 28 dní po podaní prvej injekcie.

Pri použití autoinjektora easypod alebo aluetta perového injektora náplň uchovávajte vloženú v pomôcke (zariadení).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Obal náplne je z bezfarebného skla typu I, s uzáverom z brómbutylovej gumovej plunžerovej zátky a ochranného alumíniového viečka s jednotlivou brómbutylovou gumovou vložkou.

Sklenená náplň obsahujúca 12 mg somatropínu je označená farebnou nálepkou (červená).

Sklenená náplň obsahujúca 20 mg somatropínu je označená farebnou nálepkou (žltá).

Saizen 8 mg/ml injekčný roztok v náplni je dostupný v nasledujúcich veľkostiach balenia:

Balenie s 1 náplňou, každá obsahuje 1,50 ml roztoku (12 mg somatropínu).

Balenie s 5 náplňami, každá obsahuje 1,50 ml roztoku (12 mg somatropínu).

Balenie s 1 náplňou, každá obsahuje 2,50 ml roztoku (20 mg somatropínu).

Balenie s 5 náplňami, každá obsahuje 2,50 ml roztoku (20 mg somatropínu).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Náplň obsahuje roztok Saizenu 8 mg/ml a je určená iba na použitie s easypod autoinjektorom alebo s aluetta perovým injektorom.

Perové injektory aluetta a náplne Saizenu sú dostupné v rôznych veľkostiach baleniach.

Každý aluetta perový injektor je farebne označený a musí sa používať iba s odpovedajúcou farebne označenou náplňou Saizenu, tak aby bola zvolená správna dávka. Aluetta perový injektor 12 (červený) sa musí použiť s náplňou obsahujúcou 12 mg somatropínu (červená).

Aluetta perový injektor 20 (žltý) sa musí použiť s náplňou obsahujúcou 20 mg somatropínu (žltá).

Pokyny na uchovávanie injektorov, ktoré obsahujú náplň, pozri časť 6.4.

Injekčný roztok má byť číry až mierne opaleskujúci, bez pevných častíc a bez viditeľných prejavov chyby v kvalite. Roztok obsahujúci častice sa nesmie podávať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
00176 Rím
Taliansko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0816/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. novembra 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. decembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022