

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Saizen 8 mg/ml injekční roztok v zásobní vložce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna zásobní vložka obsahuje 1,50 ml roztoku (somatropinum* 12 mg) nebo 2,50 ml roztoku (somatropinum*20 mg)

*rekombinantní lidský růstový hormon produkovaný rekombinantní DNA technologií v savčích buňkách

1 ml roztoku obsahuje somatropinum 8 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v zásobní vložce.

Čirý až mírně opalizující roztok s pH 5,6-6,6 a osmolalitou 250-450 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Saizen je indikovaný:

U dětí a dospívajících:

- k léčbě poruch růstu u dětí, která je způsobená sníženou nebo chybějící sekrecí endogenního růstového hormonu,
- k léčbě poruch růstu u dívek s gonádovou dysgenezí (Turnerův syndrom) doloženou analýzou chromozomů,
- k léčbě poruch růstu u dětí před pubertou z důvodu chronického ledvinného selhání (CRF),
- k léčbě poruch růstu (současná výška SDS < -2,5 a upravená výška rodičů SDS < -1) u dětí malého vzrůstu, které se narodily malé vzhledem ke gestačnímu věku (SGA) s porodní hmotností a/nebo délkou méně než -2 směrodatné odchylky (SD), které nevykázaly vyrovnání růstu (catch-up) (hodnota SDS rychlosti růstu (HV) < 0 v posledním roce) do věku 4 let nebo později.

U dospělých:

- k substituční léčbě u dospělých s výrazným nedostatkem růstového hormonu diagnostikovaným jednorázovým dynamickým testem nedostatku růstového hormonu. Pacienti musí také splnit následující kritéria:
 - Nástup v dětství:
Pacienti s diagnostikovaným nedostatkem růstového hormonu v dětství musí být znovu vyšetřeni a před zahájením léčby přípravkem Saizen musí být potvrzen nedostatek růstového hormonu
 - Nástup v dospělosti:

Pacienti musí trpět nedostatkem růstového hormonu následkem onemocnění hypotalamu či hypofýzy a musí být diagnostikován nedostatek nejméně jednoho dalšího hormonu (kromě prolaktinu) a nasazena vhodná substituční léčba před zahájením substituční léčby růstovým hormonem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Saizen 8 mg/ml je určen k opakovanému použití u jednotlivého pacienta.

Dávkování

Saizen se doporučuje podávat před spaním v následujících dávkách:

Děti a dospívající:

Dávkování přípravku Saizen by mělo být pro každého pacienta individuální, vypočtené na základě tělesného povrchu nebo tělesné hmotnosti.

- Porucha růstu způsobená nedostatečnou sekrecí růstového hormonu:
0,7-1,0 mg/m² tělesného povrchu denně nebo 0,025–0,035 mg/kg tělesné hmotnosti denně při podkožním podání.
- Porucha růstu u dívek způsobená gonádovou dysgenezí (Turnerův syndrom):
1,4 mg/m² tělesného povrchu denně nebo 0,045–0,050 mg/kg tělesné hmotnosti denně při podkožním podání.
Průvodní léčba neandrogenními anabolickými steroidy u pacientek s Turnerovým syndromem může zvýšit růstovou odpověď.
- Porucha růstu u dětí před pubertou v důsledku chronického ledvinného selhání (CRF):
1,4 mg/m² tělesného povrchu denně, přibližně 0,045–0,050 mg/kg tělesné hmotnosti denně při podkožním podání.
- Porucha růstu u dětí malého růstu, které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA):
Doporučená denní dávka je 0,035 mg/kg tělesné hmotnosti (nebo 1 mg/m²/den) při podkožním podání.

Léčba by měla pokračovat do doby, kdy pacient dosáhne uspokojivé dospělé výšky nebo do uzavření epifýz.

U poruchy růstu u dětí se syndromem SGA se obvykle doporučuje pokračovat v léčbě až do dosažení konečné výšky. Léčba by měla být po prvním roce ukončena v případě, že rychlost růstu SDS je méně než +1. Léčba by měla být ukončena po dosažení konečné výšky (definované jako rychlost růstu < 2 cm/rok) a při potvrzení, že je stáří kostí >14 let (u dívek) nebo >16 let (u chlapců), což odpovídá uzavření epifýz.

Dospělí:

- Nedostatek růstového hormonu u dospělých
Na začátku léčby somatotropinem se doporučují nízké dávky 0,15 – 0,3 mg podávané každý den podkožní injekcí. Dávka by měla být zvyšována postupnými kroky za kontroly hodnot inzulinu podobného faktoru I (IGF-1). Doporučené konečné dávky růstového hormonu zřídka překračují 1,0 mg/denně. Obecně by měla být podávána nejmenší ještě účinná dávka.
Ženy mohou vyžadovat vyšší dávky než muži, přičemž muži v průběhu času vykazují zvyšující se citlivost vůči IGF-I. To znamená, že existuje riziko, že ženy, zejména na perorální estrogenové léčbě, budou poddávkovány, zatímco muži budou léčeni nadměrně.
U starších pacientů nebo pacientů s nadváhou mohou být nutné nižší dávky.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater:

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Při aplikaci injekčního roztoku přípravku Saizen se řiďte pokyny v příbalové informaci a v návodu k použití zvoleného autoinjektoru: autoinjektor easypod nebo aluetta injekční pero.

Uživatelé, kteří mají užívat easypod, jsou primárně děti od věku 7 let do dospělosti. Používání aplikátorů dětmi by mělo být vždy prováděno pod dohledem dospělého.

Návod k použití viz také bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Somatropin by neměl být užíván k podpoře růstu u dětí s uzavřenými epifýzami.

Somatropin se nesmí používat v případě prokázání nádorové aktivity. Intrakraniální nádory musí být inaktivní a před zahájením léčby růstovým hormonem musí být protinádorová léčba ukončena. Léčba by měla být ukončena v případě průkazného růstu nádoru.

Somatropin se nesmí používat v případech proliferativní nebo pre-proliferativní diabetické retinopatie.

Pacienti s akutním těžkým onemocněním s komplikacemi po otevřené operaci srdce, operaci břišní dutiny, vícečetným poraněním, akutním respiračním selháním nebo podobných stavech by neměli být léčeni somatropinem.

U dětí s chronickým onemocněním ledvin by měla být léčba somatropinem ukončena v období transplantace ledvin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Léčba by měla být prováděna pod pravidelným dohledem lékaře, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou pacientů s poruchami růstu.

Maximální doporučená denní dávka by neměla být překročena (viz bod 4.2)

Neoplázie

Pacienti s intra - nebo extrakraniální neoplázií v remisi, kteří jsou léčeni růstovým hormonem, by měli být pečlivě a pravidelně vyšetřováni lékařem.

Pacienti se sekundárním nedostatkem růstového hormonu způsobeným intrakraniálním nádorem by měli být pravidelně vyšetřováni, zda nedošlo k progresi či rekurenci primárního onemocnění.

Bylo zaznamenáno zvýšené riziko druhotného nádoru u pacientů léčených somatropinem, kteří v dětství přežili nádorové onemocnění. Intrakraniální nádory, zejména meningiomy, jako nejčastější z těchto sekundárních nádorů, se vyskytly u pacientů léčených ozařováním hlavy u prvotního nádoru.

Prader-Williho syndrom

Somatropin není indikován pro dlouhodobou léčbu pediatrických pacientů s poruchou růstu v důsledku geneticky potvrzeného Prader-Williho syndromu, pokud nemají také diagnózu deficitu růstového hormonu. Byly hlášeny případy spánkové apnoe a náhlého úmrtí po zahájení léčby růstovým hormonem u pediatrických pacientů s Prader-Williho syndromem, kteří měli jeden nebo více následujících rizikových faktorů: těžká obezita, předchozí výskyt respiračních poruch nebo spánková apnoe nebo nezjištěná infekce dýchacích cest.

Leukémie

U malého počtu pacientů s nedostatkem růstového hormonu, z nichž někteří byli léčeni somatropinem, byla hlášena leukémie. Není však k dispozici žádný důkaz, že výskyt leukémie se zvyšuje u pacientů léčených růstovým hormonem bez predispozičních faktorů.

Citlivost na inzulin

Protože somatropin může snižovat citlivost na inzulin, měli by být pacienti sledováni s ohledem na příznaky intolerance glukózy. U pacientů s diabetem mellitem může být nutné upravit dávku inzulinu po zahájení léčby somatropinem. Pacienti s diabetem nebo intolerancí glukózy by měli být během léčby somatropinem pečlivě sledováni.

Retinopatie

Stabilní retinopatie očního pozadí by neměla být příčinou vysazení substituční léčby somatropinem.

Funkce štítné žlázy

Růstový hormon zvyšuje extrathyroideální T4/T3 konverzi a může se tak projevit počáteční hypotyreóza. Z toho důvodu je nutné u pacientů pravidelně testovat funkci štítné žlázy. U pacientů s hypopituitarismem musí být standardní substituční léčba pečlivě sledována při podávání somatropinu.

Benigní intrakraniální hypertenze

V případě vážných či opakovaných bolestí hlavy, zrakových problémů, nevolnosti a/nebo zvracení se doporučuje funduskopie kvůli možnému papilárnímu edému. Pokud je papilární edém potvrzen, měla by být zvážena diagnóza benigní intrakraniální hypertenze (nebo pseudotumor cerebri) a pokud se tato diagnóza potvrdí, měla by být léčba přípravkem Saizen ukončena. V současné době neexistují dostatečné materiály, které by mohly napomoci při klinickém rozhodování u pacientů s prokázanou intrakraniální hypertenzí. Pokud je léčba růstovým hormonem znovu zahájena, je nezbytné symptomy intrakraniální hypertenze pečlivě monitorovat.

Pankreatitida

Ačkoli se vyskytuje vzácně, je ji třeba vzít v úvahu u pacientů léčených somatropinem, zejména u dětí, u kterých se vyskytnou bolesti břicha.

Skolióza

Je známo, že skolióza je častější u některých skupin pacientů léčených somatropinem, například u pacientů s Turnerův syndromem. Navíc rychlý růst u každého dítěte může způsobit progresi skoliózy. Neprokázano se, že somatropin zvyšuje výskyt nebo závažnost skoliózy. Znamky skoliózy by měly být monitorovány během léčby.

Protilátky

U malého procenta pacientů se mohou během léčby vytvářet protilátky proti somatropinu, tak jako u všech přípravků obsahujících somatropin. Vazebná kapacita těchto protilátek je nízká, a nemá žádný vliv na rychlost růstu. U všech pacientů, kteří nereagují na léčbu, je potřebné provést vyšetření na přítomnost protilátek proti somatropinu.

Sklouznutí horní femorální epifýzy

U pacientů s endokrinními poruchami, jako je deficit růstového hormonu a hypotyreóza, se častěji vyskytuje sklouznutí horní femorální epifýzy a spojuje se s rychlým růstem. U dětí léčených růstovým hormonem může být sklouznutí horní femorální epifýzy způsobeno buď základními endokrinními

poruchami, nebo zvýšenou rychlostí růstu v důsledku léčby. Prudký růst může zvyšovat riziko kloubních problémů a během prudkého růstu před pubertou může být zvláště zatížen kyčelní kloub. Lékaři a rodiče by měli sledovat vznik kulhání či stížnosti na bolesti kyčlí či kolene u pacientů léčených přípravkem Saizen.

Porucha růstu z důvodu chronického ledvinného selhání

Pacienti s poruchou růstu z důvodu chronického ledvinného selhání by měli být pravidelně vyšetřováni, zda nedochází k progresi renální osteodystrofie. U dětí s pokročilou renální osteodystrofií může být pozorováno sklouznutí horních femorálních epifýz či avaskulární nekróza, ale není jisté, zda tyto problémy jsou ovlivněny léčbou růstovým hormonem. Před zahájením léčby by měl být proveden RTG kyčlí.

U dětí s chronickým ledvinným selháním by měla renální funkce před zahájením léčby klesnout pod 50 %. K ověření poruchy růstu by měl být růst sledován rok před zahájením léčby. Měla by být zahájena konzervativní léčba renální insuficience (tj. kontrola acidózy, hyperparathyroidismu a nutričního stavu rok před zahájením léčby) a měla by pokračovat v průběhu léčby. Léčba by měla být vysazena v období transplantace ledvin.

Děti se syndromem SGA

U malých dětí se syndromem SGA by měly být před zahájením léčby vyloučeny jiné zdravotní důvody, které by mohly vysvětlit poruchu růstu.

U pacientů s SGA se doporučuje před zahájením léčby a dále v ročních intervalech měřit hladinu inzulinu a krevní glukózy nalačno. U pacientů se zvýšeným rizikem diabetu mellitu (např. rodinná anamnéza diabetu, obezita, zvýšený BMI, závažná inzulinová rezistence, acanthosis nigricans) by měl být proveden perorální test tolerance glukózy (OGTT). Je-li zjištěn skrytý diabetes, neměl by být růstový hormon podáván.

U pacientů s SGA se doporučuje před zahájením léčby a dále dvakrát ročně měřit hladinu IGF-I. Pokud při opakovaném měření hladiny IGF-I překročí + 2 statistické odchylky (SD) ve srovnání s referenční hodnotou pro daný věk a pohlavní dospělost, je třeba zvážit úpravu dávky s ohledem na poměr IGF-I/IGFBP-3.

Zkušenosti se zahájením léčby SGA u pacientů ve věku blízko nástupu puberty jsou omezené. Proto se nedoporučuje léčbu zahajovat krátce před pubertou. Zkušenosti s pacienty s SGA trpícími Silver-Russellovým syndromem jsou omezené.

Určitý přírůstek výšky získaný při léčbě dětí s SGA pomocí somatotropinu může být ztracen, pokud je léčba ukončena před dosažením konečné výšky.

Retence tekutin

Během substituční léčby růstovým hormonem u dospělých se předpokládá retence tekutin.

V případě přetrvávajícího otoku nebo vážné parestézie by mělo být dávkování sníženo k prevenci rozvoje syndromu karpálního tunelu.

Akutní kritické onemocnění

U všech pacientů, u nichž dojde k rozvoji akutního kritického onemocnění, je třeba zvážit možný přínos léčby somatotropinem oproti potenciálnímu riziku.

Interakce s glukokortikoidy

Zahájení substituční léčby růstovým hormonem může u některých pacientů demaskovat sekundární adrenokortikální insuficienci tím, že dojde ke snížení aktivity 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy typu 1 (11 β -HSD1), což je enzym, který přeměňuje neaktivní kortizon na kortizol a může být vyžadována náhrada glukokortikoidů. Zahájení podávání somatotropinu u pacientů se substituční terapií

glukokortikoidy může vést k projevům deficitu kortizolu. Může být nutná úprava dávky glukokortikoidů (viz bod 4.5.).

Současné použití s perorální léčbou estrogenem

Pokud žena používající somatropin zahájí perorální estrogenovou léčbu, může být nutné zvýšit dávku somatropinu, aby se udržela hladina sérového IGF-I v rozmezí normálních hodnot odpovídajících věku. Naopak, pokud žena léčená somatropinem přestane užívat perorální estrogenovou léčbu, může být nutné snížit dávku somatropinu, aby se předešlo přebytku růstového hormonu a/nebo nežádoucím účinkům (viz bod 4.5.).

Obecné

Pro prevenci lipoatrofie je nutno měnit místo vpichu injekce.

Nedostatek růstového hormonu u dospělých je celoživotním onemocněním, které by mělo být podle toho léčeno. Dosud jsou však omezené zkušenosti s léčbou pacientů starších 60 let a s velmi dlouhodobou léčbou.

Obsah sodíku

Léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné zásobní vložce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současná léčba kortikosteroidy snižuje růst podporující účinek přípravku Saizen. Pacientům s deficitem ACTH má být náhradní léčba glukokortikoidy pečlivě upravena, aby se předešlo inhibičnímu účinku na růst.

Růstový hormon snižuje přeměnu kortisonu na kortisol a může odhalit dříve nediagnostikovaný centrální hypoadrenalismus nebo způsobit neúčinnost nízkých dávek substitučních glukokortikoidů (viz bod 4.4).

U žen užívajících perorální estrogenovou substituci může být k dosažení cíle léčby nutná vyšší dávka růstového hormonu (viz bod 4.4).

Údaje z interakční studie provedené u dospělých pacientů s deficitem růstového hormonu naznačují, že somatropin může zvýšit clearance látek metabolizovaných izoenzymy cytochromu P450. Zvláště může být zvýšena clearance látek metabolizovaných cytochromem P4503A4 (např. pohlavních steroidů, kortikosteroidů, antikonvulziv a cyklosporinu), která vede k nižším plazmatickým hladinám těchto látek. Klinický význam této skutečnosti není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Nejsou k dispozici klinické údaje z použití u těhotných žen. Reprodukční studie provedené na zvířatech s přípravky obsahujícími somatropin neprokázaly žádné důkazy o zvýšeném riziku nežádoucích reakcí pro embryo nebo plod (viz bod 5.3). Avšak přípravky obsahující somatropin nejsou doporučeny během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci.

Kojení:

Nebyly provedeny žádné klinické studie se somatropinem u kojících žen. Není známo, zda se somatropin vylučuje do mateřského mléka. Proto je nutná opatrnost při podávání somatropinu kojícím ženám.

Fertilita:

Neklinické studie toxicity ukázaly, že somatropin nevyvolal nežádoucí účinky na plodnost mužů a žen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravky obsahující somatropin nemají žádný vliv na pacientovu schopnost řídit či obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Až u 10% pacientů se může projevit zarudnutí a svědění v místě vpichu injekce.

Během substituční léčby u dospělých se předpokládá retence tekutin. Klinickými známkami retence tekutin mohou být otok, otok kloubů, artralgie, myalgie a parestézie. Tyto příznaky/známky jsou však obvykle přechodné a závislé na dávce.

U dospělých pacientů s nedostatkem růstového hormonu od dětství se nežádoucí účinky projevují méně často než u pacientů s nástupem v dospělosti.

U malého procenta pacientů se mohou tvořit protilátky proti somatropinu; dosud měly protilátky nízkou vazebnou kapacitu a nesouvisely s oslabením růstu, kromě pacientů s genovými delecemi. Ve velmi vzácných případech, kdy byla krátká postava důsledkem dalecí genového komplexu růstového hormonu, může léčba růstovým hormonem indukovat protilátky oslabující růst.

U malého počtu pacientů s deficitem růstového hormonu byla hlášena leukémie a někteří z nich byli léčeni somatropinem. Nejsou však k dispozici žádné důkazy, že se incidence leukémie zvyšuje u osob léčených růstovým hormonem, které nemají žádné predisponující faktory.

Následující definice uvedené níže se používají na vyjádření frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny sestupně podle závažnosti.

Třída orgánového systému	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Frekvence není známa
Poruchy nervového systému	(Izolovaná) bolest hlavy, syndrom karpálního tunelu (u dospělých)	Idiopatická intrakraniální hypertenze (benigní intrakraniální hypertenze), syndrom karpálního tunelu (u dětí)		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Sklouznutí horní femorální epifýzy (epifyzeolýza hlavice kosti stehenní) nebo avaskulární nekróza hlavice kosti stehenní	

Poruchy imunitního systému				Lokalizované a generalizované hypersenzitivní reakce
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	U dospělých: Retence tekutin: periferní otok, ztuhlost, artralgie, myalgie, parestézie	U dětí: Retence tekutin: periferní otok, ztuhlost, artralgie, myalgie, parestézie		Inzulinová rezistence může vést k hyperinzulinismu a ve vzácných případech k hyperglykémii
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Gynekomastie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě aplikace, lokalizovaná lipoatrofie, které je možné zabránit střídáním místa aplikace injekce			
Gastrointestinální poruchy				pankreatitida

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Překračování doporučených dávek může mít nežádoucí účinky. Předávkování může vést k hypoglykémii a následně k hyperglykémii. Předávkování somatropinem může vyvolat manifestaci retence tekutin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormony předního laloku hypofýzy a analoga, ATC kód: H01AC01

Saizen obsahuje rekombinantní lidský růstový hormon vyrobený z geneticky zpracovaných buněk savců.

Je to peptid tvořený 191 aminokyselinami, který je identický s lidským hypofyzárním růstovým hormonem z hlediska pořadí a složení aminokyselin i peptidové mapy, isoelektrického bodu, molekulové hmotnosti, isometrické struktury a bioaktivity.

Růstový hormon je syntetizován v transformované linii murinových buněk, které byly modifikovány přidáním genu pro hypofyzární růstový hormon.

Saizen je anabolický a antikatabolický přípravek, který má účinek nejen na růst, ale i na tělesné složení a metabolismus. Spolu se specifickými receptory vzájemně působí na mnoho buněčných typů včetně myocytů, hepatocytů, adipocytů, lymfocytů a hematopoetických buněk. Některé, ale ne všechny jeho účinky jsou zprostředkovány jinou třídou hormonů, známých jako somatomediny (IGF-1, IGF-2).

Podání přípravku Saizen vyvolává, v závislosti na dávce, zvýšení IGF-1, IGFBP-3, neesterifikovaných mastných kyselin a glycerolu, pokles obsahu močoviny v krvi a snížení exkrece dusíku, sodíku a draslíku v moči. Doba zvýšení hladiny růstového hormonu může hrát roli ve stanovení velikosti účinku. Relativní saturace účinku přípravku Saizen ve vysokých dávkách je pravděpodobná. To se netýká glykémie a močové exkrece C-peptidu, který je významně zvýšen po vysokých dávkách (20 mg).

V randomizované klinické studii vedla tříletá léčba pre-pubertálních dětí malého vzrůstu narozených se syndromem SGA v dávce 0,067 mg/kg/den k průměrnému zvýšení výšky o +1,8 výškového SDS. U dětí, které nebyly léčeny po 3. roce věku, došlo ke ztrátě určité získané výšky, ale přesto si udržely signifikantní zvýšení o +0,7 výškového SDS v konečné výšce ($p < 0,01$ proti počátku). Pacienti, kteří dostali druhý cyklus léčby po různě dlouhém pozorovacím období, dosáhli celkového zvýšení o +1,3 výškového SDS ($p < 0,001$ proti počátku) v konečné výšce. (Průměrná kumulativní délka léčby v této skupině byla 6,1 roku). Zvýšení výškového SDS (+1,3 $\pm$ 1,1) v konečné výšce bylo v této skupině signifikantně ($p < 0,05$) odlišné od zvýšení výškového SDS dosaženého v první skupině (+0,7 $\pm$ 0,8), která byla léčena pouze v průměru 3 roky.

Druhá klinická studie testovala dva různé dávkové režimy po dobu 4 let. Jedna skupina byla léčena dávkou 0,067 mg/kg/den po dobu 2 let, a poté pozorována bez léčby další dva roky. Druhá skupina užívala 0,067 mg/kg/den v prvním a třetím roce a bez léčby byla v druhém a čtvrtém roce. U obou režimů byla kumulativní podávaná dávka 0,033 /mg/kg/den během 4 let studie. U obou skupin došlo ke srovnatelnému zrychlení růstu a signifikantnímu zlepšení o +1,55 ($p < 0,0001$) a + 1,43 ($p < 0,0001$) výškového SDS na konci 4letého období léčby. Dlouhodobé údaje o bezpečnosti jsou zatím omezené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Saizen je lineární přinejmenším do dávek 8 IU (2,67 mg). Ve vyšších dávkách (60 IU/20mg) se nelze vyhnout určitému stupni nelinearity, byť bez klinického významu.

Po intravenózním podání u zdravých dobrovolníků byl distribuční objem v rovnovážném stavu asi 7 l, celková metabolická clearance je asi 15 l/h, zatímco renální clearance je zanedbatelná, eliminační poločas léčiva je 20 až 35 minut.

Po jednotlivé dávce při subkutánním a intramuskulárním podání přípravku Saizen je patrný mnohem delší konečný poločas, asi 2–4 hodiny. Je to z důvodu absorpčního procesu, který limituje rychlost.

Absolutní biologická dostupnost při obou způsobech podání je 70–90 %.

Maximálních sérových koncentrací růstového hormonu je dosaženo přibližně za 4 hodiny po podání. Na základní hodnotu se sérové hladiny růstového hormonu vrací po 24 hodinách, což dokládá, že po opakovaném podání nedojde k jeho kumulaci.

Saizen injekční roztoky (5,83 a 8 mg/ml) podávané subkutánně prokázaly, že jsou bioekvivalentní s lékovou formou 8 mg lyofilizátu.

Porucha funkce ledvin

Je známo, že u pacientů s poruchou funkce ledvin dochází ke snížení clearance somatropinu. Klinický význam tohoto zjištění ovšem není znám.

U prepubertálních dětí s růstovou poruchou v důsledku chronického renálního selhání se doporučuje specifické dávkování (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Je známo, že u pacientů s poruchou funkce jater dochází ke snížení clearance somatropinu. Klinický význam tohoto zjištění ovšem není znám, jelikož přípravek Saizen nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na zvířatech se ukázalo, že injekční roztok Saizen má velmi dobrou lokální toleranci, při subkutánním podání zvířatům v koncentraci 8 mg/ml a objemech 1ml/místo podání.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém a opakovaném podání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Formální analýzy karcinogenity nebyly provedeny. To je oprávněné za předpokladu bílkovinné povahy léčivé látky a negativního výsledku studií genotoxicity.

Potenciální účinky somatropinu na růst přítomných nádorů se hodnotily při *in vitro* a *in vivo* pokusech na potkanech v dávkách 15 mg/kg/ den (více jak 120násobek obvyklé maximální denní klinické dávky u dospělých a 60násobek u dětí), které prokázaly, že se neočekává, že rekombinantní lidský růstový hormon u pacientů způsobí anebo stimuluje nádory.

Reprodukční toxikologické studie vykonané na potkanech a králících v dávkách do 3,3 mg/kg/den (více jako 25násobek obvyklé maximální denní klinické dávky u dospělých a 14násobek u dětí) neprokázaly nepříznivé účinky na embryofetální vývoj ani na vývoj anebo plodnost F1 generace. Plodnost dospělých samců a samic potkanů nebyla narušená.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Poloxamer 188
Fenol
Kyselina citrónová (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Dokud nebudou k dispozici studie kompatibility, nesmí být tento léčivý přípravek míchán s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Chemická, fyzikální a mikrobiologická stabilita při použití byla prokázána po dobu celkem 28 dnů při teplotě od 2 °C do 8 °C, z toho 7 dnů může být při teplotě do 25°C. Další podmínky a doby uchovávání jsou v zodpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Nepoužité zásobní vložky Saizen uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C–8 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po první injekci, zásobní vložka přípravku Saizen nebo autoinjektor easypod s nasazenou zásobní vložkou přípravku Saizen nebo aluetta injekční pero obsahující zásobní vložku Saizen, musí být uchovávány v chladničce při teplotě 2 °C–8 °C maximálně 28 dní, z toho až 7 dnů mohou být uchovávány při teplotě do 25 °C (viz bod 6.3.). Pokud je uchovávána mimo chladničku po dobu až 7 dnů, musí pak být Saizen zásobní vložka vrácena do chladničky a použita do 28 dnů po první injekci. Při použití autoinjektoru easypod nebo aluetta injekční pero, zůstává zásobní vložka vložena v autoinjektoru či v injekčním peru.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Kontejner je zásobní vložka z bezbarvého skla typu I s uzávěrem z brombutylové pryžové plunžrové zátky a Al pertlovým uzávěrem s brombutylovou pryžovou vložkou.

Skleněná zásobní vložka obsahující 12 mg somatotropinu je označena barevnou nálepkou (červená).

Skleněná zásobní vložka obsahující 20 mg somatotropinu je označena barevnou nálepkou (žlutá).

Saizen 8 mg/ml injekční roztok v zásobní vložce je k dispozici v následujících velikostech balení:

1 zásobní vložka obsahující 1,50 ml roztoku (12 mg somatotropinu).

5 zásobních vložek obsahujících 1,50 ml roztoku (12 mg somatotropinu).

1 zásobní vložka obsahující 2,50 ml roztoku (20 mg somatotropinu).

5 zásobních vložek obsahujících 2,50 ml roztoku (20 mg somatotropinu).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Zásobní vložka obsahující roztok přípravku Saizen 8 mg/ml je určena pouze pro použití s autoinjektorem easypod nebo s aluetta injekční pero.

Aluetta injekční pero a zásobní vložky přípravku Saizen jsou k dispozici v několika silách. Každé injekční pero aluetta je barevně označeno a musí být používáno pouze s odpovídající barevně označenou zásobní vložkou Saizen, tak aby byla zvolena správná dávka. Aluetta injekční pero 12 (červený) musí být použit se zásobní vložkou obsahující 12 mg somatotropinu (červená).

Aluetta injekční pero 20 (žlutý) musí být použit se zásobní vložkou obsahující 20 mg somatotropinu (žlutá).

Pro uchovávání autoinjektorů obsahujících zásobní vložku, viz bod 6.4.

Injekční roztok by měl být čirý až mírně opalizující bez jakýchkoli pevných částic a bez viditelných známek zhoršené kvality. Pokud roztok obsahuje pevné částice, nesmí být podán.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/105/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 2. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 8. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 12. 2023