PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Saizen 5,83 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ampulle
Saizen 8 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ampulle

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Saizen 5,83 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hver sylinderampulle inneholder 1,03 ml oppløsning (6 mg somatropin*).

1 ml oppløsning inneholder 5,83 mg somatropin.

Saizen 8 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hver sylinderampulle inneholder 1,50 ml oppløsning (12 mg somatropin*) eller 2,50 ml oppløsning (20 mg somatropin*).

1 ml oppløsning inneholder 8 mg somatropin.

*Rekombinant humant veksthormon, produsert med rekombinant DNA-teknikk i mammalieceller.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ampulle.
Klar til svak opaliserende oppløsning med pH 5,6-6,6 og osmolalitet 250-450 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Saizen er indisert ved behandling av:

Barn og ungdom:
- Retardert vekst som følge av nedsatt eller opphevet sekresjon av endogent veksthormon.
- Retardert vekst hos jenter med gonadedysgenesi (Turners syndrom), bekreftet ved kromosomtest.
- Vekstretardasjon hos barn som følge av kronisk nyresvikt.
- Vekstforstyrrelse (nåværende høyde-SDS (”standard deviation score”) < -2,5 og parentaljustert høyde-SDS < -1) hos kortvokste barn født små i forhold til gestasjonsalder (SGA) med fødselsvekt og/eller -lengde under -2 SD, som ikke har tatt igjen manglende vekst (HV SDS < 0 i løpet av det siste året) ved fire års alder eller senere.

Voksne:
- Substitusjonsbehandling hos voksne med uttalt veksthormonmangel diagnostisert ved en dynamisk test for veksthormonmangel. Følgende kriterier må også oppfylles:
  - Sykdomsdebut i barndommen:
    Pasienter som har fått diagnostisert veksthormonmangel som barn må testes igjen, og veksthormonmangelen må bekreftes før substitusjonsbehandling med Saizen igangsettes.
  - Sykdomsdebut i voksen alder:
    Før substitusjonsbehandling med veksthormon kan igangsettes må veksthormonmangelen bakgrunn i hypotalamisk eller hypofysær sykdom og minst én annen hormonmangel må

være diagnostisert (unntatt prolaktin) og adekvat substitusjonsbehandling må være instituert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Saizen 5,83 mg/ml er ment å brukes som flerdose hos en enkeltpasient.
Saizen 8 mg/ml er ment å brukes som flerdose hos en enkeltpasient.

Dosering
Det anbefales at Saizen gis ved sengetid i henhold til følgende dosering:

Barn og ungdom:
Dosen bør individualiseres for hver enkelt pasient, basert på kroppsoverflate eller kroppsvekt.

- Retardert vekst som følge av utilstrekkelig sekresjon av endogent veksthormon: 0,7-1,0 mg/m^2 kroppsoverflate per dag eller 0,025-0,035 mg/kg kroppsvekt per dag gitt subkutant.
- Retardert vekst hos jenter som følge av gonadedysgenesi (Turners syndrom): 1,4 mg/m^2 kroppsoverflate per dag eller 0,045-0,050 mg/kg kroppsvekt per dag gitt subkutant. Samtidig behandling med ikke-androgene anabole steroider til pasienter med Turners syndrom kan øke vekstresponsen.
- Vekstretardasjon hos barn som følge av kronisk nyresvikt: 1,4 mg/m^2 kroppsoverflate per dag, tilnærmet lik til 0,045-0,050 mg/kg kroppsvekt per dag gitt subkutant.
- Vekstretardasjon hos kortvokste barn født små i forhold til gestasjonsalder (SGA): Anbefalt dose er 0,035 mg/kg kroppsvekt per dag (eller 1 mg/m^2/dag) gitt subkutant.

Behandlingen bør avsluttes når pasienten har nådd tilfredsstillende voksenhøyde, eller når epifysene er sammenvokste.

For vekstforstyrrelse hos kortvokste barn født små i forhold til gestasjonsalder, anbefales vanligvis behandling til endelig høyde er nådd. Behandlingen bør avsluttes etter det første året hvis veksthastighet-SDS er under +1. Behandling bør avsluttes når endelig høyde er nådd (definert som veksthastighet <2 cm/år) og ved nødvendig bekreftelse dersom benkjernealderen er >14 år (jenter) eller >16 år (gutter), i samsvar med lukning av epifyseskivene.

Voksne:
Veksthormonmangel hos voksne
Ved behandlingsstart anbefales lave doser somatropin, 0,15-0,3 mg, gitt som daglig subkutan injeksjon. Dosen bør justeres trinnvis og i henhold til verdier av Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1). Anbefalt sluttdose av veksthormon vil sjeldent overstige 1,0 mg/dag. Generelt bør lavest mulig effektiv dose gis.
Kvinner kan ha behov for høyere doser enn menn. Menn viser en økende IGF-1-følsomhet over tid. Det er derfor en risiko for at kvinner, spesielt de som behandles med østrogen, er underbehandlet mens menn er overbehandlet.
Hos eldre eller overvektige pasienter kan det være behov for å redusere dosen.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon
Gjeldende tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseanbefaling kan gis.

Administrasjonsmåte
Ved administrering av Saizen injeksjonsvæske, oppløsning følges instruksjonene gitt i pakningsvedlegget og i bruksanvisningen for easypod autoinjektor eller for aluetta injeksjonspenn.

Easypod er først og fremst ment for bruk til barn fra 7 år og opp til voksen alder. Bruk av injektorer hos barn skal kun skje under overvåking av en voksen.

Bruksanvisning for tilberedning, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Somatropin bør ikke brukes til vekststimulering hos barn med sammenvokste epifyser.

Somatropin skal ikke brukes ved tegn på tumoraktivitet. Intrakranielle tumorer skal være inaktive og behandling med antitumor terapi skal være fullført før oppstart av behandling med veksthormon. Behandling skal avsluttes ved tegn på tumorvekst.

Somatropin må ikke brukes ved proliferativ eller preproliferativ diabetisk retinopati.

Pasienter med akutt kritisk sykdom med komplikasjoner etter åpen hjertekirurgi, bukoperasjon, multippelt trauma etter ulykke, respirasjonssvikt eller lignende tilstand bør ikke behandles med somatropin.

Hos barn med kronisk nyresykdom bør behandling med somatropin avbrytes ved nyretransplantasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet
For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Behandling med veksthormon bør utføres av eller i samråd med en lege som har erfaring med å diagnostisere og behandle pasienter med veksthormonmangel.

Den maksimale anbefalte daglige dosen skal ikke overskrides (se pkt. 4.2).

Neoplasma
Pasienter med intra- eller ekstrakraniell neoplasi i remisjon og som får behandling med veksthormoner bør undersøkes grundig og med jevne mellomrom.

Pasienter med veksthormonmangel sekundært til en intrakraniell tumor bør undersøkes jevnlig for progresjon eller residiv av underliggende sykdomsprosess.

Hos pasienter som har overlevd kreft i barndommen er det rapportert om økt risiko for en andre neoplasi, dersom pasientene er behandlet med somatropin etter deres første neoplasi. Interkranielle svulster, spesielt meningiomer, er de vanligste av disse andre neoplasiene hos pasienter behandlet med stråling mot hodet for deres første neoplasi.

Prader-Willis syndrom
Saizen er ikke indisert for langtidsbehandling av barn som har retarderet vekst på grunn av genetisk konstatert Prader-Willis syndrom, med mindre de også er diagnostisert med veksthormonmangel. Søvnapné og plutselig død er blitt rapportert etter behandlingstart med veksthormon hos barn med Prader-Willis syndrom som hadde en eller flere av følgende risikofaktorer: alvorlig fedme, tidligere øvre luftveisobstruksjon, søvnapné eller uidentifisert luftveisinfeksjon.

Leukemi
Leukemi er rapportert hos et fåtall pasienter med veksthormonmangel. Noen av disse er behandlet med somatropin. Det er imidlertid ikke vist at forekomsten av leukemi er økt hos mottakere av veksthormon uten predisponerende faktorer.

Insulinsensitivitet
Pasienter bør monitoreres for tegn på glukoseintoleranse siden somatropin kan redusere insulinsensitivitet. For pasienter med diabetes mellitus kan det være nødvendig å justere insulindosen etter behandlingsstart med et legemiddel som inneholder somatropin. Pasienter med diabetes eller glukoseintoleranse bør monitoreres nøye ved behandling med somatropin.

Retinopati
Stabil bakgrunnsretinopati er ikke grunn for å avbryte substitusjonsbehandling med somatropin.

Thyroideafunksjon
Veksthormon øker den ekstra omdannelsen av T4 til T3 i thyroidea og kan avdekke begynnende hypothyroidisme. Monitorering av thyroideafunksjon bør derfor utføres hos alle pasienter. Hos pasienter med hypopituitarisme må standard substitusjonsbehandling monitoreres nøye ved administrasjon av somatropin.

Benign intrakraniell hypertension
Ved alvorlig eller gjentatt hodepine, synsproblemer, uvelhet og/eller brekninger, anbefales øyebunnundersøkelse (fundoskopi) for å kartlegge papilleødem. Ved bekreftet papilleødem bør diagnosen benign intrakraniell hypertensjon (eller pseudotumor cerebri) vurderes og behandlingen med Saizen eventuelt stoppes dersom det er hensiktsmessig. Det finnes for øyeblikket ikke tilstrekkelig erfaring for å gi råd med hensyn til somatropinbehandling etter normalisering av intrakraniell hypertensjon. Det er nødvendig med grundig monitorering av symptomer på intakraniell hypertensjon ved reinstituert behandling med veksthormon.

Pankreatitt
Selv om det er sjeldent, bør pankreatitt tas med i vurderingen hos pasienter som behandles med somatropin, særlig barn som utvikler magesmerter.

Skoliose
Det er kjent at skoliose opptrer oftere hos noen pasientgrupper som blir behandlet med somatropin, som for eksempel Turner syndrom. I tillegg kan hurtig vekst hos barn forårsake progresjon av skoliose. Somatropin har ikke vist å gi økning i forekomsten av eller alvorligheten av skoliose. Tegn på skoliose bør monitoreres i løpet av behandlingen.

Antistoffer
Som for alle legemidler som inneholder somatropin kan en liten prosentandel av pasientene utvikle antistoffer mot somatropin. Bindingskapasiteten til disse antistoffene er liten og det er ingen effekt på veksthastigheten. Test for antistoffer mot somatropin bør utføres hos alle pasienter som ikke responderer på behandling.

Forskyvning av epifyselinjen ved lårbenskulen og osteonekrose hos pediatriske pasienter
Pasienter med endokrine lidelser, inkludert veksthormonmangel (GHD), samt de med rask vekst, har en økt risiko for epifysiolyse i hoften sammenlignet med den generelle befolkningen. Det er rapportert om tilfeller av glidende lårhodeepifysi eller osteonekrose i lårhodet (inkludert Calvé-Legg-Perthes sykdom) hos barn som er behandlet med somatropin. Vekstspurt kan øke risikoen for leddproblem. Hofteleddet er under spesiell belastning under den prepubertale vekstspurten. Behandlende lege samt pårørende må være observante på om barnet begynner å halte eller klager over hofte- eller kneplager mens de behandles med Saizen.

Retardert vekst som følge av kronisk nyresvikt
Pasienter med retardert vekst som følge av kronisk nyresvikt bør undersøkes regelmessig med hensyn på å avdekke en mulig progresjon av renal osteodystrofi. Forskyvning av epifyselinjen ved caput femoris eller avaskulær nekrose kan opptre hos barn med fremskreden renal osteodystrofi, men det er ikke klarlagt hvorvidt disse forandringene skyldes veksthormonbehandlingen. En bør derfor ta røntgenbilder av hofteleddet før en setter i gang behandlingen.

Hos barn med kronisk nyresvikt, bør nyrefunksjonen ha minsket til under 50 % av det normale før en setter i gang behandling. For å stadfeste vekstforstyrrelse, bør en ha fulgt vekstutviklingen i ett år før behandlingstart. Konservativ behandling av nyreinsuffisiens (inkludert kontroll av acidose, hyperparathyroidisme og ernæringsstatus i ett år før behandlingen) bør utføres og fortsette under behandlingen. Behandlingen avsluttes når nyretransplantasjon skal foretas.

Barn født små i forhold til gestasjonsalder
Hos kortvokste barn født små i forhold til gestasjonsalder, bør andre medisinske grunner eller behandlinger som kan forklare vekstforstyrrelsen utelukkes før behandlingsstart.

Hos SGA-pasienter anbefales det at fastende insulin og blodglukose måles før behandlingsstart og deretter årlig. Hos pasienter med økt risiko for diabetes mellitus (f.eks. familiær anamnese av diabetes, fedme, økt kroppsmasseindeks, alvorlig insulinresistens, acanthosis nigricans) bør oral glukosetoleransetesting (OGTT) utføres. Veksthormon bør ikke gis dersom manifest diabetes inntreffer.

Hos SGA-pasienter anbefales det at IGF-1-nivået måles før behandlingsstart og deretter to ganger årlig. Dersom IGF-1-nivået ved gjentatte målinger overstiger +2 SD sammenlignet med referanser for alder- og pubertalstatus, kan IGF-1/IGFBP-3-ratio vurderes med hensyn til dosejustering.

Erfaring med behandlingsstart hos SGA-pasienter som nærmer seg starten på puberteten, er begrenset. Det anbefales derfor ikke å påbegynne behandling nær pubertetsstart. Erfaring med SGA-pasienter med Silver-Russells syndrom er begrenset.

Litt av den vekstøkning som oppnås ved behandling av kortvokste barn født SGA med somatropin, kan gå tapt dersom behandlingen avsluttes før endelig høyde er nådd.

Væskeretensjon
Væskeretensjon kan forventes ved substitusjonsbehandling med veksthormon til voksne.

Dosen bør reduseres ved tilfeller av vedvarende ødem eller alvorlig parestesi for å unngå utvikling av carpaltunnel-syndrom.

Akutt, kritisk sykdom
Hos alle pasienter som utvikler akutt, kritisk sykdom bør mulig gevinst av behandlingen med somatropin veies opp mot potensiell risiko.

Interaksjon med glukokortikoider
Initiering av substitusjonsbehandling med veksthormon kan avsløre sekundær binyre insuffisiens hos noen pasienter ved å redusere aktiviteten av 11β-hydroksysteroid dehydrogenase, type 1 (11β-HSD1), et enzym som omdanner inaktivt kortison til kortisol. Substitusjonsbehandlingen med glukokortikoid kan være nødvendig. Initiering av somatropin hos pasienter som får glukokortikoid substitusjonsbehandling kan føre til manifestasjon av kortisolmangel. Justering av dosen med glukokortikoid kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Bruk ved peroral østrogenbehandling
Hvis en kvinne som bruker somatropin begynner med østrogenbehandling, kan det være nødvendig å øke somatropindosen for å opprettholde IGF-l-serumnivåene innenfor referanseområdet for gjeldende aldersgruppe. Dersom en kvinne som bruker somatropin derimot avslutter behandlingen med peroral østrogen, kan det være behov for å redusere somatropindosen, for å unngå overskudd av veksthormon og/eller bivirkninger (se pkt. 4.5).

Generelt
Injeksjonsstedet bør varieres for å unngå lipoatrofi.

Veksthormonmangel hos voksne er en livslang tilstand og bør behandles i henhold til dette. Erfaring med behandling av pasienter over 60 år og langvarig behandling er imidlertid begrenset

Hjelpestoffer
Legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ampulle, dvs så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med glukokortikoider hemmer de vekstfremmende effektene av somatropin. Pasienter med ACTH-mangel bør få justert glukokortikoid substitusjonsbehandlingen deres nøye for å unngå en eventuell hemmende effekt av veksthormon.

Veksthormon reduserer omdannelsen av kortison til kortisol og kan avdekke uoppdaget sentral hypoadrenalisme, eller gjøre lave doser av substitusjonsbehandling med glukokortikoid ineffektive (se pkt. 4.4).

Hos kvinner som tar substitusjonsbehandling med østrogen peroralt, kan det være nødvendig med høyere doser av veksthormon for å oppnå behandlingsmålet (se pkt. 4.4).

Data fra en interaksjonsstudie utført på voksne med veksthormonmangel foreslår at administrasjon av somatropin kan øke clearance av forbindelser som er kjent for å metaboliseres av cytokrom P450 isoenzymer. Clearance av forbindelser som metaboliseres av cytokrom P450 3A4 (f.eks. kjønnssteroider, kortikosteroider, antikonvulsiva og ciklosporin) kan øke spesielt mye, noe som kan resultere i lavere plasmanivåer av disse forbindelsene. Den kliniske betydningen av dette er ukjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:
Ingen kliniske data på bruk under graviditet er tilgjengelig. Fra reproduksjonsstudier utført hos dyr med legemidler, som inneholder somatropin, er det ingenting som tyder på at det er økt risiko for bivirkninger på embryoet eller fosteret (se pkt. 5.3). Likevel anbefales det ikke å bruke legemidler, som inneholder somatropin, under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming:
Det er ikke utført kliniske studier med somatropin hos ammende kvinner. Det er ikke kjent om somatropin utskilles i morsmelk hos mennesker. Administrasjon av somatropin til ammende kvinner bør derfor gjøres med forsiktighet.

Fertilitet
Prekliniske toksisitetsstudier viste at somatropin ikke gir skadelige effekter på mannlig og kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidler som inneholder somatropin har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opptil 10 % av pasientene kan oppleve rødhet og svie på injeksjonsstedet.

Væskeretensjon kan forventes ved substitusjonsbehandling til voksne. Ødem, hovne ledd, muskelsmerter, leddsmerter og parestesier kan være kliniske uttrykk for væskeretensjon. Disse symptomer/tegn er imidlertid oftest forbigående og doseavhengige.
Voksne pasienter med veksthormonmangel, som fikk stilt diagnosen veksthormonmangel i barndommen, hadde færre bivirkninger enn de som fikk stilt diagnosen i voksen alder.

En liten prosentandel av pasientene kan danne antistoffer mot somatropin. Per i dag har antistoffene vist lav bindingskapasitet og er ikke assosiert med vekstreduksjon, unntatt for pasienter som mangler gener. Behandling med veksthormon kan i svært sjeldne tilfeller, hvor lav vekst skyldes at veksthormon-genkomplekset mangler, indusere antistoffer som svekker veksten.
Leukemi er rapportert hos et fåtall pasienter med veksthormonmangel. Noen av disse er behandlet med somatropin. Det er imidlertid ikke vist at forekomsten av leukemi er økt hos mottakere av veksthormon uten predisponerende faktorer.

Følgende definisjoner brukes for frekvensteminologi: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Frekvens ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine (isolert), karpaltunnel-syndrom (hos voksne)	Idiopatisk intrakraniell hypertensjon (benign intrakraniell hypertensjon), karpaltunnel-syndrom (hos barn).		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Epifysiolyse i hofteleddet eller avaskulær nekrose i lårbenskulen (inkludert Calvé-Legg-Perthes sykdom) (se avsnitt 4.4).	
Forstyrrelser i immunsystemet				Lokale og systemiske hypersensitivitets reaksjoner.
Endokrine sykdommer			Hypotyreoidisme.	
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Hos voksne*:* Væskeretensjon, perifert ødem, stivhet, artralgi, myalgi, parestesi.	Hos barn: Væskeretensjon, perifert ødem, stivhet, artralgi, myalgi, parestesi.		Insulinresistens kan lede til hyperinsulinisme og i sjeldne tilfeller til hyperglykemi.
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Gynekomasti		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet, lokal lipoatrofi som kan unngås ved å variere injeksjonsstedet.			

Organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Frekvens ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer				Pankreatitt

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering av anbefalt dose kan gi bivirkninger. Overdosering kan føre til hypoglykemi og senere til hyperglykemi. Overdosering av somatropin vil trolig lede til væskeretensjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyseforlapphormoner og analoger, ATC-kode: H01AC01

Saizen inneholder rekombinant humant veksthormon, fremstilt ved genteknologi. Det syntetiseres i transformerte mammalske celler.
Forbindelsen er et peptid inneholdende 191 aminosyrer og er identisk med humant hypofysært veksthormon med hensyn til aminosyresekvens og sammensetning i tillegg til peptidkart, isoelektrisk punkt, molekylvekt, isomer struktur og bioaktivitet.

Veksthormon syntetiseres i en transformert murincellelinje som er modifisert ved tilførsel av genet for det hypofysære veksthormonet.

Saizen er en anabolsk og antikatabolsk forbindelse som ikke bare har effekt på vekst, men også på kroppssammensetning og metabolisme. Det interagerer med spesifikke reseptorer på flere ulike celletyper, inkludert myocytter, hepatocytter, adipocytter, lymfocytter og hematopoetiske celler. Noen, men ikke alle effektene medieres via en annen hormongruppe kjent som somatomediner (IGF-1 og IGF-2).

Avhengig av dose vil administrering av Saizen føre til økning av IGF-1, IGFBP-3, ikke-forestrede fettsyrer og glyserol, samt redusere ureakonsentrasjon i plasma og nedsette utskillelsen av nitrogen, natrium og kalium i urinen. Varigheten av det økte veksthormonnivået kan innvirke på omfanget av disse effektene. Det er mulighet for at en relativ metning av effektene til Saizen forekommer ved høye doser. Dette gjelder ikke ved glykemi og urin C-peptid utskillelsen, som er signifikant forhøyet etter inntak av høye doser (20 mg).

I en randomisert klinisk studie hos prepubertale barn født for små i forhold til gestasjonsalder, resulterte 3 års behandling med en dose på 0,067 mg/kg/døgn i en gjennomsnittlig økning i høyde-SDS på +1,8. De barna som ikke fikk behandling etter 3 årsperioden, tapte en del av utbyttet av behandlingen, men de oppnådde en betydelig økning av høyde-SDS på +0,7 ved slutthøyde ($p<0,01$ sammenlignet med utgangsverdi). Pasienter som fikk en ny behandlingsrunde etter en variabel observasjonsperiode, opplevde en total økning på +1,3 høyde-SDS ($p<0,01$ sammenlignet med utgangsverdi) ved slutthøyde. (Den gjennomsnittlig kumulative behandlingsvarigheten i denne gruppen var 6,1 år.) Økningen i høyde-SDS (+1,3 ± 1,1) ved slutthøyde var for denne gruppen vesentlig ($p<0,05$) forskjellig fra økningen i høyde-SDS oppnådd i den første gruppen (+0,7 ± 0,8), som i gjennomsnitt bare fikk 3 års behandling.

En annen klinisk studie undersøkte to forskjellige doseregimer over i 4 år. En gruppe ble behandlet med 0,067 mg/kg/dag i 2 år og så observert uten behandling i 2 år. Den andre gruppen fikk 0,067 mg/kg/dag under det første og det tredje året og ingen behandling under det andre og det fjerde året. Begge behandlinger ga en kumulativ behandlingsdose på 0,033 mg/kg/døgn over den fireårige studieperioden. Begge gruppene viste en sammenlignbar akselerert vekst og en betydelig forbedring i høyde-SDS på henholdsvis +1,55 ($p<0,0001$) og +1,43 ($p<0,0001$) ved studieperiodens slutt etter 4 år. Langtidssikkerhetsdata er fremdeles begrenset.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til Saizen er lineær opp til doser på minst 8 IE (2,67 mg). Man kan ikke utelukke en viss grad av ikke-linearitet ved høyere doser (60 IE/20 mg), men dette er imidlertid ikke av klinisk betydning.

Etter intravenøs administrering hos friske frivillige er distribusjonsvolumet ved steady state ca. 7 l, total metabolsk clearance er ca. 15 l/t mens nyreclearance er ubetydelig. Legemidlet har en eliminasjonshalveringstid på 20-35 minutter.
Etter en enkelt dose gitt subkutant og intramuskulært er tilsynelatende terminal halveringstid mye lenger, ca. 2-4 timer. Dette skyldes en hastighetsbegrensende absorpsjonsprosess.

Absolutt biotilgjengelighet for subkutan og intramuskulær administrering er 70-90 %.

Maksimal plasmakonsentrasjon av veksthormon nås etter ca. 4 timer og plasmanivåene returnerer til utgangsverdiene innen 24 timer. Dette indikerer at veksthormon ikke akkumuleres ved gjentatt dosering.

Saizen injeksjonsvæske, oppløsning (5,83 og 8 mg/ml) gitt subkutant, er vist å være bioekvivalent med den frysetørkede 8 mg formuleringen.

Nedsatt nyrefunksjon
Det er kjent at somatropin clearance reduseres hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Imidlertid er den kliniske betydningen av dette funnet ukjent. For prepubertale barn med manglende vekst på grunn av kronisk nyresvikt, anbefales en bestemt dosering (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon
Det er kjent at somatropin clearance reduseres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Imidlertid har ikke Saizen blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Den kliniske betydningen av dette funnet er derfor ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier har vist at Saizen injeksjonsvæske, oppløsning er godt tolerert lokalt ved subkutan administrasjon hos dyr ved en konsentrasjon på 8,00 mg/ml og volum på 1 ml/injeksjonssted. Prekliniske data indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet. Det er ikke utført formelle karsinoogenitetstudier. Dette er bevist, gitt proteinets natur i legemiddelsubstansen og negativ resultat fra gentoksisitetstester. Den potensielle effekten til somatropin på vekst til allerede eksisterende tumorer har blitt evaluert gjennom *in vitro* og *in vivo* forsøk, inkludert rotter som har fått doser på 15 mg/kg/dag (over 120 ganger den vanlige maksimale daglige kliniske dosen hos voksne og 60 ganger hos barn) som har vist at rekombinant humant veksthormon ikke er forventet å forårsake eller stimulere tumorer hos pasienter. Reproduksjonstoksisitetsstudier utført på rotter og kaniner på doser opptil 3,3 mg/kg/dag (over 25 ganger den vanlige maksimale daglige kliniske dosen hos voksne og 14 ganger hos barn) indikerte ikke bivirkninger på embryo-fosterutviklingen, på utviklingen til F1-generasjonen eller fertilitet. Fertiliteten hos voksne hann- og hunnrotter ble ikke svekket.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sukrose
Poloksamer 188
Fenol
Sitronsyre (for justering av pH)
Natriumhydroksid (for justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

I fraværet av uforlikelighetsstudier må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år

I bruk er kjemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet vist i totalt 28 dager ved 2 °C til 8 °C . Av disse kan opptil 7 dager være ved eller under 25 °C.
Andre oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser etter åpning er brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar ubrukt sylinderampulle med Saizen i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter første injeksjon skal Saizen sylinderampulle, easypod autoinjektor eller aluetta injeksjonspenn, som begge inneholder Saizen sylinderampulle, oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C) i maksimum 28 dager. Av disse kan opptil 7 dager være ved eller under 25 °C (se pkt. 6.3). Ved oppbevaring utenfor kjøleskap i opptil 7 dager skal Saizen sylinderampulle legges tilbake i kjøleskapet og brukes innen 28 dager etter første injeksjon. Ved bruk av easypod autoinjektor eller aluetta injeksjonspenn oppbevares sylinderampullen i injektoren/pennen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Beholderen er en fargeløs type I glass sylinderampulle lukket med en brombutyl gummi stempelpropp og forseglet med aluminiumhette med et enkelt brombutyl gummiinnlegg. Glassampullen som inneholder 6 mg somatropin er merket med blå etikett. Glassampullen som inneholder 12 mg somatropin er merket med rød etikett. Glassampullen som inneholder 20 mg somatropin er merket med gul etikett.

Følgende pakningsstørrelser av Saizen 5,83 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ampulle er tilgjengelige:
Pakning à 1 sylinderampulle, hver inneholdende 1,03 ml oppløsning (6 mg somatropin).
Pakning à 5 sylinderampuller, hver inneholdende 1,03 ml oppløsning (6 mg somatropin).

Følgende pakningsstørrelser av Saizen 8 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ampulle er tilgjengelige:
Pakning à 1 sylinderampulle, hver inneholdende 1,50 ml oppløsning (12 mg somatropin).
Pakning à 5 sylinderampuller, hver inneholdende 1,50 ml oppløsning (12 mg somatropin).
Pakning à 1 sylinderampulle, hver inneholdende 2,50 ml oppløsning (20 mg somatropin).
Pakning à 5 sylinderampuller, hver inneholdende 2,50 ml oppløsning (20 mg somatropin).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Sylinderampullen med oppløsning av Saizen (5,83 mg/ml og 8 mg/ml) skal kun brukes med easypod autoinjektor eller aluetta injeksjonspenn.

Aluetta injeksjonspenn og Saizen sylinderampuller er tilgjengelig i flere former. Hver aluetta injeksjonspenn er fargekodet og må kun brukes med tilsvarende fargekoder på Saizen sylinderampuller for å gi korrekt dose. Aluetta injeksjonspenn 6 (blå) må kun brukes med sylinderampuller som inneholder 6 mg somatropin (blå). Aluetta injeksjonspenn 12 (rød) må kun brukes med sylinderampuller som inneholder 12 mg somatropin (rød). Aluetta injeksjonspenn 20 (gul) må kun brukes med sylinderampuller som inneholder 20 mg somatropin (gul). For oppbevaring av Saizen autoinjektor og Saizen injeksjonspenn som inneholder en sylinderampulle, se pkt. 6.4.

Oppløsningen til injeksjonsvæske skal være klar til lett opaliserende uten partikler og uten synlige tegn på forringelse. Dersom oppløsningen inneholder partikler, skal den ikke injiseres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Serono S.p.A
Via Flaminia 970 – 972
Roma, Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5,83 mg/ml: 09-6845
8 mg/ml: 09-6846

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05. april 2011
Dato for siste fornyelse: 29. oktober 2015

10. OPPDATERINGSDATO

24.08.2026