

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Saizen 8 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen sylinteriampulli sisältää 1,50 ml liuosta (12 mg somatropiinia*) tai 2,50 ml liuosta (20 mg somatropiinia*).

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Saizen on tarkoitettu käytettäväksi:

Lapsilla ja nuorilla:

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

Aikuisilla:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Saizen 8 mg/ml on tarkoitettu moniannoskäyttöön yhdelle potilaalle.

Annostus

Saizen annetaan mieluummin ennen nukkumaanmenoa seuraavasti:

Lapsilla ja nuorilla:

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

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

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

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

Aikuisilla:

- Kasvuhormonin puute aikuisilla:
Somatropiinihoidon alussa suositellaan pieniä, 0,15-0,3 mg:n annoksia päivittäisinä pistoksina ihon alle. Annosta tulisi säätää asteittain, ohjaavana tekijänä insuliinin kaltaisen kasvutekijän (IGF-1) arvot. Suositeltu lopullinen kasvuhormoniannos harvoin ylittää 1,0 mg/päivä. Yleisesti, pienintä tehoavaa annosta tulisi käyttää.
Naiset saattavat tarvita miehiä korkeammat annokset, huomioiden että miehille kehittyy ajan kanssa korkeampi IGF-1 herkkyys. Tämä tarkoittaa, että on olemassa vaara, että naisia alilääkitään, etenkin niitä joilla on oraalinen estrogeenilääkitys, kun taas miehiä yllilääkitään. Vanhoilla tai ylipainoisilla potilailla pienemmät annokset voivat olla tarpeen.

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta:

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

Antotapa

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

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

Käsittelyohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Suosittelua enimmäisvuorokausiannosta ei pidä ylittää (katso kohta 4.2).

Neoplasia

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

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

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

Prader-Willin oireyhtymä

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

Leukemia

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

Insuliiniherkkyys

Somatropiini voi alentaa insuliiniherkkyyttä, ja sen vuoksi potilaita tulee tarkkailla glukoosi-intoleranssin merkkien suhteen. Diabeetikoiden insuliiniannoksen säätäminen saattaa olla tarpeen sen

jälkeen kun hoito somatropiinia sisältävällä valmistella on aloitettu. Potilaita, joilla on diabetes tai glukoosi-intoleranssi, tulee seurata tarkasti somatropiinihoidon aikana.

Retinopatia

Stabiili taustaretinopatia ei yleensä vaadi somatropiini- korvaushoidon keskeyttämistä.

Kilpirauhastoiminta

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

Hyvänlaatuinen kallonsisäinen hypertensio

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

Pankreatiitti

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

Skolioosi

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

Vasta-aineet

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

Reisiluun pään epifyysin siirtyminen

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

Kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta johtuva kasvuhäiriö

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

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

tulee aloittaa ja hoitoa on pidettävä yllä kasvuhormonihoidon ajan. Munuaissiirron yhteydessä on hoito keskeytettävä.

Gestaatioikään nähden pieninä syntyneet lapset

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

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

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

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

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

Nesteretentio

Nesteretentiot on odotettavissa kasvuhormonikorvaushoidon aikana aikuisilla.

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

Akuutti vakava sairaus

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

Yhteisvaikutus glukokortikoidien kanssa

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

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

Käyttö oraalisen estrogeenihoidon aikana

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

Yleiset

Injektiokohtaa tulee vaihdella lipoatrofian ehkäisemiseksi.

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

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys:

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Somatropiinia sisältävät valmisteet eivät vaikuta potilaan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

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

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

todettavat haitat	paikallinen lipoatrofia, joka voidaan välttää vaihtelemalla pistospaikkaa			
Ruoansulatuskanavan oireet				Pankreatiitti

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

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

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

Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa esipuberteetti-ikässä olevien ja gestatioikään nähden pieninä syntyneiden (SGA) lasten hoitaminen annoksella 0,067 mg/kg/vrk kolmen vuoden ajan johti pituus-SDS:n lisäykseen keskimäärin +1,8:lla. Osa hoidon hyödyistä menetettiin lapsilla, jotka eivät saaneet lisähoitoa kolmen vuoden jälkeen, mutta heilläkin pituus-SDS lisääntyi merkittävästi ja oli +0,7 lopullisessa pituudessa ($p < 0,01$ verrattuna lähtötasoon). Potilailla, jotka saivat toisen, pituudeltaan vaihtelevan hoitokuurin tarkkailujakson jälkeen, pituus-SDS:n lisäys oli +1,3 lopullisessa pituudessa ($p = 0,001$ verrattuna lähtötasoon) (keskimääräinen kumulatiivinen hoitoaika jälkimmäisessä ryhmässä oli 6,1 vuotta). Tässä ryhmässä pituus-SDS:n lisäys (+1,3±1,1) lopullisessa pituudessa erosi merkittävästi ensimmäisen ryhmän, eli hoitoa keskimäärin vain kolmen vuoden ajan saaneiden, pituus-SDS:n lisäyksestä (+0,7±0,8).

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

Molemmilla antotavoilla absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 70 - 90 %.

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Saizen-injektionesteen paikallisen siedettävyyden osoitettiin olevan hyvä ja soveltuva annettavaksi ihon alle, kun sitä injisoiitiin eläimiin pitoisuudella 8 mg/ml ja tilavuudella 1 ml/pistoskohta.

Farmakologista turvallisuutta, kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Varsinaisia biologisia karsinogeenisuustestejä ei ole tehty. Tämä on perusteltua ottaen

huomioon lääkeaineen proteiiniiluonteen sekä geenitoksisuustutkimusten negatiivisen tuloksen. Rekombinantti ihmisen kasvuhormonin mahdolliset vaikutukset olemassa olevien kasvainten kasvuun on arvioitu *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksin, ja niiden perusteella rekombinantti ihmisen kasvuhormoni ei odoteta aiheuttavan tai stimuloivan potilaissa kasvaimia. Reproduktiotoksisuutta koskevat tutkimukset eivät ole osoittaneet haitallista vaikutusta raskauteen, hedelmällisyyteen ja lisääntymiseen siitä huolimatta, että tutkitut annokset ovat olleet riittävän suuria aikaansaadakseen farmakologisia vaikutuksia kasvuun.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopivuustutkimusten puuttuessa tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

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

6.4 Säilytys

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

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

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Värittömästä tyypin I lasista valmistettu sylinteriampulli, joka on suljettu bromobutyylikumisella mäntätulpalla sekä alumiinikorkilla, jonka sisäpuoli on bromobutyylikumia.

Saizen 8 mg/ml injektioeste, liuos, on saatavissa seuraavina pakkauskokoina:

1 sylinteriampullin pakkaus. Sylinteriampulli sisältää 1,50 ml liuosta (12 mg somatropiinia).
5 sylinteriampullin pakkaus. Jokainen sylinteriampulli sisältää 1,50 ml liuosta (12 mg somatropiinia).
1 sylinteriampullin pakkaus. Sylinteriampulli sisältää 2,50 ml liuosta (20 mg somatropiinia).

5 sylinteriampullin pakkaus. Jokainen sylinteriampulli sisältää 2,50 ml liuosta (20 mg somatropiinia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Saizen 8 mg/ml -injektionestettä sisältävä sylinteriampulli on tarkoitettu käytettäväksi yksinomaan neulattomien cool.click-autoinjektoreiden, easypod-autoinjektorin tai aluetta pen injektorin kanssa.

Aluetta pen injektoreita ja Saizen sylinteriampulleja on saatavilla useanlaisia. Jokainen aluetta pen injektorin on värikoodattu ja sitä saa käyttää vain Saizen ampullin kanssa jossa on sama värikoodi, jotta saadaan oikea annos. Aluetta pen 12 injektoria (punainen) on käytettävä 12 mg somatropiinia sisältävän ampullin kanssa (punainen). Aluetta pen 20 injektoria (keltainen) on käytettävä 20 mg somatropiinia sisältävän ampullin kanssa (keltainen). Ampullin sisältävän injektorin säilytys, ks. kohta 6.4.

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

Käyttämätön liuos tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Oy
Keilaranta 6
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

27670

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.9.1998 / 29.10.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.08.2018