

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Saizen 8 mg/ml stungulyf, lausn, í rörlykju.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver rörlykja inniheldur 1,50 ml lausn (12 mg sómatrópín\*) eða 2.50 ml lausn (20 mg sómatrópín\*).  
\*vaxtarhormón framleitt með líftækni með samrunaerfðatækni í spendýrsfrumum.

Einn ml af lausn inniheldur 8 mg af sómatrópíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn, í rörlykju.

Tær lausn sem getur haft ögn af mjólkurhvítu endurskini (ópallýsandi/opalescent) með pH 5,6-6,6 og osmólalstyrk (osmolality) 250-450 mOsm/kg.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Saizen er ætlað til meðferðar hjá:

Börnum og unglingum:

- Vaxtartruflun hjá börnum vegna lítillar eða engrar seytingar á innrænu vaxtarhormóni
- Vaxtartruflun hjá stúlkum með afbrigðilega þroskun kynkirtla (Turner heilkenni) sem staðfest hefur verið með litningagreiningu
- Vaxtartruflun hjá ókynþroska börnum vegna langvarandi nýrnabilunar (CRF).
- Vaxtartruflun (núverandi SDS hæð < -2,5 og aðlöguð SDS hæð foreldra < -1) hjá smávöxnum börnum sem fæddust lítil miðað við meðgöngualdur (SGA) með fæðingarþyngd og/eða lengd undir -2 SD, og náðu vextinum ekki upp (HV SDS < 0 á síðasta ári) við 4 ára aldur eða seinna.

Fullorðnum:

- Uppbótarmeðferð hjá fullorðnum einstaklingum með greinilegan skort á vaxtarhormóni sem greindur hefur verið með prófi fyrir skorti á vaxtarhormóni (single dynamic test).

Sjúklingar verða einnig að uppfylla eftirfarandi skilyrði:

- Sjúkdómsástand hefst í bernsku:  
Hafi sjúklingar verið greindir með skort á vaxtarhormóni í bernsku, þarf að greina þá aftur og staðfesta vaxtarhormónaskortinn áður en uppbótarmeðferð með Saizen hefst.
- Sjúkdómsástand hefst á fullorðinsárum:  
Sjúklingar verða að hafa vaxtarhormónaskort af völdum sjúkdóma í undirstúku eða heiladingli og hafa greinst með a.m.k. eina aðra tegund af hormónaskorti (að prólaktíni frátöldu) og að hafa byrjað viðeigandi uppbótarmeðferð gegn því áður en uppbótarmeðferð með vaxtarhormóni hefst.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Saizen 8 mg/ml er fjölskammta, ætlað einum sjúklingi.

### Skammtar

Mælt er með að gefa Saizen í kringum háttatíma í eftirfarandi skömmtum:

### Börn og unglíngar:

Skammtastærðir Saizen skulu ákvarðaðar fyrir hvern og einn sjúkling eftir líkamsyfirborði eða líkamsþyngd.

- Vaxtartruflanir vegna ónógrar seytingar á innrænu vaxtarhormóni:  
0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> miðað við líkamsyfirborð á dag eða 0,025-0,035 mg/kg miðað við líkamsþyngd á dag, gefið undir húð.
- Lítil vöxtur hjá stúlkum vegna afbrigðilegrar þroskunar kynkirtla (Turner heilkenni):  
1,4 mg/m<sup>2</sup> miðað við líkamsyfirborð á dag eða 0,045-0,050 mg/kg miðað við líkamsþyngd á dag, gefið undir húð. Samhliðameðferð með vefaukandi sterum sem ekki eru karlhormón, hjá sjúklingum með Turner heilkenni getur leitt til aukinna vaxtarviðbragða.
- Lítil vöxtur hjá ókynþroska börnum vegna langvinnrar nýrnabilunar (CRF):  
1,4 mg/m<sup>2</sup> miðað við líkamsyfirborð á sólarhring, sem samsvarar 0,045-0,050 mg/kg miðað við líkamsþyngd á dag, gefið undir húð.
- Vaxtartruflanir hjá smávöxnum börnum sem fæddust lítil miðað við meðgöngualdur (SGA):  
Ráðlagður dagsskammtur er 0,035 mg/kg líkamsþyngdar (eða 1 mg/m<sup>2</sup>/dag) gefinn undir húð.

Meðferð skal hætta þegar sjúklingur hefur náð eðlilegri fullorðinshæð, eða þegar vaxtarlínur hafa lokast.

Við vaxtartruflunum hjá smávöxnum börnum sem fæddust lítil miðað við meðgöngualdur (SGA), er meðferð yfirleitt ráðlögð þar til fullri hæð er náð. Hætta skal meðferð eftir fyrsta árið ef vaxtarhraði SDS er undir +1. Hætta skal meðferð þegar endanlegri hæð er náð (skilgreind sem vaxtarhraði < 2 cm/ári) og ef beinaldur er > 14 ára (stúlkur) eða > 16 ára (drengir), þegar staðfest er að vaxtarlínur hafi lokast.

### Fullorðnir:

- Skortur á vaxtarhormóni hjá fullorðnum  
Mælt er með lágum skömmtum af sómatrópíni í upphafi meðferðar, 0,15 – 0,3 mg gefin undir húð. Aðlaga á skammtinn í þrepum samkvæmt gildum insúlínlíks vaxtarþáttar 1 (IGF-1). Venjulega er ekki mælt með hærri lokaskammti vaxtarhormóns en 1,0 mg/dag. Almenn á að gefa lægsta virka skammt. Konur gætu þurft stærri skammta en karlar, vegna þess að næmi karla fyrir IGF-1 eykst með tímanum. Það þýðir að hætta er á að konur, einkum þær sem fá uppbótarmeðferð með estrógeni til inntöku, gætu verið vanmeðhöndlaðar, en karlar gætu verið ofmeðhöndlaðir. Nauðsynlegt gæti verið að gefa eldri og of feitum sjúklingum lægri skammta.

### Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi:

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

### Lyfjagjöf

Fylgið leiðbeiningum um gjöf Saizen stungulyfs, lausnar í fylgiseðli og notkunarleiðbeiningum sem fylgja viðeigandi inndælingartæki: easypod sjálfvirka inndælingartækinu eða aluetta lyfjapennanum.

Easypod sjálfvirka inndælingartækið er einkum ætlað börnum frá 7 ára aldri til fullorðinna.

Börn eiga ávallt að nota tækin undir eftirliti fullorðinna.

Sjá leiðbeiningar um meðhöndlun í kafla 6.6.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sómatrópín á ekki að nota til að örva vöxt hjá börnum ef vaxtalínur hafa lokast.

Ekki má nota sómatrópín ef vísbendingar eru um virk illkynja æxli. Æxli í heila skulu vera óvirk og æxliseyðandi meðferð skal vera lokið áður en meðferð með vaxtarhormóni er hafin. Hætta skal meðferð ef vísbendingar eru um æxlisvöxt.

Sómatrópín á ekki að nota ef um er að ræða sjónukvilla með nýmyndun æða af völdum sykursýki, eða forstíg hans.

Sjúklinga með bráða alvarlega sjúkdóma, sem þjást af fylgikvillum í kjölfar opinnar hjartaaðgerðar, aðgerðar í kviðarholi, alvarlegra slysa, bráðrar öndunarbílunar eða svipaðra aðstæðna, skal ekki meðhöndla með sómatrópíni.

Hjá börnum með langvinna nýrnasjúkdóma skal hætta meðferð með sómatrópíni við nýrnaígræðslu.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðferð skal fara fram undir reglulegu eftirliti læknis sem hefur reynslu af greiningu og stjórnun meðferðar á sjúklingum með skort á vaxtarhormóni.

Ekki skal gefa stærri skammt en hámarks ráðlagðan dagsskammt (sjá kafla 4.2).

#### Æxli

Læknirinn á að rannsaka reglulega sjúklinga með æxli, innan eða utan höfuðkúpu, í sjúkdómslægd (remission) sem fá vaxtarhormónameðferð.

Sjúklinga með vaxtarhormónaskort vegna heilaæxlis á að rannsaka oft með tilliti til versunar eða endurkomu undirliggjandi sjúkdóms.

Hjá börnum sem lifa af krabbamein hefur verið tilkynnt um aukna hættu á að fá annað æxli. Þetta á við um sjúklinga sem hafa verið meðhöndlaðir með sómatrópíni eftir fyrsta æxlið. Æxli innan höfuðkúpu, sérstaklega heilahimnuæxli, hjá sjúklingum sem voru geislaðir á höfði við fyrsta æxli voru algengust af þessum seinni æxlum.

#### Prader-Willi heilkenni

Sómatrópín er ekki ætlað til langtíma meðferðar hjá börnum með vaxtartruflun sem erfðafræðilega hefur verið staðfest að sé af völdum Prader-Willi heilkennis, nema þau hafi einnig verið greind með skort á vaxtarhormónum. Greint hefur verið frá kæfisvefni og skyndilegum dauðsföllum hjá börnum með Prader-Willi heilkenni sem höfðu einn eða fleiri eftirtalinna áhættuþátta: verulega offitu, sögu um teppu í efrihluta öndunarfæra eða kæfisvefn, eða ógreinda öndunarfærasýkingu.

#### Hvítblæði

Greint hefur verið frá hvítblæði hjá litlum fjölda sjúklinga með vaxtarhormónaskort, sem sumir hafa fengið meðferð með sómatrópíni. Engar vísbendingar eru hinsvegar um að tíðni hvítblæðis sé meiri hjá þeim sem ekki hafa aðra áhættuþætti og fengið hafa vaxtarhormón.

### Insúlínnæmi

Vegna þess að sómatrópín getur dregið úr næmi fyrir insúlíni, þarf að fylgjast með einkennum glúkósaóþols hjá sjúklingum. Aðlaga gæti þurft insúlínskammt hjá sykursýkisjúklingum eftir að meðferð með lyfi sem inniheldur sómatrópín er hafin. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum með sykursýki eða glúkósaóþol meðan á meðferð með sómatrópíni stendur .

### Sjónukvilli

Bakgrunnssjónukvilli í jafnvægi á ekki að leiða til þess að uppbótarmeðferð með sómatrópíni sé hætt.

### Virgni skjaldkirtils

Vaxtarhormón auka umbreytingu T4 í T3 í skjaldkirtli og geta þannig afhjúpað vanstarfsemi skjaldkirtils á byrjunarstigi. Því skal hafa eftirlit með starfsemi skjaldkirtils hjá öllum sjúklingum. Hjá sjúklingum með vanstarfsemi í kirtildingli, þarf að hafa nákvæmt eftirlit með venjulegri uppbótarmeðferð samhliða meðferð með sómatrópíni.

### Góðkynja háþrýstingur innan höfuðkúpu

Verði vart við illvígan eða endurtekinn höfuðverk, sjóntruflanir, ógleði og/eða uppköst, er mælt með augnspeglun vegna hugsanlegs doppubjúgs (papilloedema). Ef doppubjúgur er staðfestur á að íhuga hvort um góðkynja háþrýsting innan höfuðkúpu (intracranial hypertension) sé að ræða (eða falskt heilaæxli (pseudotumor cerebri)) og hætta meðferð með Saizen ef við á. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að leiðbeina læknum við klíníska ákvarðanatöku vegna sjúklinga sem hafa læknast af háþrýstingi innan höfuðkúpu. Sé vaxtarhormónameðferð hafin á ný er nauðsynlegt að fylgjast vel með einkennum háþrýstings innan höfuðkúpu.

### Brisbólga

Brisbólga á að hafa í huga hjá sjúklingum sem fá sómatrópín þrátt fyrir að hún sé sjaldgæf. Þetta á sérstaklega við um börn sem fá kviðverki.

### Hryggskekkja

Vitað er að hryggskekkja er algengari hjá sumum sjúklingahópum sem fá meðferð með sómatrópíni, t.d. hjá sjúklingum með Turner heilkenni. Auk þess getur hraður vöxtur hjá börnum almennt valdið því að hryggskekkja versnar. Ekki hefur verið sýnt fram á að sómatrópín auki tíðni eða alvarleika hryggskekkju. Fylgjast á með sjúklingum meðan á meðferð stendur með tilliti til ummerkja hryggskekkju.

### Mótefni

Eins og á við um önnur lyf sem innihalda sómatrópín, getur lítið hlutfall sjúklinga myndað mótefni gegn sómatrópíni. Bindigeta þessara mótefna er lítil og áhrif á vaxtarhraða því engin. Prófa skal fyrir mótefnum gegn sómatrópíni hjá öllum sjúklingum sem svara ekki meðferð.

### Kastlos í lærlegg

Kastlos í lærlegg geta komið oftast fyrir hjá sjúklingum með innkirtlasjúkdóma, svo sem skort á vaxtarhormóni, vanstarfsemi í skjaldkirtli og í tengslum við vaxtarkippi. Hjá börnum sem meðhöndluð eru með vaxtarhormónum getur kastlos í lærlegg verið annað hvort vegna undirliggjandi innkirtlasjúkdóms eða hins aukna vaxtarhraða sem meðferðin veldur.

Vaxtarkippir geta aukið hættu á vandamálum í liðum. Mjaðmarliðurinn er undir sérstöku álagi meðan á vaxtarkippum fyrir kynþroska stendur. Læknar og foreldrar eiga að vera á verði gagnvart holti eða kvörtunum vegna verkja í mjöðmum eða hnjám hjá börnum sem meðhöndluð eru með Saizen.

### Vaxtartruflanir vegna langvinnrar nýrnabilunar

Sjúklinga með vaxtartruflanir vegna langvinnrar nýrnabilunar, þarf að skoða reglulega og leita að ummerkjum um sýndarbeinkröm (renal osteodystrophy). Kastlos í lærlegg eða blóðþurrðardrep (avascular necrosis) í lærleggskolli (femoral head) geta komið til hjá börnum með langt gengna sýndarbeinkröm og óvíst er, hvort vaxtarhormónameðferð slái á þessi einkenni. Rétt er að taka röntgenmynd af mjöðmum áður en meðferð hefst.

Hjá börnum með langvinna nýrnabilun verður nýrnastarfsemi að vera undir 50% af því, sem eðlilegt getur talist, áður en meðferð er hafin. Til að sannreyna vaxtartruflanir, þarf að fylgjast með vexti í eitt ár, áður en meðferð hefst. Hefðbundin meðferð við nýrnabilun (sem felur í sér meðhöndlun á blóðsýringu, kalkvakaóhöfi og næringarástandi ári áður en meðferð hefst) á að vera komin í gang og á að viðhalda meðan á meðferð stendur. Hætta á meðferð ef nýrnaígræðsla á sér stað.

#### Börn sem fæðast smávaxin miðað við meðgöngualdur

Hjá börnum sem fæðast smávaxin miðað við meðgöngualdur (SGA) er ráðlagt að útiloka aðrar læknisfræðilegar ástæður eða meðferðir sem gætu verið orsök vaxtartruflana áður en meðferð er hafin.

Mælt er með því að mæla fastandi insúlín og blóðsykur hjá sjúklingum fæddum smávöxnum miðað við meðgöngualdur (SGA) áður en meðferð hefst og árlega eftir það. Hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá sykursýki (t.d. fjölskyldusaga um sykursýki, offita, hækkaður líkamsmassastuðull, mikið insúlínviðnám, sortusiggsmein) skal gera sykurbólspróf (OGTT).

Ef sykursýki kemur fram skal ekki gefa vaxtarhormón.

Mælt er með því að mæla IGF-I gildi hjá sjúklingum fæddum smávöxnum miðað við meðgöngualdur (SGA) áður en meðferð hefst og tvisvar á ári eftir það. Ef gildi IGF-I mælast yfir +2 SD við endurteknar mælingar miðað við viðmiðunargildi aldurs og kynþroska, á að taka tillit til IGF-I/IGFBP-3 hlutfalls og aðlaga skammta samkvæmt því.

Takmörkuð reynsla er á því að hefja meðferð hjá sjúklingum fæddum smávöxnum miðað við meðgöngualdur (SGA) rétt fyrir kynþroska. Þess vegna er ekki mælt með því að hefja meðferð rétt fyrir kynþroska. Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum fæddum smávöxnum miðað við meðgöngualdur (SGA) sem eru með Silver-Russell heilkenni.

Hluti af hæðarávinningnum getur tapast ef meðferð með sómatrópíni er stöðvuð áður en fullri hæð er náð hjá sjúklingum fæddum smávöxnum miðað við meðgöngualdur (SGA).

#### Vökvauppsöfnun

Búast má við vökvauppsöfnun hjá fullorðnum á meðferð með vaxtarhormónum.

Ef um er að ræða viðvarandi bjúg eða alvarlegan náladofa skal minnka skammtinn til að koma í veg fyrir heilkenni úlnliðsganga (carpal tunnel syndrom).

#### Bráður lífshættulegur sjúkdómur

Hjá sjúklingum sem fá bráðan lífshættulegan sjúkdóm, þarf að meta ávinning meðferðar með sómatrópíni á móti áhættunni sem hún felur í sér.

#### Milliverkanir við sykurstera

Upphaf uppbótarmeðferðar með vaxtarhormóni getur afhjúpað afleidda vanstarfsemi í nýrnahettum hjá sumum sjúklingum með því að draga úr virkni 11 $\beta$ -hýdroxýsteroid dehydógenasa, tegund 1 (11 $\beta$ -HSD1), ensíms sem breytir óvirku kortisóni í kortisól, og getur verið nauðsynlegt að veita uppbótarmeðferð með sykursterum. Upphaf meðferðar með sómatrópíni hjá sjúklingum sem fá uppbótarmeðferð með sykursterum getur leitt til þess að kortisólskortur komi fram. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum af sykursterum (sjá kafla 4.5).

#### Notkun samhliða meðferð með estrógeni til inntöku

Ef kona sem fær sómatrópín byrjar á uppbótarmeðferð með estrógeni til inntöku gæti þurft að auka skammtinn af sómatrópíni til að halda sermisgildum IGF-1 innan eðlilegra marka fyrir viðkomandi aldur. Aftur á móti, ef kona sem fær sómatrópín hættir á uppbótarmeðferð með estrógeni til inntöku gæti þurft að minnka skammtinn af sómatrópíni til að forðast ofgnótt vaxtarhormóns og/eða aukaverkanir (sjá kafla 4.5).

### Almennt

Skipta þarf um stungustað til að koma í veg fyrir fiturýrnun.

Vaxtarhormónaskortur hjá fullorðnum er lífstíðarástand og á að meðhöndla samkvæmt því. Reynsla af meðferð hjá sjúklingum eldri en sextíu ára ásamt reynslu af mjög langri meðferð er hins vegar takmörkuð.

### Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri rörlykju, þ.e. er nánast natríumsnautt.

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Samhliðameðferð með barksterum hindrar vaxtarhvetjandi áhrif lyfja sem innihalda sómatrópín. Sjúklingar með ACTH skort eiga að láta aðlaga meðferðina með barksterunum vandlega til að koma í veg fyrir hindrandi áhrif á vaxtarhormónið.

Vaxtarhormón dregur úr umbreytingu kortisóns í kortisól og gæti afhjúpað áður ógreinda miðlæga vanstarfsemi nýrnahettna eða komið í veg fyrir að litlir uppbótarskammtar af sykursterum hefðu áhrif (sjá kafla 4.4).

Hjá konum sem fá uppbótarmeðferð með estrógeni til inntöku gæti þurft stærri skammta af vaxtarhormóni til að ná meðferðarmarkmiðum (sjá kafla 4.4).

Upplýsingar úr rannsókn sem gerð var á milliverkunum hjá fullorðnum með vaxtartruflanir, benda til að gjöf sómatrópíns gæti aukið úthreinsun efna sem vitað er að eru umbrotin fyrir tilstilli ísóenzýma cýtókróms P450. Úthreinsun efna sem eru umbrotin fyrir tilstilli cýtókróms P 450 3A4 (t.d. kynhormónar, barksterar, krampaleysandi lyf og ciklósporín) gæti aukist talsvert og leitt til lægri gilda þessara efna í plasma. Klínísk þýðing þessa er ekki þekkt.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu. Rannsóknir á æxlun dýra sem fengið hafa lyf sem innihalda sómatrópín benda ekki til aukinnar hættu á aukaverkunum á fósturvísi eða fóstur (sjá kafla 5.3). Hins vegar er notkun lyfja sem innihalda sómatrópín hvorki ráðlögð á meðgöngu né hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

### Brjóstgjöf

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar hjá konum með börn á brjósti. Ekki er vitað hvort sómatrópín skilst út í brjóstamjólki. Því skal gæta varúðar við gjöf sómatrópíns hjá konum með börn á brjósti.

### Frjósemi

Forklínískar rannsóknir á eituráhrifum sýndu að sómatrópín olli ekki aukaverkunum á frjósemi karldýra eða kvendýra (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Lyf sem innihalda sómatrópín hafa engin áhrif á hæfni sjúklings til aksturs eða notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

Allt að 10% sjúklinga gætu upplifað roða og kláða á stungustað.

Búast má við vökvauppsöfnun við vaxtarhormónameðferð hjá fullorðnum. Bjúgur, liðbólgur, liðverkir, vöðvaverkir og brenglað húðskyn geta verið klínísk einkenni vökvauppsöfnunar.

Þessi einkenni eru hins vegar yfirleitt skammvinn og skammtaháð.

Fullorðnir sjúklingar með vaxtarhormónaskort, sem voru greindir í bernsku með vaxtarhormónaskort, tilkynntu síður um aukaverkanir en þeir sem greindust með vaxtarhormónaskort á fullorðinsárum.

Mótefni gegn sómatrópíni gætu myndast hjá litlu hlutfalli sjúklinga; hingað til hafa mótefnin haft litla bindigetu og hafa ekki tengst vaxtarrýrnun, nema hjá sjúklingum með litningabrottfall. Örsjaldan, þar sem lágur vöxtur er vegna brottfalls gens í vaxtarhormónagenakomplex, gæti meðferð með vaxtarhormóni örvað myndun mótefna vaxtarrýrnunar.

Greint hefur verið frá hvítblæði hjá litlum fjölda sjúklinga með vaxtarhormónaskort, sem sumir hafa fengið meðferð með sómatrópíni. Engar vísbendingar eru hinsvegar um að tíðni hvítblæðis sé meiri hjá þeim sem ekki hafa aðra áhættuþætti og fengið hafa vaxtarhormón.

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu við vaxtarhormónameðferð í rannsóknum eftir markaðssetningu.

Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðniflokkun sem notuð er hér á eftir: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur (án annarra einkenna), heilkenni úlnliðsganga (carpal tunnel syndrome) (hjá fullorðnum)	Háþrýstingur í höfuðkúpu af óþekktum orsökum (góðkynja háþrýstingur í höfuðkúpu). Heilkenni úlnliðsganga (carpal tunnel syndrome) (hjá börnum)		

Stoðkerfi og bandvefur			Kastlos í mjaðmarlið (Epiphysiolysis capitis femoris), eða blóðþurrðardrep í lærleggshaus (avascular necrosis of the femoral head)	
Ónæmiskerfi				Staðbundin og almenn ofnæmisviðbrögð
Innkirtlar			Vanstarfsemi í skjaldkirtli	
Efnaskipti og næring	Hjá fullorðnum: Vökvauppsöfnun: Bjúgur í andliti og á útlimum, stirðleiki, liðverkir, vöðvaverkir, brenglað húðskyn	Hjá börnum: Vökvauppsöfnun: Bjúgur í andliti og á útlimum, stirðleiki, liðverkir, vöðvaverkir, brenglað húðskyn		Insúlínviðnám getur valdið insúlínóhófi (hyperinsulinism) og í mjög sjaldgæfum tilvikum blóðsykurshækkun (hyperglycemia)
Æxlunarfæri og brjóst		Brjóstastækkun hjá karlmönnum		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað, staðbundin fiturýrnun (lipoatrophy), sem má forðast með því að notast við mismunandi stungustaði			
Meltingarfæri				Brisbólga

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

#### **4.9 Ofskömmun**

Sé farið yfir ráðlagðan skammt getur það valdið aukaverkunum. Ofskömmun getur leitt til blóðsykurslækkunar og þar á eftir blóðsykurshækkunar. Ofskömmun er einnig líkleg til að valda vökvauppsöfnun.



## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sómatrópín og sómatrópínvirk lyf, ATC flokkur: H01AC01.

Saizen inniheldur vaxtarhormón manna, sem framleitt er með samrunaerfðatækni í umbreyttum spendýrsfrumum.

Lyfið er peptíð úr 191 amínósýru sem eru nákvæmlega eins og hjá heiladingulsvaxtarhormóni manna, með tilliti til amínósýruraðarinnar og samsetningar, peptíð myndarinnar, rafhvarfspunkts, mólþunga, myndar raðbrigðis og lífvirkni.

Vaxtarhormón er búið til í ummyndaðri frumulínu músa sem hefur verið breytt með því að bæta inn geni fyrir vaxtarhormón heiladinguls.

Saizen er vefaukandi efni og vinnur gegn vefjasundrun og hefur ekki einungis áhrif á vöxt heldur einnig samsetningu líkamans og efnaskipti. Það hefur milliverkanir við sértæka viðtaka á ýmsum frumugerðum, þ.m.t. vöðvafrumum, lifrarfrumum, fitufrumum, eítílfrumum, og blóðmyndunarfrumum. Eitthvað af verkunum þess er miðlað af öðrum flokki hormóna sem eru þekkt sem sómatómedín (IGF-1 og IGF-2).

Gjöf Saizen getur valdið hækkun á IGF-1, IGFBP-3, fitusýrum og glýseróli án esters, lækkun á þvagefni í blóði og minnkun á útskilnaði köfnunarefnis, natríums og kalíums í þvagi en þetta er skammtaháð. Áhrifin geta byggst á hversu lengi hækkunin á vaxtarhormónagildum varir. Mettun áhrifa af Saizen við stærri skammta er möguleg. Þetta er ekki tilfellið þegar um er að ræða blóðsykurslækkun og útskilnað C-peptíða í þvagi, sem eykst marktækt eftir stærri skammta (20 mg).

Í slembiraðaðri klínískri rannsókn olli þriggja ára meðferð með skammtinum 0,067 mg/kg/dag hjá lágvöxnum börnum fyrir kynþroska sem eru fædd smávaxin miðað við meðgöngualdur (SGA) meðalaukningu sem nam + 1,8 hæðar-SDS. Börn sem fengu ekki meðferð í meira en 3 ár töpuðu hluta af ávinningi meðferðarinnar, en héldu marktækum ávinningi sem nam + 0,7 hæðar-SDS við lokahæð ( $p < 0,01$  samanborið við grunnlínu). Hjá sjúklingum sem fengu aðra meðferðarlotu eftir að fylgst hafði verið með þeim í mislangan tíma var heildaraukningin + 1,3 hæðar-SDS ( $p < 0,001$  samanborið við grunnlínu) við lokahæð. (Uppsafnaði meðal meðferðartíminn í seinni hópnunum var 6,1 ár). Ávinningur í hæðar-SDS ( $+1,3 \pm 1,1$ ) við lokahæð hjá þessum hópi var marktækt frábrugðinn ( $p < 0,05$ ) ávinningi í hæðar-SDS hjá fyrsta hópnunum ( $+0,7 \pm 0,8$ ) sem fékk aðeins meðferð í 3,0 ár að meðaltali.

Í annarri klínískri rannsókn voru rannsakaðar tvær mismunandi skammtaáætlanir í fjögur ár. Einn hópur fékk meðferð með 0,067 mg/kg/dag í 2 ár og var síðan fylgst með honum án meðferðar í 2 ár. Seinni hópurinn fékk 0,067 mg/kg/dag fyrsta og þriðja árið, en enga meðferð annað og fjórða árið. Báðar skammtaáætlanir leiddu til uppsafnaðra skammta sem voru 0,033 mg/kg/dag á fjögurra ára rannsóknartímabilinu. Báðir hópar sýndu fram á vaxtarhröðun og framfarir sem námu annars vegar + 1,55 ( $p < 0,0001$ ) og hins vegar + 1,43 ( $p < 0,0001$ ) hæðar-SDS við lok fjögurra ára rannsóknartímabilsins. Upplýsingar um öryggi til lengri tíma litið eru enn takmarkaðar.

### 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf Saizen eru línuleg a.m.k. upp að skömmtum sem eru 8 a.e. (2,67 mg). Við hærri skammta (60 a.e./20 mg) er ekki hægt að útiloka ólínuleg lyfjahvörf sem virðast ekki hafa neina klíníska þýðingu.

Í kjölfar lyfjagjafar í æð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum er dreifingarrúmmál við stöðuga þéttni í kringum 7 l, heildarúthreinsun vegna umbrota er 15 l/klst. Nýrnaúthreinsun er lítilvæg og helmingunartími brotthvarfs lyfsins er 20 til 35 mínútur.

Helmingunartími í kjölfar eins skammts af Saizen sem gefinn er undir húð eða í vöðva er talsvert lengri, í kringum 2 til 4 klst. Þetta er vegna þess að frásogsferlið er hraðatakmarkandi.

Heildaraðgengi beggja leiða er 70-90%.

Hæsta þéttni vaxtarhormóns í sermi næst eftir u.þ.b. 4 klukkutíma og sermisgildi vaxtarhormóns nær aftur grunnildi innan 24 klst., sem bendir til þess að engin uppsöfnun vaxtarhormóns verði við endurtekna skammta.

Sýnt hefur verið fram á að Saizen stungulyf, lausn (5,83 og 8,00 mg/ml) gefið undir húð sé jafngilt 8 mg af frostþurrkaðri blöndu (formulation).

#### Skert nýrnastarfsemi

Vitað er að úthreinsun sómatrópíns er minnkuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Klínísk þýðing þessa þó ekki þekkt. Fyrir ókynþroska börn með vaxtartruflun vegna langvinnar nýrnabilunnar er mælt með sérstökum skömmtum (sjá kafla 4.2).

#### Skert lifr starfsemi

Vitað er að úthreinsun sómatrópíns er minnkuð hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi.

Vegna þess að notkun Saizen hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi er klínísk þýðing þessa þó ekki þekkt.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í dýrarannsóknunum var sýnt fram á að Saizen stungulyf, lausn, þoldist vel á íkomustað þegar lyfið var gefið undir húð hjá dýrum í þéttni sem nam 8 mg/ml og rúmmáli sem nam 1 ml á hverjum íkomustað. Forklínískar upplýsingar bentu ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir stakan skammt eða endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðæfni. Formlegar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voru ekki gerðar. Þetta er réttlætandi vegna þess að lyfið er í eðli sínu prótein og vegna neikvæðra niðurstaðna prófana á eiturverkunum á erfðæfni. Hugsanleg áhrif sómatrópíns á vöxt æxla sem eru til staðar hafa verið metin í in vitro og in vivo rannsóknum, þ.m.t. hjá rottum sem fengu skammta sem námu 15 mg/kg/dag (meira en 120-faldur venjulegur klínískur hámarksdagskammtur handa fullorðnum og 60-faldur venjulegur klínískur hámarksdagskammtur handa börnum), sem hafa sýnt að vaxtarhormón úr mönnum, sem framleitt er með erfðatækni er ekki talið valda eða örva æxli í sjúklingum. Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun, sem gerðar voru hjá rottum og kaninum með skömmtum sem námu allt að 3,3 mg/kg/dag (meira en 25-faldur venjulegur klínískur hámarksdagskammtur handa fullorðnum og 14-faldur venjulegur klínískur hámarksdagskammtur handa börnum) bentu ekki til aukaverkana á þroska fósturvísa eða fóstura eða þroska eða frjósemi F1-afkvæmakynslóðar. Frjósemi hjá fullorðnum karlkyns og kvenkyns rottum var ekki skert.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

- Súkrósi
- Póloxamer 188
- Fenól
- Sítrónusýra til að stilla pH
- Natríumhýdroxíð til að stilla pH
- Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, vegna þess að rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

2 ár

Sýnt hefur verið fram á efna-, eðlis- og örverufræðilegan stöðugleika við notkun í alls 28 daga við 2°C til 8°C, en af þeim má lyfið vera í allt að 7 daga við eða undir 25°C.

Að öðru leyti eru geymslutími og geymsluaðstæður fram að notkun á ábyrgð notanda.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ónotaðar Saizen rörlykjur í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir fyrstu inndælingu þarf að geyma Saizen rörlykjuna, easypod sjálfvirka inndælingartækið sem inniheldur Saizen rörlykju eða aluetta lyfjapennann sem inniheldur Saizen rörlykju í kæli (2°C - 8°C) í að hámarki 28 daga, en af þeim má lyfið vera í allt að 7 daga utan kælís, við eða undir 25°C (sjá kafla 6.3). Ef lyfið er geymt utan kælís í allt að 7 daga verður að setja Saizen rörlykjuna aftur í kæli og nota hana innan 28 daga frá fyrstu inndælingu.

Þegar easypod sjálfvirka inndælingartækið eða aluetta lyfjapenninn eru notuð er rörlykjan geymd í tækinu.

### 6.5 Gerð fláts og innihald

Lyfið er í rörlykjum úr litlausu gleri af tegund 1. Rörlykjunum er lokað með tappa úr brómóbútýl gúmmí og álhettu, sem fõðruð er með einfaldri þynnu úr brómóbútýl gúmmí. Glerrörlykjan sem inniheldur 12 mg af sómatrópíni er með lituðum merkimiða (rauður). Glerrörlykjan sem inniheldur 20 mg af sómatrópíni er með lituðum merkimiða (gular).

Saizen 8 mg/ml stungulyf, lausn, í rörlykju er fáanleg í eftirfarandi pakkningastærðum:

Pakkning með 1 rörlykju, hver inniheldur 1,50 ml lausn (12 mg sómatrópín)

Pakkning með 5 rörlykjum, hver inniheldur 1,50 ml lausn (12 mg sómatrópín)

Pakkning með 1 rörlykju, hver inniheldur 2,50 ml lausn (20 mg sómatrópín)

Pakkning með 5 rörlykjum, hver inniheldur 2,50 ml lausn (20 mg sómatrópín)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Rörlykjan sem inniheldur Saizen 8 mg/ml lausn er eingöngu til notkunar easypod sjálfvirka inndælingartækinu eða aluetta lyfjapennanum.

Aluetta lyfjapennar og Saizen rörlykjur fást í mismunandi útgáfum. Hver aluetta lyfjapenni er litamerktur og má einungis nota hann með Saizen rörlykjum í sama lit, til að gefa réttan skammt. Nota verður aluetta lyfjapenna 12 (rauðan) með rörlykjum sem innihalda 12 mg af sómatrópíni (rauðar).

Nota verður aluetta lyfjapenna 20 (gulan) með rörlykjum sem innihalda 20 mg af sómatrópíni (gular).

Varðandi geymslu inndælingartækja sem innihalda rörlykjur, sjá kafla 6.4.

Stungulyfslausnin á að vera tær eða með ögn af mjólkurhvítu endurskini (ópallýsandi/opalescent) án agna og án sýnilegra skemmda. Innihaldi lausnin agnir má ekki nota hana.

Afgangs lyfi og öðru skal farga í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, Svíþjóð.

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/10/011/02

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. desember 2010.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. nóvember 2016.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

23. janúar 2024.