

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Saizen 5,83 mg/ml soluție injectabilă în cartuș

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare cartuș conține 1,03 ml soluție (somatropină* 6 mg) *hormon de creștere uman recombinant, produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule de mamifere

Un ml soluție conține somatropină 5,83 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în cartuș.

Soluție limpede până la ușor opalescentă, cu pH de 5,6-6,6 și osmolalitate 250-450 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Saizen este indicat pentru tratament:

Copii și adolescenți:

- Deficit de creștere la copii, cauzat de o secreție redusă sau absentă a hormonului de creștere endogen.
- Deficit de creștere la fete cu disgenezie gonadală (sindrom Turner), confirmată prin analiză cromozomială.
- Deficit de creștere la copii aflați în perioada de prepubertate, determinat de insuficiența renală cronică (IRC).
- Tulburare de creștere [scorul deviației standard (SDS) pentru înălțimea actuală $< -2,5$ și SDS pentru înălțimea parentală ajustată < -1] la copii cu statură mică, născuți mici pentru vârsta gestațională (SGA), cu greutate și/sau lungime la naștere sub -2 DS, care nu au prezentat o recuperare a creșterii [viteza creșterii (VC) SDS pentru ritmul de creștere < 0 în ultimul an de viață] până la vârsta de 4 ani sau mai târziu.

Adulți:

- Terapie de substituție la adulți cu deficit marcat al hormonului de creștere, conform diagnosticării printr-un singur test în dinamică pentru deficitul de hormon de creștere. Pacienții trebuie să îndeplinească, de asemenea, următoarele criterii:
 - Debut în copilărie:
Pacienții care au fost diagnosticați cu deficit de hormon de creștere în copilărie trebuie retestați, iar deficitul de hormon de creștere al acestora trebuie confirmat înainte de inițierea terapiei de substituție cu Saizen.

- Debut la vârsta adultă:
Pacienții trebuie să prezinte deficit de hormon de creștere ca rezultat al unei afecțiuni hipotalamice sau hipofizare și cel puțin un alt deficit hormonal diagnosticat (cu excepția celui de prolactină) și trebuie să fi fost instituită o terapie de substituție adecvată înainte de a putea începe terapia de substituție prin utilizarea hormonului de creștere.

4.2 Doze și mod de administrare

Saizen 5,83 mg/ml este destinat pentru administrarea mai multor doze la un singur pacient.

Doze

Se recomandă ca Saizen să se administreze înainte de culcare, în următoarele doze:

Copii și adolescenți:

Dozele de Saizen trebuie individualizate la fiecare pacient, pe baza suprafeței corporale sau a greutateii corporale.

- Deficit de creștere determinat de o secreție inadecvată a hormonului de creștere endogen: 0,7-1,0 mg/m² suprafață corporală și zi sau 0,025-0,035 mg/kg greutate corporală și zi, prin administrare subcutanată.
- Deficit de creștere la fete determinat de disgenezie gonadală (sindrom Turner): 1,4 mg/m² suprafață corporală și zi sau 0,045-0,050 mg/kg greutate corporală și zi, prin administrare subcutanată.
Terapia concomitentă cu steroizi anabolizanți non-androgenici la pacientele cu sindrom Turner poate amplifica răspunsul de creștere.
- Deficit de creștere la copii aflați în perioada de prepubertate determinat de insuficiența renală cronică (IRC): 1,4 mg/m² suprafață corporală și zi, aproximativ egal cu 0,045-0,050 mg/kg greutate corporală și zi, prin administrare subcutanată.
- Deficit de creștere la copii cu statură mică, născuți mici pentru vârsta gestațională (SGA): Doza zilnică recomandată este de 0,035 mg/kg greutate corporală (sau 1 mg/m²/zi), prin administrare subcutanată.

Tratamentul trebuie întrerupt atunci când pacientul a atins o înălțime satisfăcătoare de adult sau când epifizele sunt fuzione.

Pentru tulburarea de creștere la copii cu statură mică, născuți SGA, tratamentul este recomandat, de obicei, până când este atinsă înălțimea finală. Tratamentul trebuie întrerupt după primul an dacă SDS pentru ritmul de creștere este sub +1. Tratamentul trebuie întrerupt atunci când este atinsă înălțimea finală (definită printr-un ritm de creștere < 2 cm/an) și, dacă este necesară confirmarea, dacă vârsta osoasă este > 14 ani (fete) sau > 16 ani (băieți), corespunzător închiderii lamelor de creștere epifizare.

Adulți:

Deficit de hormon de creștere la adulți

La inițierea terapiei cu somatotropină, se recomandă doze mici de 0,15-0,3 mg, administrate sub formă de injecție subcutanată zilnică. Doza trebuie ajustată în trepte, controlată prin valorile factorului de creștere 1, similar insulinei (IGF-1, Insulin-like Growth Factor 1). Doza finală recomandată de hormon de creștere rareori depășește 1,0 mg/zi. În general, trebuie administrată doza minimă eficace.

Femeile pot necesita doze mai mari decât bărbații, la aceștia din urmă existând o creștere în timp a sensibilității la IGF-1. Aceasta înseamnă că există riscul ca femeile, în special cele aflate în terapie orală cu estrogen, să primească un tratament insuficient, iar bărbații unul prea intens.

La pacienții mai vârstnici sau supraponderali pot fi necesare doze mai reduse.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, însă nu se pot face recomandări privind dozele.

Mod de administrare

Pentru administrarea soluției injectabile de Saizen, urmați instrucțiunile furnizate în prospect și în manualul de instrucțiuni furnizat împreună cu dispozitivul injector ales: autoinjector easypod sau stilou injector (pen) aluetta.

Utilizatorii cărora le este destinat dispozitivul easypod sunt în principal copiii, începând cu vârsta de 7 ani, până la persoanele de vârstă adultă. Copiii trebuie să utilizeze dispozitivele injectoare numai sub supravegherea permanentă a unui adult.

Pentru instrucțiuni de manipulare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Somatropina nu trebuie utilizată pentru stimularea creșterii la copiii cu epifizele închise.

Somatropina nu trebuie utilizată dacă există orice dovezi de activitate a unei tumori. Tumorile intracraniene trebuie să fie inactice și terapia antitumorală trebuie să fie finalizată înainte de a începe terapia cu hormon de creștere. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care există dovezi de creștere a tumorii.

Somatropina nu trebuie utilizată în caz de retinopatie diabetică proliferativă sau pre-proliferativă.

Pacienții cu afecțiuni acute severe, cu complicații survenite după intervenții chirurgicale pe cord deschis, intervenții chirurgicale abdominale, politraumatism, insuficiență respiratorie acută sau afecțiuni similare nu trebuie tratați cu somatropină.

La copiii cu boală renală cronică, tratamentul cu somatropină trebuie întrerupt în momentul transplantului renal.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea regulată a unui medic cu experiență în diagnosticarea și abordarea terapeutică a pacienților cu deficit de hormon de creștere.

Nu trebuie depășită doza zilnică maximă recomandată (vezi pct. 4.2).

Neoplasm

Pacienții cu un neoplasm intracranian sau extracranian în remisiune tratați cu hormon de creștere trebuie examinați cu atenție și la intervale regulate de către medic.

Pacienții cu deficit de hormon de creștere secundar unei tumori intracraniene trebuie examinați frecvent pentru detectarea progresiei sau recidivei procesului patologic de bază.

În cazul supraviețuitorilor unui neoplasm în copilărie, la pacienții tratați cu somatropină după remisia primului neoplasm, a fost raportat un risc crescut pentru al doilea neoplasm. La pacienții tratați prin radioterapie craniană pentru primul neoplasm, tumorile intracraniene, în special meningioamele, au fost cele mai frecvente neoplasme secundare.

Sindromul Prader-Willi

Somatropina nu este indicată pentru tratamentul pe termen lung al pacienților copii și adolescenți care au deficit de creștere determinat de sindromul Prader-Willi confirmat genetic, cu excepția cazului în care aceștia sunt diagnosticați, de asemenea, cu deficit de hormon de creștere. S-au raportat cazuri de apnee în somn și moarte subită după inițierea terapiei cu hormon de creștere la pacienții copii și adolescenți cu sindrom Prader-Willi, care aveau unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc: obezitate severă, antecedente de obstrucție a căilor aeriene superioare sau apnee în somn sau infecție respiratorie neidentificată.

Leucemie

Leucemia a fost raportată la un număr mic de pacienți cu deficit de hormon de creștere, dintre care unii au fost tratați cu somatropină. Totuși, nu există dovezi privind faptul că incidența leucemiei este crescută la persoanele la care se administrează hormon de creștere, dacă acestea nu prezintă factori predispozanți.

Sensibilitate la insulină

Având în vedere faptul că somatropina poate reduce sensibilitatea la insulină, pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea unor dovezi de intoleranță la glucoză. La pacienții cu diabet zaharat, doza de insulină poate necesita o ajustare după inițierea terapiei cu un medicament care conține somatropină. Pacienții cu diabet zaharat sau intoleranță la glucoză trebuie monitorizați cu atenție în timpul terapiei cu somatropină.

Retinopatie

Retinopatia preexistentă stabilă sub tratament nu trebuie să ducă la întreruperea terapiei de substituție cu somatropină.

Funcție tiroidiană

Hormonul tiroidian crește conversia extratiroidiană a T4 în T3 și, astfel, poate demasca un hipotiroidism incipient. Prin urmare, trebuie efectuată monitorizarea funcției tiroidiene la toți pacienții. La pacienții cu hipopituitarism, terapia de substituție standard trebuie monitorizată cu atenție atunci când se administrează terapia cu somatropină.

Hipertensiune intracraniană benignă

În cazuri de cefalee severă sau recurentă, tulburări de vedere, greață și/sau vărsături, se recomandă examenul de fund de ochi pentru detectarea edemului papilar. Dacă este confirmat edemul papilar, trebuie luat în considerare un diagnostic de hipertensiune intracraniană benignă (sau *pseudotumor cerebri*), și, dacă este cazul, tratamentul cu Saizen trebuie întrerupt. În prezent, există dovezi insuficiente pentru a ghida procesul clinic decizional la pacienții cu hipertensiune intracraniană remisă. Este necesară monitorizarea atentă a simptomelor de hipertensiune intracraniană, dacă este reluat tratamentul cu hormon de creștere.

Pancreatită

Deși rară, pancreatita trebuie luată în considerare la pacienții tratați cu somatropină, în special la copiii la care apar dureri abdominale.

Scolioză

Se cunoaște faptul că scolioza este mai frecventă la anumite grupe de pacienți tratați cu somatropină, de exemplu în cazul pacientelor cu sindrom Turner. În plus, creșterea rapidă poate cauza progresia scoliozei la orice copil. Nu s-a demonstrat că somatropina ar crește incidența sau severitatea scoliozei. Pe parcursul tratamentului trebuie monitorizate semnele scoliozei.

Anticorpii

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor care conțin somatropină, un procent mic de pacienți pot dezvolta anticorpi față de somatropină. Capacitatea de legare a acestor anticorpi este mică și nu există niciun efect asupra ratei de creștere. Trebuie efectuată testarea anticorpilor față de somatropină la orice pacient care nu răspunde la terapie.

Epifizioliză femurală superioară

Epifizioliza femurală superioară este asociată frecvent cu tulburări endocrine precum deficitul de hormon de creștere și hipotiroidismul, precum și cu perioadele de creștere rapidă. La copiii tratați cu hormon de creștere, epifizioliza femurală superioară poate fi cauzată fie de tulburările endocrine de bază, fie de ritmul de creștere accelerat determinat de tratament. Perioadele de creștere rapidă pot crește riscul de probleme asociate articulațiilor, articulația șoldului fiind expusă unei solicitări deosebite în timpul perioadei de creștere rapidă din prepubertate. Medicii și părinții trebuie să fie atenți în ceea ce privește apariția șchiopătăturii sau a acuzelor de dureri la nivelul șoldului sau genunchilor la copiii tratați cu Saizen.

Deficit de creștere determinat de insuficiența renală cronică

Pacienții cu deficit de creștere determinat de insuficiența renală cronică trebuie examinați periodic pentru detectarea dovezilor de progresie a osteodistrofiei renale. Epifizioliza femurală superioară sau necroza avasculară a capului femural pot fi întâlnite la copiii cu osteodistrofie renală avansată și nu se știe cu certitudine dacă aceste probleme sunt influențate de terapia cu hormon de creștere. Înainte de inițierea terapiei trebuie efectuate radiografiile de șold.

La copiii cu insuficiență renală cronică, funcția renală trebuie să fie redusă sub 50% din valoarea normală înaintea inițierii terapiei. Pentru verificarea tulburării de creștere, trebuie urmărită creșterea timp de un an înaintea inițierii terapiei. În timpul tratamentului, trebuie inițiat și menținut un tratament conservator pentru insuficiența renală (care include controlul acidozei, hiperparatiroidismului și stării de nutriție timp de un an înainte de tratament). Tratamentul trebuie întrerupt în momentul transplantului renal.

Copiii născuți mici pentru vârsta gestațională

La copiii cu statură mică, născuți mici pentru vârsta gestațională SGA, înaintea inițierii tratamentului trebuie excluse alte motive medicale sau tratamente care ar putea explica tulburarea de creștere.

Pentru pacienții născuți mici pentru vârsta gestațională SGA se recomandă determinarea insulinemiei și glicemiei à jeun înainte de inițierea tratamentului, iar apoi anual. La pacienții cu risc crescut de diabet zaharat (de exemplu, istoric familial de diabet, obezitate, indice de masă corporală cu valoare mare, rezistență severă la insulină, acanthosis nigricans), trebuie efectuat testul de toleranță la glucoză administrată oral (TTGO). Dacă apare diabet zaharat manifestat clinic, nu trebuie administrat hormon de creștere.

La pacienții născuți mici pentru vârsta gestațională SGA se recomandă determinarea valorilor IGF-1 înainte de inițierea tratamentului, iar apoi de două ori pe an. Dacă, la determinări repetate, valorile IGF-1 depășesc +2 DS față de valoarea de referință corespunzătoare vârstei și statusului pubertar, trebuie luat în considerare raportul IGF-1/IGFBP-3 pentru ajustarea dozei.

Experiența privind inițierea tratamentului la pacienții născuți mici pentru vârsta gestațională SGA în apropierea debutului pubertății este limitată. Prin urmare, nu se recomandă inițierea tratamentului în apropierea debutului pubertății. Experiența la pacienții născuți mici pentru vârsta gestațională SGA cu sindrom Silver-Russel este limitată.

O parte din creșterea în înălțime a copiilor cu statură mică născuți mici pentru vârsta gestațională SGA, obținută prin tratamentul cu somatropină, poate fi pierdută dacă tratamentul este oprit înaintea atingerii înălțimii finale.

Retenție hidrică

Este de așteptat retenția hidrică în timpul terapiei de substituție cu hormon de creștere la adulți.

În cazul edemului persistent sau al paresteziei severe, doza trebuie redusă pentru a evita apariția sindromului de tunel carpian.

Boală acută critică

La toți pacienții la care apare o boală acută critică, posibilul beneficiu al tratamentului cu somatropină trebuie evaluat în raport cu riscul potențial implicat.

Interacțiune cu glucocorticoizi

Inițierea substituției cu hormon de creștere poate demasca insuficiența suprarenaliană secundară la unii pacienți, prin reducerea activității 11 β -hidroxisteroid dehidrogenazei de tip 1 (11 β -HSD1), o enzimă care convertește cortizonul inactiv în cortizol, și poate fi necesară substituția cu glucocorticoizi.

Inițierea administrării somatropinei la pacienții care utilizează terapie de substituție cu glucocorticoizi poate duce la manifestarea deficitului de cortizol. Poate fi necesară ajustarea dozei de glucocorticoizi (vezi pct. 4.5).

Utilizare concomitentă cu terapia cu estrogen pe cale orală

Dacă o femeie care utilizează somatropină începe terapia cu estrogen pe cale orală, poate fi necesară creșterea dozei de somatropină, pentru a menține valorile serice ale IGF-1 în intervalul de valori normale corespunzător vârstei. În schimb, dacă o femeie care utilizează somatropină întrerupe terapia cu estrogen pe cale orală, poate fi necesară reducerea dozei de somatropină, pentru a evita excesul de hormon de creștere și/sau reacțiile adverse (vezi pct. 4.5).

Informații generale

Locul de injectare trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.

Deficitul de hormon de creștere la adulți este o afecțiune care durează toată viața și trebuie tratat în consecință; cu toate acestea, experiența este limitată în cazul pacienților cu vârsta mai mare de șaiszeci de ani și în cazul tratamentului prelungit.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per cartuș, adică practic „nu conține sodiu”.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul concomitent cu glucocorticoizi inhibă efectele de stimulare a creșterii ale medicamentelor care conțin somatropină. La pacienții cu deficit de ACTH, terapia de substituție cu glucocorticoizi trebuie ajustată cu atenție, pentru a evita orice efect inhibitor asupra hormonului de creștere.

Hormonul de creștere reduce conversia cortizonului la cortizol și poate demasca un hipoadrenalism central anterior nedagnosticat sau poate face ca dozele mici de terapie de substituție cu glucocorticoizi să fie ineficiente (vezi pct. 4.4).

La femeile care urmează un tratament de substituție cu estrogen, poate fi necesară o doză mai mare de hormon de creștere pentru atingerea obiectivului tratamentului (vezi pct. 4.4).

Datele provenite dintr-un studiu de interacțiune realizat la adulți cu deficit de hormon de creștere sugerează că administrarea de somatropină poate crește clearance-ul substanțelor despre care se cunoaște că sunt metabolizate prin intermediul izoenzimelor citocromului P450. Clearance-ul substanțelor metabolizate prin intermediul citocromului P450 3A4 (de exemplu steroizii sexuali, corticosteroizii, anticonvulsivantele și ciclosporina) poate fi în mod special crescut, ducând la concentrații plasmatiche mai mici ale acestor substanțe. Semnificația clinică a acestui aspect este necunoscută.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind sarcinile expuse. Studiile privind funcția de reproducere realizate la animale cu medicamente care conțin somatropină nu au furnizat dovezi privind un risc crescut de reacții adverse asupra embrionului sau fătului (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, nu este recomandată utilizarea medicamentelor care conțin somatropină în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu au fost realizate studii clinice cu somatropină la femeile care alăptează. Nu se cunoaște dacă somatropina este excretată în laptele uman. Prin urmare, este necesară prudență în cazul administrării de somatropină la femei care alăptează.

Fertilitatea

Studiile non-clinice privind toxicitatea au arătat că somatropina nu are efecte adverse asupra fertilității masculine și feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Medicamentele care conțin somatropină nu au nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Până la 10% dintre pacienți pot prezenta eritem și prurit la locul de injectare.

Este de așteptat retenția hidrică în timpul terapiei de substituție cu hormon de creștere la adulți. Edemul, tumefierea articulară, artralgiile, mialgiile și paresteziile pot fi manifestări clinice ale retenției hidrice. Cu toate acestea, aceste simptome/semne sunt, de obicei, tranzitorii și dependente de doză.

Pacienții adulți cu deficit de hormon de creștere, cu diagnostic de deficit de hormon de creștere stabilit în copilărie, au raportat reacții adverse mai puțin frecvent decât cei cu debut al deficitului de hormon de creștere la vârsta adultă.

Anticorpii față de somatropină pot să apară la un mic procent de pacienți; până în prezent, anticorpii au avut capacitate de legare redusă și nu au fost asociați cu atenuarea creșterii, cu excepția pacienților cu deleții genice. În cazuri foarte rare, în care statura mică este determinată de deleția complexului genelor hormonului de creștere, tratamentul cu hormon de creștere poate induce producere de anticorpi care atenuază creșterea.

Leucemia a fost raportată la un număr mic de pacienți cu deficit de hormon de creștere, dintre care unii au fost tratați cu somatropină. Cu toate acestea, nu există dovezi privind faptul că incidența leucemiei este crescută la persoanele la care se administrează hormon de creștere, dacă acestea nu prezintă factori predispozanți.

Următoarele definiții se aplică la terminologia privind frecvența utilizată în continuare; foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee (izolată), sindrom de tunel carpian (la adulți)	Hipertensiune intracraniană idiopatică (hipertensiune intracraniană benignă), sindrom de tunel carpian (la copii)		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Epifizioliză femurală superioară (Epiphysiolysis capitis femoris) sau necroză avasculară a capului femural	
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții de hipersensibilitate localizate și generalizate
Tulburări endocrine			Hipotiroidism	
Tulburări metabolice și de nutriție	La adulți: Retenție hidrică: edem periferic, rigiditate, artralgie, mialgie, parestezie	La copii: Retenție hidrică: edem periferic, rigiditate, artralgie, mialgie, parestezie		Rezistența la insulină poate avea ca rezultat hiperinsulinismul și, în cazuri rare, hiperglicemia
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare, lipoatrofie localizată, care poate fi evitată prin schimbarea locului de injectare			
Tulburări gastro-intestinale				Pancreatită

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website : www.anm.ro .

4.9 Supradozaj

Depășirea dozelor recomandate poate cauza reacții adverse. Supradozajul poate duce la hipoglicemie și, ulterior, la hiperglicemie. Mai mult decât atât, supradozajul cu somatropină va cauza probabil manifestări de retenție hidrică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni ai lobului hipofizar anterior și analogi, codul ATC: H01AC01

Saizen conține hormon de creștere uman recombinant, produs în celule de mamifere supuse ingineriei genetice.

Este un polipeptid format din 191 de aminoacizi, fiind identic cu hormonul de creștere hipofizar uman în ceea ce privește secvența și compoziția de aminoacizi, precum și maparea peptidică, punctul izoelectric, masa moleculară, structura izomerică și biodisponibilitatea.

Hormonul de creștere este sintetizat într-o linie celulară murină transformată, care a fost modificată prin adăugarea unei gene pentru hormonul de creștere hipofizar.

Saizen este un agent anabolizant și anticatabolizant care își exercită efectele nu numai asupra creșterii, ci și asupra compoziției organismului și asupra metabolismului. Acesta interacționează cu receptori specifici de la nivelul unei varietăți de tipuri de celule, inclusiv miocite, hepatocite, adipocite, limfocite și celule hematopoietice. Unele dintre efectele sale, însă nu toate, sunt mediate prin intermediul altei clase de hormoni, cunoscuți cu denumirea de somatomedine (IGF-1 și IGF-2).

În funcție de doză, administrarea de Saizen induce o creștere a IGF-1, IGF-1R, acizilor grași neesterificați și glicerolului, precum și o reducere a ureei serice și reduce excreția de azot urinar, sodiu și potasiu. Perioada în care valorile hormonului de creștere sunt crescute poate juca un rol în determinarea magnitudinii acestor efecte. Este probabilă o saturație relativă a efectelor medicamentului Saizen la doze mari. Acest lucru nu este valabil în cazul glicemiei și a excreției urinare de peptid C, care sunt semnificativ crescute după utilizarea de doze mari (20 mg).

Într-un studiu clinic randomizat, cu trei ani de tratament în perioada de prepubertate, efectuat la copii cu statură mică născuți mici pentru vârsta gestațională SGA, administrarea unei doze de 0,067 mg/kg și zi a dus la un câștig mediu de +1,8 SDS pentru înălțime. La copiii la care tratamentul nu a fost continuat după cei 3 ani, o parte a beneficiului tratamentului a fost pierdut, însă pacienții au menținut un câștig semnificativ de +0,7 SDS pentru înălțime la înălțimea finală ($p < 0,01$ comparativ cu momentul inițial). Pacienții la care s-a administrat al doilea ciclu de tratament, după o perioadă de observație variabilă, au prezentat un câștig total de +1,3 SDS pentru înălțime ($p < 0,001$ comparativ cu momentul inițial) la înălțimea finală. (Durata cumulativă medie a tratamentului în cel din urmă grup a fost de 6,1 ani). Câștigul în SDS pentru înălțime (+1,3±1,1) la înălțimea finală în acest grup a fost semnificativ diferit ($p < 0,05$) de câștigul în SDS pentru înălțime obținut în primul grup (+0,7±0,8), la care tratamentul s-a administrat, în medie, pe o perioadă de doar 3 ani.

Un al doilea studiu clinic a investigat două scheme terapeutice diferite pe parcursul a patru ani. Un grup a fost tratat cu doza de 0,067 mg/kg și zi, timp de 2 ani și apoi a fost observat fără tratament timp de 2 ani. La al doilea grup s-a utilizat doza de 0,067 mg/kg și zi în primul și al treilea an și nu s-a administrat tratament în al doilea și al patrulea an. Fiecare schemă de tratament a avut ca rezultat o doză administrată cumulativă de 0,033 mg/kg și zi pe parcursul perioadei de studiu de patru ani. Ambele grupuri au prezentat o accelerare comparabilă a creșterii și o îmbunătățire semnificativă a SDS pentru înălțime de +1,55 ($p < 0,0001$) și, respectiv, + 143 ($p < 0,0001$) la sfârșitul perioadei de studiu de patru ani. Datele privind siguranța pe termen lung sunt încă limitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica medicamentului Saizen este liniară, cel puțin până la doze de 8 UI (2,67 mg). La doze mai mari (60 UI/20 mg) nu poate fi exclus un anumit grad de non-liniaritate, însă acesta nu are relevanță clinică.

După administrarea intravenoasă la voluntari sănătoși, volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 7 litri, clearance-ul metabolic total este de circa 15 l/oră, în timp ce clearance-ul renal este neglijabil, iar medicamentul prezintă un timp de înjumătățire prin eliminare între 20 și 35 de minute.

După administrarea subcutanată și intramusculară a unei doze unice de Saizen, timpul de înjumătățire terminal aparent este mult mai lung, de aproximativ 2 până la 4 ore. Acest lucru este determinat de rata limitată a procesului de absorbție.

Biodisponibilitatea absolută în cazul ambelor căi de administrare este de 70-90%.

Concentrațiile serice maxime de hormon de creștere sunt atinse după aproximativ 4 ore, iar valorile concentrațiilor serice de hormon de creștere revin la valoarea inițială în decurs de 24 de ore, ceea ce indică faptul că nu se va produce nicio acumulare a hormonului de creștere în timpul administrărilor repetate.

A fost demonstrat că medicamentul Saizen soluție injectabilă (5,83 și 8 mg/ml) administrat subcutanat este bioechivalent cu forma farmaceutică liofilizată de 8 mg.

Insuficiență renală

Se cunoaște faptul că clearance-ul somatropinei este redus la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, semnificația clinică a acestei constatări este necunoscută.

Pentru copiii în perioada de prepubertate cu deficit de creștere determinat de insuficiența renală cronică, se recomandă o schemă terapeutică specifică (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Se cunoaște faptul că clearance-ul somatropinei este redus la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, deoarece Saizen nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică, semnificația clinică a acestei constatări este necunoscută.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile în model animal, s-a demonstrat că Saizen soluție injectabilă este bine tolerat local atunci când este administrat subcutanat la animale, la o concentrație de 8 mg/ml și volume de 1 ml/loc de injectare.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze unice și repetate și genotoxicitatea. Nu au fost efectuate studii oficiale privind carcinogenitatea. Acest lucru este justificat, având în vedere natura proteică a substanței medicamentului și rezultatul negativ al testelor privind genotoxicitatea. Efectele potențiale ale somatropinei asupra creșterii tumorilor preexistente au fost evaluate prin intermediul unor experimente *in vitro* și *in vivo*, incluzând șobolani la doze de 15 mg/kg/zi (de peste 120 de ori doza clinică maximă zilnică la adulți și de peste 60 de ori la copii), care au arătat că nu este de așteptat ca hormonul de creștere uman recombinant să cauzeze sau să stimuleze tumorile la pacienți. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan și iepure în doze de până la 3,3 mg/kg/zi (de peste 25 de ori doza clinică maximă zilnică la adulți și de peste 14 de ori la copii) nu au indicat efecte adverse asupra dezvoltării embrio-fetale și nici asupra dezvoltării generației F1 sau a fertilității. Fertilitatea șobolanilor adulți masculi și femele nu a fost afectată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zaharoză
Poloxamer 188
Fenol
Acid citric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică după deschidere, au fost demonstrate pentru o durată totală de 28 de zile, la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, dintre care pe o perioadă de până la 7 zile poate fi păstrat la cel mult 25°C.

Alte perioade de timp și condiții de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra cartușul de Saizen neutilizat la frigider (2°C-8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

După prima injecție, cartușul de Saizen, autoinjectorul easypod care conține cartușul de Saizen sau stiloul injector (pen) aluetta care conține cartușul de Saizen trebuie păstrat la frigider (2°C-8°C) timp de maxim 28 zile, dintre care o perioadă de până la 7 zile poate fi păstrat în afara frigiderului, la cel mult 25°C (vezi pct. 6.3). Atunci când este păstrat în afara frigiderului timp de până la 7 zile, cartușul de Saizen trebuie pus la loc în frigider și utilizat în decurs de 28 de zile după prima injecție. În cazul utilizării autoinjectorului easypod sau al stiloului injector (pen) aluetta, cartușul este menținut în dispozitiv.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Recipientul este un cartuș din sticlă incoloră de tip 1 cu un sistem de închidere alcătuit dintr-un piston opritor din cauciuc bromobutlic și un capac pliat din aluminiu, cu un strat interior unic de cauciuc bromobutlic. Cartușul de sticlă conținând 6 mg somatropină este identificat cu o etichetă colorată (albastru).

Saizen 5,83 mg/ml soluție injectabilă în cartuș este disponibil în următoarele mărimi de ambalaj:

Ambalaj cu 1 cartuș, conținând 1,03 ml soluție (somatropină 6 mg).

Ambalaj cu 5 cartușe, fiecare conținând 1,03 ml soluție (somatropină 6 mg).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Cartușul care conține soluția de Saizen 5,83 mg/ml trebuie utilizat numai cu autoinjectorul easypod sau stiloul injector (pen) aluetta.

Stilourile injectoare (pen) aluetta și cartușele de Saizen sunt disponibile în diferite forme de prezentare. Fiecare stilou injector (pen) aluetta este codificat cromatic și trebuie utilizat exclusiv cu cartușul de Saizen cu codificarea cromatică corespondentă, pentru a administra doza corectă. Stiloul injector (pen) aluetta 6 (albastru) trebuie utilizat cu cartușul care conține somatropină 6 mg (albastru).

Pentru păstrarea injectoarelor care conțin un cartuș, vezi pct. 6.4.

Soluția injectabilă trebuie să fie limpede până la ușor opalescentă, fără particule și fără semne vizibile de deteriorare. Dacă soluția conține particule, aceasta nu trebuie injectată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Romania SRL

Str. Gara Herăstrău nr. 4D, Clădirea C, Etaj 6, Sector 2

020334 București, România

Tel: +40 21 319 8850

Fax: +40 21 319 8848

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13317/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023