Saizen 1,33 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche Saizen 1,33 mg enthält Somatropin* (rekombinantes humanes Wachstumshormon)

* produziert mit Hilfe von rekombinanter DNA-Technologie in Säugetierzellen

Nach der Rekonstitution mit dem beigefügten Lösungsmittel enthält jede Durchstechflasche 1,33 mg Saizen/ ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Aussehen des Pulvers: weißes, gefriergetrocknetes Pulver.

Aussehen des Lösungsmittels: klare, farblose Lösung.

Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung beträgt 7,4 - 8,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Saizen wird angewendet bei der Behandlung von:

Kinder:

- Minderwuchs bei Kindern aufgrund verminderter oder fehlender Sekretion von endogenem Wachstumshormon.
- Minderwuchs bei Mädchen mit durch Chromosomenanalyse bestätigter Gonadendysgenesie (Turner Syndrom).
- Minderwuchs bei präpubertären Kindern aufgrund chronischen Nierenversagens (CRF).
- Minderwuchs (aktuelle Körpergröße SDS <-2,5 und elternbezogene Zielgröße SDS <-1) bei kleinwüchsigen Kindern, die bei der Geburt eine zu geringe Körpergröße bezogen auf das Gestationsalter aufwiesen (SGA = Small for Gestational Age) deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter <-2 SD betrug und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (SDS der Wachstumsgeschwindigkeit <0 im letzten Jahr).

Erwachsene:

- Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel, der durch einen einzelnen dynamischen Test auf Wachstumshormonmangel diagnostiziert wurde. Die Patienten müssen darüber hinaus folgende Kriterien erfüllen:

Beginn im Kindesalter:

Patienten mit im Kindesalter diagnostiziertem Wachstumshormonmangel müssen erneut getestet werden. Ihr Wachstumshormonmangel muss vor Beginn der Behandlung mit Saizen erneut bestätigt sein.

Beginn im Erwachsenenalter:

Patienten müssen infolge einer Erkrankung des Hypothalamus oder der Hypophyse an Wachstumshormonmangel leiden, und es muss zumindest ein weiterer Hormonmangel (außer Prolaktin) diagnostiziert und eine angemessene Substitutionstherapie eingeleitet worden sein, bevor die Substitutionstherapie mit Wachstumshormon beginnen darf.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Saizen 1,33 mg ist zur Einmalanwendung vorgesehen.

Die Saizen-Dosis sollte für jeden Patienten anhand der Körperoberfläche oder des Körpergewichts individuell festgelegt werden.

Dosierung

Es wird empfohlen, Saizen vor dem Schlafengehen nach folgender Dosierung zu verabreichen:

Kinder und Jugendliche:

Minderwuchs aufgrund ungenügender Sekretion von körpereigenem Wachstumshormon:

Pro Tag werden 0,7-1,0 mg/m^2 Körperoberfläche oder 0,025-0,035 mg/kg Körpergewicht durch subkutane oder intramuskuläre Injektion verabreicht.

Minderwuchs bei Mädchen mit Gonadendysgenesie (Turner Syndrom):

Pro Tag werden 1,4 mg/m^2 Körperoberfläche oder 0,045-0,050 mg/kg Körpergewicht durch subkutane Injektion verabreicht.

Die gleichzeitige Gabe von nicht-androgen wirksamen anabolen Steroiden kann bei Patientinnen mit Turner Syndrom die Wirkung auf das Wachstum steigern.

Minderwuchs bei präpubertären Kindern aufgrund chronischen Nierenversagens (CRF):

Pro Tag werden 1,4 mg/m^2 Körperoberfläche oder 0,045-0,050 mg/kg Körpergewicht durch subkutane Injektion verabreicht.

Minderwuchs bei Kindern, die bei Geburt eine kleine Körpergröße bezogen auf das Gestationsalter aufweisen (SGA = Small for Gestational Age)

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 0,035 mg/kg Körpergewicht/Tag oder 1 mg/m^2 Körperoberfläche/Tag (entspricht 0,1 I.E./kg Körpergewicht/Tag oder 3 I.E./m^2 Körperoberfläche/Tag), verabreicht durch subkutane Injektion.

Die Behandlung ist zu beenden, sobald der Patient eine zufriedenstellende Endgröße erreicht hat oder die Epiphysenfugen geschlossen sind.
Bei Minderwuchs bei kleinwüchsigen Kindern, die bei Geburt eine kleine Körpergröße bezogen auf das Gestationsalter aufweisen (SGA = Small for Gestational Age) wird normalerweise empfohlen, die Behandlung bis zum Erreichen der Endgröße durchzuführen. Die Behandlung sollte nach dem ersten Therapiejahr beendet werden, wenn der SDS der Wachstumsgeschwindigkeit unter +1 liegt. Die Behandlung sollte beendet werden, wenn bedingt durch den Schluss der Epiphysenfugen die Endgröße erreicht wurde (definiert als Wachstumsgeschwindigkeit <2 cm/Jahr) und, falls eine Bestätigung erforderlich ist, wenn das Knochenalter >14 Jahre bei weiblichen oder >16 Jahre bei männlichen Jugendlichen beträgt.

Erwachsene

Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen

Zu Beginn der Somatropin-Behandlung werden niedrige Dosen von 0,15-0,3 mg empfohlen, die täglich subkutan injiziert werden. Die Dosis muss schrittweise unter Kontrolle der Insulin-like Growth-Factor 1 (IGF-1)-Werte angepasst werden. Die empfohlene endgültige Wachstumshormondosis ist selten höher als 1,0 mg/ Tag. Im Allgemeinen ist die niedrigste wirksame Dosis zu verabreichen; der Bedarf kann bei älteren oder übergewichtigen Patienten niedriger sein.

Art der Anwendung

Das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung soll mit dem beigefügten Lösungsmittel zur parenteralen Anwendung verwendet werden. Für Hinweise zur Anwendung siehe auch Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Saizen darf nicht bei Kindern angewendet werden, deren Epiphysenfugen bereits geschlossen sind.
Somatropin darf nicht bei Vorliegen von etwaigen Anzeichen für eine Tumoraktivität angewendet werden. Bevor eine GH-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein.
Bei Anzeichen eines Tumorwachstums muss die Behandlung abgebrochen werden.
Patienten mit akuten schweren Erkrankungen, die an Komplikationen nach Operationen am offenen Herzen, nach Bauchoperationen, nach mehrfachen unfallbedingten Traumata, nach akutem Atemversagen oder ähnlichen Zuständen leiden, dürfen nicht mit Somatropin behandelt werden.
Bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung wird die Behandlung mit Somatropin zum Zeitpunkt der Nierentransplantation abgebrochen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung darf nur unter regelmäßiger Überwachung durch einen Arzt erfolgen, der in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Wachstumshormonmangel erfahren ist.
Die empfohlene Tageshöchstdosis darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).
Patienten mit intra- oder extrakranialer Neoplasie in Remission, die eine Wachstumshormonbehandlung erhalten, müssen sorgfältig in regelmäßigen Abständen ärztlich untersucht werden.
Patienten mit Wachstumshormonmangel aufgrund eines intrakraniellen Tumors sollten regelmäßig auf Progredienz oder Rezidive der Grundkrankheit hin untersucht werden.
Bei Patienten, die in der Kindheit eine Krebserkrankung überlebt haben und nach ihrer primären Neoplasie mit Somatropin behandelt worden sind, wird über ein erhöhtes Risiko, eine Sekundärneoplasie zu entwickeln, berichtet. Intrakranielle Tumoren, im Besonderen Meningiome, waren bei Patienten, die während ihrer ersten Krebserkrankung eine Strahlentherapie des Kopfes erhalten hatten, die häufigsten dieser Sekundärneoplasien.

Prader-Willi-Syndrom

Saizen ist nicht indiziert zur Langzeitbehandlung von pädiatrischen Patienten, die an Wachstumsstörungen aufgrund eines genetisch bestätigten Prader-Willi-Syndroms leiden, es sei denn, es wurde bei ihnen auch ein Wachstumshormonmangel diagnostiziert. Es liegen Berichte über Schlafapnoe und plötzlichem Herztod bei pädiatrischen Patienten mit Prader-Willi-Syndrom vor, die einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren aufwiesen: schwere Adipositas, Obstruktion der oberen Luftwege oder Schlafapnoe in der Anamnese oder nicht erkannte Atemwegsinfektionen.

Leukämie

Bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit Wachstumshormonmangel wurde eine Leukämie berichtet. Einige davon sind mit Somatropin behandelt worden. Jedoch gibt es keinen Hinweis darauf, dass die Leukämiehäufigkeit bei Personen ohne prädisponierende Faktoren, die Wachstumshormon erhalten, erhöht ist.

Insulinsensitivität

Da Somatropin die Insulinsensitivität herabsetzen kann, müssen Patienten auf Anzeichen einer Glukoseintoleranz untersucht werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann es erforderlich sein, die Insulin-Dosis nach Beginn der Therapie mit einem Arzneimittel, das Somatropin enthält, anzupassen. Patienten mit Diabetes oder Glukoseintoleranz müssen während einer Therapie mit Somatropin engmaschig überwacht werden.
Bei Vorliegen einer stabilen nichtproliferativen Retinopathie muss die Substitutionstherapie mit Somatropin nicht abgebrochen werden.
Im Falle der Entwicklung von proliferativen Veränderungen oder bei Vorliegen einer proliferativen Retinopa-

thie muss die Somatropin-Substitutionstherapie abgebrochen werden.

Schilddrüsenfunktion

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Umwandlung von T4 in T3 und kann so eine beginnende Hypothyreose demaskieren. Aus diesem Grunde sollte bei allen Patienten die Schilddrüsenfunktion überwacht werden. Bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz muss die Standard-Substitutionstherapie engmaschig kontrolliert werden, wenn eine Somatropintherapie erfolgt.

Benigne intrakranielle Hypertonie

Im Falle von schweren oder wiederholt auftretenden Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen wird eine Funduskopie zum Nachweis eines Papillenödems empfohlen. Wird der Verdacht auf ein Papillenödem bestätigt, soll die Diagnose einer benignen intrakraniellen Hypertonie (oder Pseudotumor cerebri) in Betracht gezogen und die Behandlung mit Saizen, wenn notwendig, abgesetzt werden. Für die Behandlung von Patienten mit überstandener intrakranieller Hypertonie gibt es gegenwärtig keine verbindlichen Empfehlungen. Falls die Behandlung mit Wachstumshormon wiederaufgenommen wird, ist eine sorgfältige Therapieüberwachung im Hinblick auf das Auftreten von Symptomen einer intrakraniellen Hypertonie notwendig.

Pankreatitis

Obwohl selten, sollte eine Pankreatitis bei mit Somatropin behandelten Patienten, vor allem bei Kindern die Bauchschmerzen entwickeln, in Betracht gezogen werden

Antikörper

Wie bei allen Somatropin-haltigen Produkten ist es möglich, dass ein kleiner Prozentsatz von Patienten unter der Therapie Antikörper gegen Somatropin entwickelt. Die Bindungskapazität dieser Antikörper ist gering und es gibt keine Auswirkungen auf die Wachstumsrate. Untersuchungen auf Somatropin-Antikörper sollten bei allen Patienten durchgeführt werden, die nicht auf die Therapie ansprechen.

Eine Epiphysenlösung im Oberschenkelkopf steht oft im Zusammenhang mit Stoffwechselstörungen wie Wachstumshormonmangel und Hypothyreose und auch mit Wachstumsschüben. Bei Kindern, die mit Wachstumshormon behandelt werden, kann eine Epiphysenlösung im Oberschenkelkopf entweder durch die zugrunde liegenden endokrinen Störungen oder durch die aufgrund der Behandlung erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit verursacht werden. Wachstumsschübe können das Risiko für Gelenksbeschwerden erhöhen. Das Hüftgelenk steht unter besonderer Belastung während der präpubertären Wachstumsschübe. Jedes Kind, bei dem während der Behandlung mit Saizen ein Hinken einsetzt oder das über Hüft- oder Knieschmerzen klagt, sollte entsprechend klinisch untersucht werden.

Patienten mit Minderwuchs aufgrund chronischen Nierenversagens sollten regelmäßig auf Progredienz einer renalen Osteodystrophie hin untersucht werden. Kinder mit fortgeschrittener renaler Osteodystrophie können an Epiphysenlösung des Oberschenkelknochens oder an avaskulärer Nekrose des Femurkopfes leiden. Es ist noch unklar, ob diese Probleme durch eine Wachstumshormonbehandlung beeinflusst werden. Vor Beginn der Therapie sollten Röntgenaufnahmen der Hüfte angefertigt werden.

Bei Kindern, die an chronischem Nierenversagen leiden, sollte die Behandlung erst nach Absinken der Nierenfunktion auf unter 50% des Normalwertes eingeleitet werden. Zur Bestätigung einer Wachstumsstörung sollte das Wachstum vor Behandlungsbeginn ein Jahr lang beobachtet worden sein. Die konservative Behandlung der Niereninsuffizienz (welche eine einjährige Kontrolle von Azidose, Hyperparathyreoidismus und Ernährungsstatus vor der Behandlung beinhaltet) sollte eingeleitet worden sein und während der Behandlung fortgesetzt werden. Zum Zeitpunkt einer Nierentransplantation ist die Behandlung zu beenden.

Bei Minderwuchs bei Kindern, die Small for Gestational Age geboren wurden (SGA) sollten andere medizinische Gründe oder Behandlungen, die die Wachstumsstörung erklären könnten, vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden.

Bei Minderwuchs bei Kindern, die Small for Gestational Age geboren wurden (SGA) wird empfohlen, die Nüchtern-Insulin- und -Blutzuckerspiegel vor Therapiebeginn zu messen und diese Untersuchungen jährlich zu wiederholen. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus (z.B. familiäre Disposition für Diabetes, Adipositas, Anstieg des Body Mass Index, schwere Insulinresistenz, Acanthosis nigrans) sollte ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt werden. Falls ein manifester Diabetes auftritt, sollte kein Wachstumshormon verabreicht werden.

Bei Minderwuchs bei Kindern, die Small for Gestational Age geboren wurden (SGA) wird empfohlen, den IGF-I-Spiegel vor Therapiebeginn und danach zweimal jährlich zu messen. Falls der IGF-I-Spiegel wiederholt die auf das Alter und das Pubertätsstadium bezogenen Normwerte um mehr als +2 SD übersteigt, kann das IGF-I/IGFBP-3-Verhältnis bei Überlegungen zur Dosisanpassung berücksichtigt werden.

Die Erfahrungen mit dem Therapiebeginn bei Minderwuchs bei Kindern, die Small for Gestational Age geboren wurden (SGA) nahe dem Pubertätsalter sind begrenzt. Daher wird ein Therapiestart nahe dem Pubertätsalter nicht empfohlen.

Die Erfahrungen bei SGA-Patienten mit Silver-Russell-Syndrom sind begrenzt.

Der Gewinn an Längenwachstum, der durch die Behandlung mit Wachstumshormon bei kleinwüchsigen Kindern, die bei Geburt eine kleine Körpergröße bezogen auf das Gestationsalter aufwiesen (SGA) erzielt wurde, kann teilweise verloren gehen, falls die Behandlung vor Erreichen der Endkörpergröße beendet wird.

Bei Erwachsenen ist während einer Wachstumshormonersatztherapie eine Flüssigkeitsretention zu erwar-

ten.
Bei einem persistierenden Ödem oder schwerer Parästhesie soll die Dosis verringert werden, um die Entwicklung eines Karpaltunnelsyndroms zu vermeiden.
Die Injektionsstelle soll laufend gewechselt werden, um eine Fettgewebsatrophie zu vermeiden.
Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen ist ein lebenslanger Zustand und soll entsprechend behandelt werden. Jedoch sind die Erfahrungen bei Patienten über 60 Jahren sowie Erfahrungen zur Langzeitbehandlung begrenzt.
Bei allen Patienten, die akut schwer erkranken, ist der mögliche Nutzen der Behandlung mit Wachstumshormon gegen die potentiellen Risiken abzuwägen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden hemmt die wachstumsfördernden Wirkungen von Somatropin-haltigen Produkten. Patienten mit ACTH-Mangel müssen eine sorgfältige Anpassung ihrer Substitutionsbehandlung mit Glucocorticoiden erhalten, um einen inhibitorischen Effekt auf das Wachstumshormon zu vermeiden.
Daten aus einer Interaktionsstudie, die bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel durchgeführt worden ist, weisen darauf hin, dass die Gabe von Somatropin die Clearance von Substanzen erhöhen kann, von denen bekannt ist, dass sie durch Cytochrom P450-Isoenzyme metabolisiert werden. Die Clearance von Substanzen, die von Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden (z.B. Sexualhormone, Kortikosteroide, Antikonvulsiva und Cyclosporin) ist möglicherweise besonders erhöht, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln dieser Substanzen führt. Die klinische Bedeutung davon ist unbekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Tierstudien sind unzureichend und/oder Daten bei Tieren liegen im Hinblick auf Wirkungen bezüglich Schwangerschaft, embryonaler-fötaler Entwicklung, Entbindung oder postnataler Entwicklung nicht vor (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Daten über Expositionen während der Schwangerschaft vor. Aus diesem Grunde werden Somatropin-haltige Produkte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung betreiben, nicht empfohlen.

Stillzeit:

Es wurden bisher keine Studien mit Somatropin bei stillenden Frauen durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Somatropin in die Muttermilch übergeht. Deshalb ist Vorsicht angezeigt, wenn Somatropin stillenden Müttern gegeben wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Saizen hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei bis zu 10% der Patienten kann es zu Hautrötung und Juckreiz an der Einstichstelle kommen, vor allem bei subkutaner Anwendung.
Während einer Substitutionstherapie mit Wachstumshormon bei Erwachsenen ist eine Flüssigkeitsretention zu erwarten. Ödeme, Gelenksschwellungen, Arthralgien, Myalgien und Parästhesien können klinische Manifestationen einer Flüssigkeitsretention sein. Diese Symptome /Anzeichen sind für gewöhnlich vorübergehend und dosisabhängig.
Erwachsene Patienten mit schon im Kindesalter diagnostiziertem Wachstumshormonmangel berichten seltener über Nebenwirkungen als jene, bei denen der Wachstumshormonmangel erst im Erwachsenenalter auftrat.
Einige Patienten können Antikörper gegen Somatropin entwickeln. Die klinische Bedeutung dieser Antikörper ist unbekannt. Sie haben sich bis jetzt als Antikörper mit geringer Bindungskapazität erwiesen und wurden (ausgenommen bei Patienten mit Gendefekten) nicht mit einer Beeinträchtigung des Wachstums in Verbindung gebracht. In sehr seltenen Fällen, in denen Minderwuchs durch eine Deletion innerhalb des Wachstumshormon-Genkomplexes bedingt ist, kann die Behandlung mit Wachstumshormon zur Bildung von Antikörpern führen, die das Wachstum beeinträchtigen.
Bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit Wachstumshormonmangel wurde über eine Leukämie berichtet. Einige davon sind mit Somatropin behandelt worden. Jedoch gibt es keinen Hinweis darauf, dass die Leukämiehäufigkeit bei Personen ohne prädisponierende Faktoren, die Wachstumshormon erhalten, erhöht ist.
In Post-Marketing Studien wurde über das Auftreten von Pankreatitis während der Therapie mit Wachstumshormonen berichtet.
Die folgenden Definitionen gelten für die Häufigkeitsangaben die nachstehend verwendet werden: Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100, <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), Selten (≥1/10.000, <1/1.000), Sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Nervensystems		Idiopathische intrakranielle		(vereinzelt) Kopfschmerzen

		Hypertonie (benigne intrakranielle Hypertonie) Karpaltunnelsyndrom		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Epiphysenlösung des Oberschenkelknochens (Epiphysiolysis capitis femoris), oder avaskuläre Nekrose des Femurkopfs	
Endokrine Erkrankungen			Hypothyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Bei Erwachsenen: Flüssigkeitsretention: periphere Ödeme, Steifheit, Arthralgie, Myalgie, Parästhesie.	Bei Kindern: Flüssigkeitsretenton: periphere Ödeme, Steifheit, Arthralgie, Myalgie, Parästhesie.		Insulinresistenz kann zu Hyperinsulinismus und in seltenen Fällen zu Hyperglykämie führen.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle: Lokale Lipoatrophie,die durch Wechsel der Injektionsstelle vermieden werden kann			

Meldung von Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von größter Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzeigen.
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Bis jetzt wurden keine Fälle von akuter Überdosierung berichtet. Ein Überschreiten der empfohlenen Dosen kann jedoch zu Nebenwirkungen führen. Überdosierung kann zu Hypoglykämie und anschließend zu Hyperglykämie führen. Eine Überdosis an Wachstumshormon führt wahrscheinlich zur Manifestation einer Flüssigkeitsretention.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code: H01AC01
Saizen enthält rekombinantes humanes Wachstumshormon, das von gentechnisch modifizierten Säugetierzellen produziert wird.
Es ist ein Peptid aus 191 Aminosäuren, das mit dem humanen hypophysären Wachstumshormon sowohl im Hinblick auf die Aminosäuresequenz und -zusammensetzung identisch ist, als auch was die Peptidkartierung, den isoelektrischen Punkt, das Molekulargewicht, die Isomerenstruktur und die Bioaktivität betrifft.
Das Wachstumshormon wird von einer transformierten Mäusezelllinie synthetisiert, die durch Einfügen des Gens für hypophysäres Wachstumshormon modifiziert wurde.
Saizen ist ein anaboles und antikataboles Mittel, das nicht nur Wirkungen auf das Wachstum, sondern auch auf die Körperzusammensetzung und den Metabolismus ausübt, wobei es mit spezifischen Rezeptoren in einer Reihe von Zelltypen interagiert, einschließlich Muskelzellen, Leberzellen, Fettzellen, Lymphozyten und Zellen des hämatopoetischen Systems. Einige, aber nicht alle seiner Wirkungen werden durch eine andere Klasse von Hormonen, bekannt als Somatomedine (IGF-1 und IGF-2), vermittelt.
Abhängig von der Dosis bewirkt die Verabreichung von Saizen einen Anstieg an IGF-1, IGFBP-3, unveresterten Fettsäuren und Glyzerin, eine Senkung des Harnstoffgehalts im Blut und des Stickstoffgehalts im

Urin sowie eine Senkung der Natrium- und Kalium-Ausscheidung. Die Dauer des Anstiegs der GH-Werte kann von Bedeutung sein, um die Höhe der Wirkung zu bestimmen. Eine relative Sättigung der Wirkungen von Saizen bei hohen Dosen ist wahrscheinlich. Dies gilt nicht für Glykämie und für die Ausscheidung von C-Peptiden im Harn: Eine signifikante Erhöhung dieser Werte tritt nur nach hohen Dosen (20 mg) auf.
In einer randomisierten klinischen Studie wurden präpubertäre Kinder mit Minderwuchs aufgrund von SGA drei Jahre lang mit einer Dosierung von 0,067 mg/kg/Tag behandelt, wodurch ihr SDS der Körpergröße im Mittel um +1,8 zunahm. Bei den Kindern, die über die drei Jahre hinaus keine weitere Behandlung erhielten, ging ein Teil des Behandlungserfolges verloren, aber die Patienten behielten nach Erreichen ihrer Endkörpergröße einen signifikanten Zuwachs von +0,7 SDS der Körpergröße ($p<0,01$ im Vergleich zu den Ausgangswerten). Patienten, die nach einem variablen Beobachtungszeitraum einen zweiten Behandlungszyklus durchliefen, zeigten einen Gesamtzuwachs von +1,3 SDS der Körpergröße nach Erreichen der Endkörpergröße ($p<0,001$ im Vergleich zu den Ausgangswerten). (Die mittlere kumulierte Behandlungsdauer in der letztgenannten Patientengruppe betrug 6,1 Jahre.) Die Zunahme des SDS der Körpergröße (+1,3±1,1) nach Erreichen der Endkörpergröße in dieser Gruppe wich signifikant ($p<0,05$) von der Zunahme des SDS der Körpergröße ab, der in der ersten Patientengruppe nach durchschnittlich nur 3,0 Behandlungsjahren erreicht wurde (+0,7±0,8).
In einer zweiten klinischen Studie wurden über vier Jahre hinweg zwei verschiedene Dosierungsschemata untersucht. Eine Patientengruppe wurde zwei Jahre lang mit 0,067 mg/kg/Tag behandelt und danach weitere 2 Jahre ohne Behandlung observiert. Die zweite Patientengruppe erhielt 0,067 mg/kg/Tag im ersten und im dritten Jahr und keine Behandlung im zweiten und im vierten Jahr. Bei beiden Behandlungsschemata betrug die kumulierte, verabreichte Dosis während der Studiendauer von vier Jahren 0,033 mg/kg/Tag. Beide Patientengruppen zeigten eine vergleichbare Wachstumsbeschleunigung und eine signifikante Verbesserung des SDS der Körpergröße um +1,55 ($p<0,0001$) beziehungsweise +1,43 ($p<0,0001$) am Ende der vierjährigen Studiendauer. Langzeitdaten zur Sicherheit sind bisher nur begrenzt verfügbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Dosen von bis zu 8 I.E. (2,67 mg) verläuft die Pharmakokinetik von Saizen linear. Bei höheren Dosen (60 I.E./20 mg) lässt sich ein gewisser Grad der Nicht-Linearität nicht mehr ausschließen, jedoch mit keiner klinischen Relevanz.
Nach einer i.v. Gabe bei gesunden Probanden ergab sich ein Gleichgewichts-Verteilungsvolumen von etwa 7 l und eine totale metabolische Clearance von etwa 15 l/h, wobei die renale Clearance zu vernachlässigen ist. Das Arzneimittel hat eine Eliminationshalbwertszeit von 20 bis 35 min.
Nach einer s.c. Einzelgabe und i.m. Gabe von Saizen ist aufgrund eines geschwindigkeitsbegrenzenden Absorptionsprozesses die scheinbare terminale Halbwertszeit viel länger (etwa 2 bis 4 Stunden).
Maximale Wachstumshormonkonzentrationen werden im Serum nach etwa 4 Stunden erreicht. Der Wachstumshormonspiegel erreicht innerhalb von 24 Stunden wieder den Ausgangswert, was anzeigt, dass keine Akkumulation von Wachstumshormon durch wiederholte Gaben erfolgt.
Die absolute Bioverfügbarkeit für beide Applikationswege liegt bei 70-90%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Formale Bioassays zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt. Dies ist aufgrund des Proteincharakters der Wirksubstanz und der bei genotoxischen Tests erzielten negativen Ergebnissen gerechtfertigt. Mögliche Effekte von r-hGH auf das Wachstum von vorhandenen Tumoren wurden in In vitro- und In vivo-Experimenten untersucht, die ergaben, dass nicht zu erwarten ist, dass r-hGH bei Patienten Tumoren verursacht oder stimuliert. Reproduktionstoxikologische Studien weisen nicht auf irgendwelche Nebenwirkungen bezüglich Fertilität und Reproduktion hin, trotz verabreichter Dosen, die hoch genug waren, um pharmakologische Auswirkungen auf das Wachstum hervorzurufen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Mannitol,
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat,
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat,
Natriumchlorid.

Lösungsmittel

Natriumchloridlösung in Wasser für Injektionszwecke 0,9% (w/v).

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (+2°C bis +8°C) in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution: Unverzügliche Anwendung wird empfohlen. Die Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde jedoch für 24 Stunden im Kühlschrank (2°C bis 8°C) nachgewiesen.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die 5 ml-Durchstechflaschen mit 1,33 mg Pulver, und die 2 ml-Ampullen mit 1 ml Lösungsmittel sind aus Neutralglas (Typ I). Die Durchstechflaschen sind mit einem Gummistopfen verschlossen.

Saizen 1,33 mg ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

1 Durchstechflasche Saizen 1,33 mg und 1 Ampulle Lösungsmittel

10 Durchstechflaschen Saizen 1,33 mg und 10 Ampullen Lösungsmittel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Um Saizen zu rekonstituieren, wird das Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit Saizen 1,33 mg injiziert. Dabei lässt man die Flüssigkeit entlang der Glaswand nach unten laufen. Dann wird der Inhalt durch ***sanfte*** kreisende Bewegungen vollständig aufgelöst. Kräftiges Schütteln muss vermieden werden. Die rekonstituierte Injektionslösung muss klar und frei von Partikeln sein. Partikelhaltige Lösungen dürfen nicht injiziert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung:

Merck GesmbH
Zimbagasse 5
1147 Wien

8. Zulassungsnummer

1–18635

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16. März 1989 / 3. April 2004.

10. Stand der Information

März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.