▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sogroya 5 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru
Sogroya 10 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru
Sogroya 15 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Sogroya 5 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Jeden ml roztoku obsahuje 3,3 mg somapacitanu*
Jedno předplněné pero obsahuje 5 mg somapacitanu v 1,5 ml roztoku

Sogroya 10 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Jeden ml roztoku obsahuje 6,7 mg somapacitanu*
Jedno předplněné pero obsahuje 10 mg somapacitanu v 1,5 ml roztoku

Sogroya 15 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg somapacitanu*
Jedno předplněné pero obsahuje 15 mg somapacitanu v 1,5 ml roztoku

*Vyrobeno rekombinantní DNA technologií v *Escherichia coli*, následovanou připojením albuminového vazebného místa.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).
Čirá až mírně opalizující, bezbarvá až bledě žlutá tekutina a bez viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Sogroya je indikován jako náhrada endogenního růstového hormonu (GH) u dětí od 3 let a dospívajících s poruchou růstu v důsledku nedostatku růstového hormonu (nedostatek růstového hormonu v dětství) a u dospělých s nedostatkem růstového hormonu (nedostatek růstového hormonu v dospělosti).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba somapacitanem má být zahájena a monitorována lékaři, kteří mají odpovídající kvalifikaci a zkušenosti s diagnostikou a léčbou pacientů s nedostatkem růstového hormonu (např. endokrinologové).

Dávkování

Tabulka 1: Doporučené dávkování

Nedostatek růstového hormonu v dětství	**Doporučená počáteční dávka**
Dosud neléčení pediatričtí pacienti a pediatričtí pacienti přecházející z jiných přípravků obsahujících růstový hormon	0,16 mg/kg/týden
Nedostatek růstového hormonu v dospělosti	**Doporučená počáteční dávka**
Dosud neléčení pacienti	
Dospělí (≥ 18 až < 60 let)	1,5 mg/týden
Ženy užívající perorální estrogenovou léčbu (bez ohledu na věk)	2 mg/týden
Starší pacienti (60 let nebo starší)	1 mg/týden
Pacienti přecházející z denního používání růstového hormonu	
Dospělí (≥ 18 až < 60 let)	2 mg/týden
Ženy užívající perorální estrogenovou léčbu (bez ohledu na věk)	4 mg/týden
Starší pacienti (60 let nebo starší)	1,5 mg/týden

Nedostatek růstového hormonu v dětství
Titrace dávky
Dávku somapacitanu je možné individualizovat a upravit na základě rychlosti růstu, nežádoucích účinků, tělesné hmotnosti a koncentrací inzulinu podobného růstového faktoru I (IGF-I) v séru.

Jako vodítko pro titraci dávky lze použít průměrné hodnoty skóre standardní odchylky (SDS) IGF-I (odebrané 4 dny po podání dávky). Úprava dávky má být zaměřena na dosažení průměrných hladin SDS IGF-I v rozmezí normálních hodnot, tj. mezi -2 a +2 *(nejlépe blízko hodnoty SDS 0).*

Pokud je skóre standardní odchylky IGF-I > 2, má být po následném podání somapacitanu znovu posouzeno. Pokud hodnota zůstane > 2, doporučuje se snížit dávku o 0,04 mg/kg/týden. U některých pacientů může být nutné více než jedno snížení dávky.

U pacientů, kterým byla dávka snížena, ale jejich růst není uspokojivý, lze dávku postupně zvyšovat podle tolerance až do maximální dávky 0,16 mg/kg/týden. Zvýšení dávky nemá překročit 0,02 mg/kg týdně.

Hodnocení léčby
Hodnocení účinnosti a bezpečnosti má být zvažováno přibližně v 6 až 12měsíčních intervalech a může být posouzeno vyhodnocením auxologických parametrů, biochemie (IGF-I, hladiny hormonů, glukózy a lipidů) a pubertálního stavu. V období puberty je třeba zvážit častější hodnocení.

Léčba má být přerušena u pacientů, kteří dosáhli konečné výšky nebo téměř konečné výšky, tj. roční rychlosti růstu < 2 cm/rok a kostního věku > 14 let u dívek nebo > 16 let u chlapců, což odpovídá uzavření epifyzárních růstových plotének, viz bod 4.3. Po splynutí epifýz mají být pacienti znovu klinicky posouzeni z hlediska potřeby léčby růstovým hormonem.

Pokud nedostatek růstového hormonu přetrvává i po ukončení růstu, má léčba růstovým hormonem pokračovat k dosažení plného somatického vývoje dospělého člověka včetně netukové tělesné hmoty a přírůstu kostních minerálů (pokyny k dávkování viz doporučené dávkování pro dospělé (tabulka 1)).

Nedostatek růstového hormonu v dospělosti
Titrace dávky
Dávka somapacitanu musí být pro každého pacienta upravena individuálně. Doporučuje se zvyšovat dávku postupně v intervalu 2–4 týdnů v krocích od 0,5 mg do 1,5 mg na základě klinické odpovědi pacientů a zkušeností s nežádoucími účinky až do dávky 8 mg somapacitanu týdně.

Jako vodítko pro titraci dávky lze použít hladiny IGF-I (inzulinu podobný růstový faktor I) v séru (odebrané 3–4 dny po podání). Cíl skóre standardní odchylky (SDS) IGF-I má být zaměřen na horní rozmezí normálních hodnot nepřesahující 2 SDS. Hladin IGF-I SDS v cílovém rozmezí je obvykle dosaženo do 8 týdnů od titrace dávky. U některých pacientů s nedostatkem růstového hormonu v dospělosti může být nutná delší titrace dávky (viz níže a bod 5.1).

Hodnocení léčby
Při použití IGF-I SDS jako biomarkeru pro titraci dávky je cílem dosáhnout hladin IGF-I SDS v horním referenčním rozmezí upraveném podle věku (horní referenční rozsah IGF-I SDS: 0 a +2) do 12 měsíců od titrace. Pokud v tomto období nelze dosáhnout tohoto cílového rozmezí nebo pokud pacient nedosáhne požadované klinické odpovědi, je třeba zvážit další možnosti léčby.

Během udržovací léčby somapacitanem má být v přibližně 6 až 12měsíčních intervalech zváženo hodnocení účinnosti a bezpečnosti a lze je stanovit biochemickým vyšetřením (hladiny IGF-I, glukózy a lipidů), vyšetřením stavby těla a indexu tělesné hmotnosti.

Nedostatek růstového hormonu v dětství a dospělosti
Přechod z jiných přípravků obsahujících růstový hormon
Pacientům, kteří přecházejí z týdenní léčby růstovým hormonem na somapacitan, je doporučeno pokračovat v podávání v den aplikace týdenní dávky.
Pacienti, kteří přechází z denní léčby růstovým hormonem na somapacitan podávaný jednou týdně, si mají vybrat preferovaný den pro aplikaci týdenní dávky a podat si poslední dávku denní léčby den před (nebo alespoň 8 hodin před) podáním první dávky somapacitanu podávaného jednou týdně. Pacienti se mají řídit pokyny k dávkování uvedenými v tabulce 1.

Perorální estrogenová léčba
Ženy užívající perorální léčbu obsahující estrogen mohou mít snížené hladiny IGF-I a mohou vyžadovat úpravu dávky růstového hormonu k dosažení cíle léčby (viz bod 4.4).
Dávky vyšší než 0,16 mg/kg/týden nebyly u dětí s nedostatkem růstového hormonu studovány a nedoporučují se.

Opomenutá dávka
Pacientům, kteří opomenou dávku, je doporučeno aplikovat somapacitan podávaný jednou týdně co nejdříve po tomto zjištění, do 3 dnů po vynechání dávky a poté mají pokračovat v obvyklém dávkovacím režimu jednou týdně. Pokud uplynuly více než 3 dny, dávka má být vynechána a další dávka má být podána v pravidelně naplánovaný den. Pokud byly vynechány dvě nebo více dávek, má být dávka obnovena v pravidelně naplánovaný den.

Změna dávkovacího dne
Den týdenní injekce lze změnit, pokud je doba mezi dvěma dávkami alespoň 4 dny. Po zvolení nového dne podávání je třeba pokračovat v dávkování jednou týdně.

Flexibilita doby dávkování
V případech, kdy aplikace v den plánovaného podání dávky není možná, lze somapacitan podávaný jednou týdně aplikovat až 2 dny před nebo 3 dny po plánovaném podání týdenní dávky, pokud je doba mezi dvěma dávkami alespoň 4 dny (96 hodin). V podání další týdenní dávky je možné pokračovat v pravidelně naplánovaný den aplikace dávky.

Zvláštní skupiny pacientů
Starší pacienti (60 let nebo starší)
Obecně mohou být u starších pacientů nutné nižší dávky somapacitanu. Další informace viz bod 5.2.

Pediatrická populace
U pediatrických pacientů s nedostatkem růstového hormonu mladších 3 let jsou k dispozici omezené údaje o klinických účincích somapacitanu. Současné dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2, nelze však učinit doporučení ohledně dávkování.

Pohlaví
Muži vykazují v průběhu času zvyšující se citlivost na IGF-I. To znamená, že existuje riziko, že jsou muži nadměrně léčeni. U žen, zejména těch, které užívají perorální estrogen, může být zapotřebí vyšších dávek a delší doby titrace, než u mužů, viz body 5.1 a 5.2. U žen užívajících perorální estrogen je třeba zvážit změnu způsobu podávání estrogenu (např. transdermální, vaginální), viz bod 4.4.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava počáteční dávky. Pacienti s poruchou funkce ledvin mohou potřebovat nižší dávky somapacitanu, ale protože je dávka somapacitanu individuálně upravována podle potřeby každého pacienta, není nutná žádná další úprava dávky, viz bod 5.2.

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava počáteční dávky. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater mohou potřebovat vyšší dávky somapacitanu, ale protože je dávka somapacitanu individuálně upravována podle potřeby každého pacienta, není nutná žádná další úprava dávky. O použití somapacitanu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné informace. Při léčbě těchto pacientů somapacitanem je potřeba dbát opatrnosti, viz bod 5.2.

Způsob podání

Somapacitan se podává jednou týdně v kteroukoli denní dobu.

Somapacitan se podává subkutánní injekcí do břicha, stehen, hýždí nebo horních částí paží bez úpravy dávky.

Místo vpichu je třeba střídat každý týden, aby se zabránilo lokální lipoatrofii.

Sogroya 5 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru
Perem s přípravkem Sogroya 5 mg/1,5 ml (3,3 mg/ml) lze podat dávky od 0,025 mg (0,0075 ml) do 2 mg (0,6 ml) v přírůstcích po 0,025 mg.

Sogroya 10 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru
Perem s přípravkem Sogroya 10 mg/1,5 ml (6,7 mg/ml) lze podat dávky od 0,05 mg (0,0075 ml) do 4 mg (0,6 ml) v přírůstcích po 0,05 mg.

Sogroya 15 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru
Perem s přípravkem Sogroya 15 mg/1,5 ml (10 mg/ml) lze podat dávky od 0,10 mg (0,01 ml) do 8 mg (0,8 ml) v přírůstcích po 0,10 mg.

Pokyny pro léčivý přípravek před podáním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Somapacitan se nesmí používat v případě prokázání nádorové aktivity. Intrakraniální nádory musí být neaktivní a před zahájením léčby somapacitanem musí být dokončena protinádorová léčba. Léčba musí být přerušena v případě průkazného růstu nádoru, viz bod 4.4.

Somapacitan se nesmí používat k podpoře longitudinálního růstu u dětí s uzavřenými epifýzami, viz bod 4.2.

Pacienti s akutním kritickým onemocněním trpící následnými komplikacemi po otevřené operaci srdce, operaci břicha, mnohočetných zraněních po úrazu, akutním respiračním selháním nebo podobnými stavy nemají být somapacitanem léčeni (pacienti podstupující substituční terapii, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Adrenokortikální insuficience

Zahájení léčby růstovým hormonem může vést k inhibici 11βHSD-1 a ke snížení koncentrace kortizolu v séru. U pacientů léčených růstovým hormonem může být odhalen dříve nediagnostikovaný centrální (sekundární) hypoadrenalismus vyžadující substituční léčbu glukokortikoidy. Navíc pacienti léčení substituční léčbou glukokortikoidy z důvodu dříve diagnostikovaného hypoadrenalismu mohou vyžadovat po zahájení léčby růstovým hormonem zvýšení jejich udržovacích dávek nebo dávek při stresové zátěži. U pacientů se známým hypoadrenalismem je nutné sledovat snížení hladiny kortizolu v séru a/nebo potřebu zvýšených dávek glukokortikoidu, viz bod 4.5.

Poškození metabolismu glukózy

Léčba růstovým hormonem může snížit citlivost na inzulin, zejména při vyšších dávkách u citlivých pacientů, a následně u subjektů s nedostatečnou sekreční kapacitou inzulinu může dojít k hyperglykemii. V důsledku toho může během léčby růstovým hormonem dojít k odhalení dříve nediagnostikované poruchy tolerance glukózy a zjevného diabetu mellitu. Proto mají být u všech pacientů léčených růstovým hormonem pravidelně sledovány hladiny glukózy, zejména u pacientů s rizikovými faktory pro diabetes mellitus, jako je obezita nebo diabetes mellitus v rodinné anamnéze. Pacienti s diabetem 1. nebo 2. typu nebo s narušenou tolerancí glukózy mají být během léčby růstovým hormonem pečlivě monitorováni. Dávky antihyperglykemických léčivých přípravků mohou vyžadovat úpravu, je-li u těchto pacientů zahájena terapie růstovým hormonem.

Novotvary

U pacientů léčených růstovým hormonem není prokázáno zvýšené riziko nových primárních karcinomů.

U pacientů s kompletní remisí maligního onemocnění nebo u pacientů, kterým byly léčeny benigní nádory, nebyla léčba růstovým hormonem spojena se zvýšeným počtem recidiv onemocnění. Pacienti, u nichž bylo dosaženo úplné remise maligního onemocnění nebo kterým byly léčeny benigní nádory, mají být po zahájení léčby růstovým hormonem pečlivě sledováni kvůli možné recidivě. V případě jakéhokoli vývoje nebo opětovného výskytu maligního nebo benigního nádoru má být léčba růstovým hormonem přerušena.
Celkově byl pozorován mírný nárůst druhých novotvarů u pacientů, kteří v dětství prodělali rakovinu a kteří byli léčeni růstovým hormonem, přičemž nejčastější byly intrakraniální nádory. Převládajícím rizikovým faktorem sekundárních novotvarů se jeví předchozí vystavení radiaci.

Benigní intrakraniální hypertenze

V případech silné nebo opakující se bolesti hlavy, zhoršeného vidění, nauzey a/nebo zvracení je doporučeno vyšetřit oční pozadí ke zjištění edému papily. Jestliže je potvrzen edém papily, má být zvážena diagnóza benigní intrakraniální hypertenze a, je-li to vhodné, přerušena léčba růstovým hormonem. V současné době nejsou k dispozici dostatečné důkazy ke klinickému rozhodování u pacientů s vyléčenou intrakraniální hypertenzí. Pokud je opětovně zahájena léčba růstovým hormonem, je nezbytné pečlivě sledovat příznaky intrakraniální hypertenze.

Funkce štítné žlázy

Růstový hormon zvyšuje extratyreoidální konverzi T4 na T3 a může jako takový odhalit počínající hypotyreózu. Vzhledem k tomu, že hypotyreóza narušuje odpověď na léčbu růstovým hormonem, má být pacientům pravidelně kontrolována funkce štítné žlázy, a pokud je to indikováno, má být podávána substituční terapie tyreoidálními hormony, viz body 4.5 a 4.8.

Současné použití s perorální léčbou estrogenem

Perorální estrogen ovlivňuje odpověď IGF-I na růstový hormon včetně somapacitanu. Pacientky užívající jakoukoli formu perorálního estrogenu (hormonální terapie nebo antikoncepce) mají zvážit změnu způsobu podávání estrogenu (např. transdermální, vaginální hormonální přípravky) nebo použít jinou formu antikoncepce. Pokud žena užívající perorální estrogen zahajuje léčbu somapacitanem, mohou být nutné vyšší počáteční dávky a delší doba titrace (viz bod 4.2).

Pokud pacientka používající somapacitan zahájí perorální estrogenovou terapii, může být nutné zvýšit dávku somapacitanu, aby se hladiny IGF-I v séru udržely v rozmezí normálních hodnot odpovídajících věku. Naopak, pokud pacientka léčená somapacitanem přestane užívat perorální estrogenovou léčbu, může být nutné snížit dávku somapacitanu, aby se předešlo přebytku somapacitanu a/nebo nežádoucím účinkům viz body 4.2 a 4.5.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Pokud je somapacitan podáván do stejného místa po delší dobu, mohou se objevit lokální změny v podkožní tkáni jako lipohypertrofie, lipoatrofie a získaná lipodystrofie. Místo vpichu se má střídat, aby se toto riziko minimalizovalo, viz body 4.2 a 4.8.

Protilátky

Protilátky proti somapacitanu nebyly u dospělých pacientů s nedostatkem růstového hormonu pozorovány. Několik pediatrických pacientů bylo pozitivně testováno na protilátky vázající somapacitan. Žádná z těchto protilátek nebyla neutralizační a nebyl pozorován žádný dopad na klinické účinky. U pacientů, kteří nereagují na léčbu, má být provedeno testování na přítomnost protilátek proti somapacitanu.

Akutní kritické onemocnění

Účinek růstového hormonu na zotavení byl zkoumán ve dvou placebem kontrolovaných studiích zahrnujících 522 kriticky nemocných dospělých pacientů trpících komplikacemi po otevřené operaci srdce, operaci břicha, mnohočetných zraněních po úrazu nebo akutním respiračním selháním. Mortalita byla vyšší u pacientů léčených růstovým hormonem 5,3 nebo 8 mg denně ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, 42 % oproti 19 %. Na základě těchto informací nemají tito pacienti být somapacitanem léčeni. Protože nejsou k dispozici žádné informace o bezpečnosti substituční terapie růstovým hormonem u akutně kriticky nemocných, mají být výhody pokračující léčby v této situaci zváženy s ohledem na možná rizika.

Nedostatek růstového hormonu u dospělých je celoživotní onemocnění a je třeba jej odpovídajícím způsobem léčit. Zkušenosti jsou však u pacientů starších 60 let a u pacientů s více než pětiletou léčbou nedostatku růstového hormonu v dospělosti stále omezené.

Pankreatitida

Během léčby jinými přípravky obsahujícími růstový hormon bylo hlášeno několik případů pankreatitidy. Proto u pacientů léčených somapacitanem, u kterých se objeví nevysvětlitelná bolest břicha, má být pankreatitida zvážena.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčiva metabolizovaná cytochromem P450

Data z interakčních studií prováděných u dospělých s nedostatkem růstového hormonu naznačují, že podávání růstového hormonu může zvyšovat clearance sloučenin, u nichž je známo, že jsou metabolizovány isoenzymy cytochromu P450. Obzvláště může být zvýšena clearance sloučenin metabolizovaných cytochromem P450 (např. pohlavní steroidy, kortikosteroidy, antikonvulziva a cyklosporin), což může vést k nižším hladinám těchto sloučenin v plazmě. Klinický význam není znám.

Glukokortikoidy

Růstový hormon snižuje přeměnu kortizonu na kortizol a může odhalit dříve nediagnostikovaný centrální hypoadrenalismus nebo způsobit neúčinnost nízkých dávek substitučních glukokortikoidů, viz bod 4.4.

Perorální estrogeny

U žen užívajících perorální estrogenovou terapii může být pro dosažení cíle léčby nutná vyšší dávka somapacitanu, viz body 4.2 a 4.4.

Antihyperglykemické přípravky

Antihyperglykemická léčba včetně inzulinu může vyžadovat úpravu dávky v případě souběžného podávání somapacitanu, protože somapacitan může snižovat citlivost na inzulin, viz body 4.4 a 4.8.

Jiné

Metabolické účinky somapacitanu mohou být také ovlivněny současnou léčbou jinými hormony, např. testosteronem a tyreoidálními hormony, viz bod 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O používání somapacitanu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje.
Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, viz bod 5.3.
Sogroya se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se somapacitan/metabolity vylučují do mateřského mléka.
Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování somapacitanu do mléka, viz bod 5.3.
Nelze vyloučit riziko pro kojené novorozence/kojence.
Je nutné rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/zdržet se léčby přípravkem Sogroya, přičemž se vezme v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

S použitím somapacitanu a jeho možným účinkem na fertilitu nejsou klinické zkušenosti.
U samců a samic potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu, viz bod 5.3.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sogroya nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky léčivého přípravku (ADRs) patří (v sestupném pořadí [nedostatek růstového hormonu v dětství, nedostatek růstového hormonu v dospělosti]) bolest hlavy (12 %, 12 %), bolest v končetinách (9 %, NA), hypotyreóza (5 %, 2 %), reakce v místě vpichu (5 %, 1 %), periferní edém (3 %, 4 %), artralgie (2 %, 7 %), hyperglykemie (2 %, 1 %), únava (2 %, 6 %) a adrenokortikální insuficience (1,5 %, 3 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 2 jsou založeny na údajích o bezpečnosti z jedné probíhající pivotní studie fáze 3 (52 týdnů) u pediatrických pacientů s nedostatkem růstového hormonu (výchozí věk: 2,5 až 11 let) a na nežádoucích účincích léčby somapacitanem. Frekvence výskytu nežádoucích účinků byly vypočteny na základě frekvence výskytu v pivotní studii fáze 3.
Nežádoucí účinky uvedené v tabulce 3 jsou založeny na shromážděných údajích o bezpečnosti ze tří dokončených studií fáze 3 u dospělých pacientů s nedostatkem růstového hormonu (výchozí věk: 19 až 77 let).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny ve třídě orgánových systémů podle databáze MedDRA a kategorie frekvence definované jako: Velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky z klinické studie fáze 3 u dětí s nedostatkem růstového hormonu

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté
Endokrinní poruchy		Hypotyreóza* Adrenokortikální insuficience
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperglykemie
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie Bolest v končetinách**
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Periferní edém* Reakce v místě vpichu*[#] Únava

*Obecně byly tyto nežádoucí účinky nezávažné, mírně závažné a přechodné.
[#]Reakce v místě vpichu zahrnovaly modřinu v místě vpichu (1,5 %), bolest v místě vpichu (1,5 %), hematom v místě vpichu (1,5 %) a otok v místě vpichu (0,8 %).
**Převážně mírná bolest v nohou.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky ze tří dokončených studií fáze 3 u dospělých pacientů s nedostatkem růstového hormonu

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté
Endokrinní poruchy		Adrenokortikální insuficience Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperglykemie*	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Parestezie	Syndrom karpálního tunelu
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka* Urtikarie*	Lipohypertrofie* Svědění*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie Myalgie Ztuhlost svalů*	Ztuhlost kloubů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Periferní edém Únava Astenie Reakce v místě vpichu*	

*Obecně byly tyto nežádoucí účinky nezávažné, mírné nebo středně závažné a přechodné

Popis vybraných nežádoucích účinků

Periferní edém
Často byl pozorován periferní edém (3 % u dětí s nedostakem růstového hormonu a 4 % u dospělých s nedostatkem růstového hormonu). Pro pacienty s nedostatkem růstového hormonu je charakteristický extracelulární objemový deficit. Když je započato s léčbou přípravkem s růstovým hormonem, je tento deficit upraven. Může se objevit retence tekutin s periferním edémem. Příznaky jsou obvykle přechodné, závislé na dávce a mohou vyžadovat přechodné snížení dávky.

Adrenokortikální insuficience
Často byla pozorována adrenokortikální insuficience (1,5 % u dětí s nedostatkem růstového hormonu a 3 % u dospělých s nedostatkem růstového hormonu) viz bod 4.4.

Pediatrická populace

Bezpečnost somapacitanu byla stanovena u dětí a dospívajících ve věku od 3 let s poruchou růstu v důsledku nedostatku růstového hormonu. Bezpečnostní profil somapacitanu u pacientů s nedostatkem růstového hormonu mladších 3 let není stanoven.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Klinické zkušenosti s předávkováním somapacitanem jsou omezené.

Na základě zkušeností s denní léčbou růstovým hormonem může dojít ke krátkodobému předávkování na počátku s nízkými hladinami glukózy v krvi a s následnými vysokými hladinami glukózy v krvi. Tyto snížené hladiny glukózy byly zjištěny biochemicky, ale bez klinických známek hypoglykemie. Dlouhodobé předávkování může mít za následek známky a příznaky odpovídající známým účinkům nadbytku humánního růstového hormonu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypofyzární a hypotalamické hormony a analoga, somatropin a agonisté somatropinu, ATC kód: H01AC07.

Mechanismus účinku

Somapacitan je dlouhodobě působící derivát rekombinantního humánního růstového hormonu. Skládá se ze 191 aminokyselin podobných endogennímu humánnímu růstovému hormonu, s jedinou substitucí v řetězci aminokyselin (L101C), ke které je připojeno albuminové vazebné místo. Albuminové vazebné místo (postranní řetězec) je tvořeno skupinou mastných kyselin a hydrofilním spacerem připojeným k proteinu v poloze 101.
Mechanismus účinku somapacitanu je buď přímý prostřednictvím receptoru růstového hormonu a/nebo nepřímý prostřednictvím IGF-I produkovaného ve tkáních celého těla, ale převážně v játrech. Při léčbě pacientů s nedostatkem růstového hormonu somapacitanem dochází k normalizaci stavby těla (tj. snížení množství tělesného tuku, zvýšení svalové hmoty) a metabolického působení.

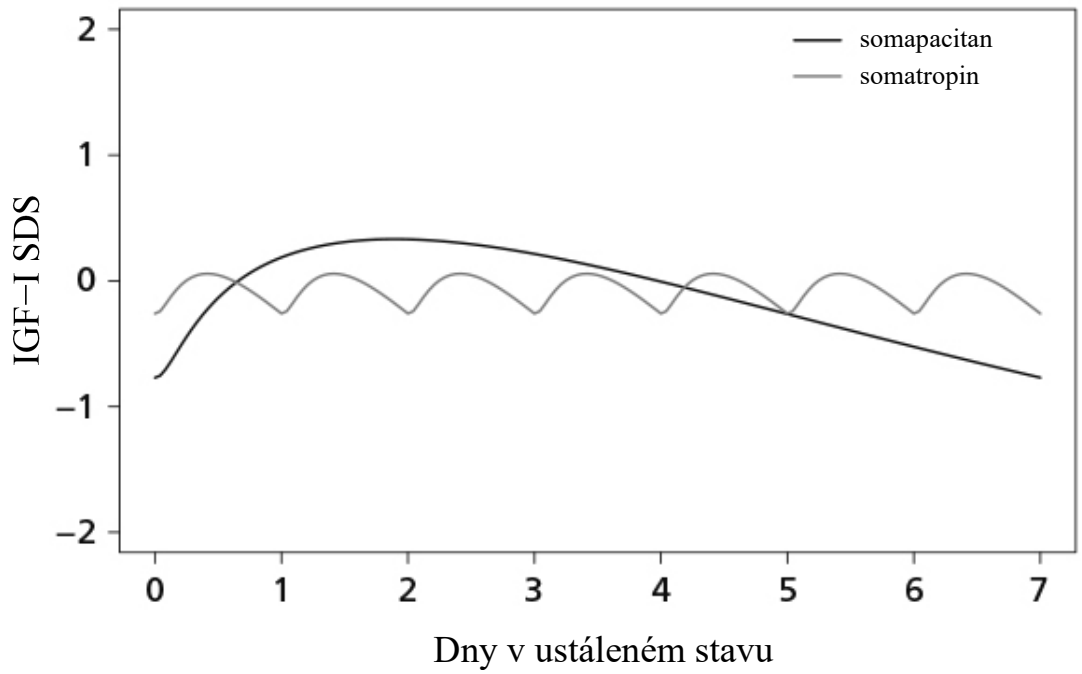
Somapacitan stimuluje růst skeletu u pediatrických pacientů s nedostatkem růstového hormonu v důsledku účinků na růstové ploténky (epifýzy), viz bod 5.3.

Farmakodynamické účinky

IGF-I
IGF-I je obecně přijímaný biomarker účinnosti u nedostatku růstového hormonu.
Odpověď IGF-I závislá na dávce je indukována po podání somapacitanu u dospělých pacientů s nedostatkem růstového hormonu.

Ustáleného stavu v odpovědích IGF-I je dosaženo po 1-2týdenních dávkách.
Hladiny IGF-I v průběhu týdne kolísají. Maximální odpověď IGF-I je po 2 až 4 dnech. Ve srovnání s denní léčbou růstovým hormonem se profil IGF-I somapacitanu liší, viz obrázek 1.

U pediatrických pacientů s nedostatkem růstového hormonu vyvolává somapacitan lineární dávkovou odpověď IGF-I, kde změna 0,02 mg/kg vede v průměru ke změně skóre standardní odchylky (SDS) IGF-I o 0,32.



Obrázek 1: Profily IGF-I odvozené od modelu během ustáleného stavu somapacitanu a somatropinu (založeno na údajích z nedostatku růstového hormonu v dospělosti)

Klinická účinnost a bezpečnost

Nedostatek růstového hormonu v dětství
REAL 4 (fáze 3)
V 52týdenní randomizované, multicentrické, otevřené, aktivně kontrolované, paralelní studii fáze 3 (REAL 4) byla u 200 dříve neléčených pediatrických pacientů s nedostatkem růstového hormonu hodnocena účinnost a bezpečnost somapacitanu podávaného jednou týdně. Pacienti byli randomizováni a vystaveni dávce 0,16 mg/kg/týden (n=132) somapacitanu jednou týdně nebo dávce 0,034 mg/kg/den (n=68) somatropinu jednou denně.

Na počátku studie mělo 200 pacientů průměrný věk 6,4 let (rozmezí: 2,5 až 11 let). 74,5 % pacientů bylo mužského pohlaví.

Roční rychlost růstu byla v 52. týdnu u somapacitanu a somatropinu podobná (tabulka 4).

Tabulka 4: Výsledky růstu v 52. týdnu u pediatrických pacientů s nedostatkem růstového hormonu

	Somapacitan jednou týdně (n=132)	Somatropin jednou denně (n=68)	Odhadový rozdíl v léčbě (95 % CI) (somapacitan - somatropin)
Roční rychlost růstu (cm/rok)	11,2	11,7	-0,5 [-1,1; 0,2]

V souladu s tím, byly změny ve skóre standardní odchylky výšky a skóre standardní odchylky IGF-I v 52. týdnu v porovnání s výchozí hodnotou pro somapacitan a somatropin také podobné (tabulka 5).

Tabulka 5: SDS výšky a SDS IGF-I u pediatrických pacientů s nedostatkem růstového hormonu – 52. týden léčby

	Somapacitan jednou týdně (n=132)	Somatropin jednou denně (n=68)	Odhadovaný rozdíl v léčbě (95% CI) (somapacitan - somatropin)
SDS výšky, výchozí hodnota[a]	-2,99	-3,47	
SDS výšky, rozdíl oproti výchozí hodnotě	1,25	1,30	-0,05 [-0,18; 0,08]
SDS IGF-I, výchozí hodnota[a]	-2,03	-2,33	
SDS IGF-I, 52. týden[a]	0,28	0,10	
SDS IGF-I změna úrovně od výchozí hodnoty	2,36	2,33	0,03 [-0,30; 0,36]

[a]Pozorovaný průměr

Naprostá většina pediatrických pacientů (96,9 %) ve studii dosáhla po 52 týdnech léčby somapacitanem jednou týdně průměrné hladiny skóre standardní odchylky IGF-I v normálním rozmezí (-2 až +2) (tabulka 6). Nízký počet pacientů měl průměrnou hodnotu skóre standardní odchylky IGF-I vyšší než +2 (2,3 %) a žádný pacient neměl průměrnou hodnotu skóre standardní odchylky IGF-I vyšší než +3.

Tabulka 6: Průměrné hodnoty SDS IGF-I po 52 týdnech léčby jednou týdně somapacitanem u pediatrických pacientů s nedostatkem růstového hormonu

Kategorie SDS IGF-I	Průměrné hodnoty v 52. týdnu (n=132)
<-2	0,8%
-2 až 0	21,2%
0 až +2	75,8%
+2 až +3	2,3%
>+3	0

REAL 3 (fáze 2)
Celkem 59 dříve neléčených pediatrických pacientů s nedostatkem růstového hormonu dokončilo 26týdenní hlavní fázi a 26týdenní prodlouženou fázi ve 4ramenné paralelní studii se somapacitanem podávaným jednou týdně v dávkách 0,04; 0,08 a 0,16 mg/kg/týden a v aktivně kontrolovaném rameni se somatropinem v dávce 0,034 mg/kg/den. Pacienti pokračovali ve 104týdenním otevřeném bezpečnostním paralelním rameni se somapacitanem v dávce 0,16 mg/kg/týden a somatropinem jednou denně v dávce 0,034 mg/kg/den. Všichni pacienti byli následně převedeni na somapacitan jednou týdně v dávce 0,16 mg/kg/týden ve 208týdenní dlouhodobé bezpečností prodloužené fázi.

Léčba somapacitanem jednou týdně vedla k přetrvávajícímu benefitu z léčby nejméně do 208. týdne. Skóre standardní odchylky výšky bylo -1,06 (změna od původní hodnoty: 2,85) u 38 pacientů.

U pacientů, kteří v 156. týdnu přešli ze somatropinu jednou denně v dávce 0,034 mg/kg/den na somapacitan jednou týdně v dávce 0,16 mg/kg/týden, indikovala dosažená výška v 208. týdnu, že přínosy léčby růstovým hormonem podávaným denně, jsou zachovány po přechodu na somapacitan

podávaný jednou týdně.

Průměrné skóre standardní odchylky IGF-I zůstalo u všech skupin v normálním rozmezí.

Nedostatek růstového hormonu v dospělosti
Ve 34týdenní placebem kontrolované (dvojitě zaslepené) a aktivně kontrolované (otevřené) studii bylo randomizováno (2:1:2) 301 dosud neléčených pacientů s nedostatkem růstového hormonu a 300 jich bylo vystaveno jednou týdně somapacitanu nebo placebu nebo denní dávce somatropinu po dobu 34 týdnů léčby (hlavní fáze studie). Populace pacientů měla průměrný věk 45,1 let (rozmezí 23–77 let; 41 pacientů bylo ve věku 65 let a více); 51,7 % byly ženy a 69,7 % mělo nástup nedostatku růstového hormonu v dospělosti.
Celkem 272 dospělých pacientů s nedostatkem růstového hormonu, kteří dokončili 34týdenní hlavní fázi, pokračovalo v 53týdenním otevřeném prodlouženém období. Subjekty, kterým bylo podáváno placebo, byly převedeny na somapacitan a pacienti, kterým byl podáván somatropin byli znovu randomizováni (1:1) k léčbě somapacitanem nebo somatropinem.

Pozorované klinické účinky u hlavních cílových parametrů v hlavní fázi léčby (tabulka 7) a v prodloužené fázi léčby (tabulka 8) jsou uvedeny níže.

Tabulka 7: Výsledky po 34 týdnech

Změna od výchozí hodnoty za 34 týdnů[a]	**somapacitan**	**somatropin**	**placebo**	**Rozdíl somapacitan - placebo [95 % CI] p-hodnota**	**Rozdíl somapacitan - somatropin [95 % CI]**
Počet subjektů (n)	120	119	61		
Trunkální tuk % (Primární cíl)	-1,06	-2,23	0,47	-1,53 [-2,68; -0,38] 0,0090[b]	1,17 [0,23; 2,11]
Viscerální tuková tkáň (cm^2)	-10	-9	3	-14 [-21; -7]	-1 [-7; 4]
Apendikulární kosterní svalovina (g)	558	462	-121	679 [340; 1,019]	96 [-182; 374]
Svalová hmota (g)	1 394	1 345	250	1 144 [459; 1 829]	49 [-513; 610]
Hladina IGF-I SDS	2,40	2,37	-0,01	2,40 [2,09; 2,72]	0,02 [-0,23; 0,28]

Zkratky: n = počet subjektů v analýze celého souboru, CI = interval spolehlivosti, DM = diabetes mellitus. IGF-I SDS: Skóre směrodatné odchylky inzulinu podobného růstového faktoru I.
[a] Parametry složení těla jsou založeny na skenování duální rentgenové absorpciometrie (DXA).
[b] Primární analýzou bylo srovnání změn v % trunkálního tuku oproti výchozím hodnotám u somapacitanu a placeba. Změny v procentuálním obsahu trunkálního tuku z výchozí hodnoty do měření v 34. týdnu, byly analyzovány s použitím analýzy kovariančního modelu s léčbou, typu nástupu nedostatku růstového hormonu (GHD), pohlaví, oblasti, diabetu mellitu (DM) a pohlaví podle oblasti interakcí diabetu mellitu jako faktorů a výchozí hodnoty jako kovariátu zahrnujícího vícečetnou imputační techniku, kde chybějící hodnoty v týdnu 34 byly imputovány na základě údajů ze skupiny s placebem.

Post-hoc podskupinová analýza změn oproti výchozím hodnotám v procentech (%) trunkálního tuku ve srovnání s placebem ve 34. týdnu ukázala odhadovaný rozdíl v léčbě (somapacitan-placebo) -2,49% [-4,19; -0,79] u mužů, -0,80 % [-2,99; 1,39] u žen, které neužívaly estrogen, -1,44 % [-3,97; 1,09] u žen užívajících perorální estrogen.

Tabulka 8: Výsledky po 87 týdnech

Změna od výchozí hodnoty za 87 týdnů[a]	somapacitan/ somapacitan	somatropin/ somatropin	placebo/ somapacitan	somatropin/ somapacitan	Rozdíl somapacitan/ somapacitan vs. somatropin/somatropin [95 % CI]
Počet subjektů (n)	114	52	54	51	
Trunkální tuk %	-1,52	-2,67	-2,28	-1,35	1,15 [-0,10; 2,40]
Viscerální tuková tkáň (cm^2)	-6,64	-6,85	-10,21	-8,77	0,22 [-10; 10]
Apendikulární kosterní svalovina (g)	546,11	449,09	411,05	575,80	97.02 [-362; 556]
Svalová hmota (g)	1 739,05	1 305,73	1 660,56	1 707,82	433,32 [-404; 1 271]

[a] Parametry složení těla jsou založeny na skenování DXA.

Pozorované a simulované hladiny IGF-I SDS v klinické studii
V hlavní fázi klinické studie bylo u SDF IGF-I dosaženo hodnot 0 a vyšších u celkem 53 % pacientů ve studii s nedostatkem růstového hormonu v dospělosti léčených somapacitanem po 8týdenním období titrace dávky. Tento podíl však byl nižší zejména u podskupin, jako jsou ženy užívající estrogen perorálně (32 %) a pacienti s nástupem onemocnění v dětství (39 %) (tabulka 9). *Post-hoc* simulační analýzy ukázaly, že se očekává, že podíl pacientů s nedostatkem růstového hormonu v dospělosti, kteří dosáhnou hladin IGF-I SDS nad 0, bude vyšší, pokud by byla povolena titrace dávky somapacitanu po 8 týdnech. V této simulační analýze se předpokládalo, že do doby dosažení cílového rozmezí IGF-I SDS nebo dávky somapacitanu 8 mg týdně, byla titrace dávky somapacitanu u všech pacientů dobře tolerována.

Tabulka 9 Podíly pacientů s nedostatkem růstového hormonu v dospělosti léčených somapacitanem s hladinami SDF IGF-I nad 0

Podskupiny	Muži	Ženy neužívající perorální estrogen	Ženy užívající perorální estrogen	Nedostatek růstového hormonu v dospělosti s nástupem v dětství	Nedostatek růstového hormonu v dospělosti s nástupem v dospělosti	Všichni
Pozorované[a]	71 %	46 %	32 %	39 %	60 %	53 %
Post-hoc simulace	100 %	96 %	70 %	84 %	92 %	90 %

[a] Studie byla navržena tak, aby titrovala směrem k hladině IGF-I SDS nad -0,5

Udržovací dávka
Udržovací dávka se liší jak interindividuálně, tak také mezi pacienty mužského a ženského pohlaví. Průměrná udržovací dávka somapacitanu pozorovaná v klinických studiích fáze 3 byla 2,4 mg/týden.

Nedostatek růstového hormonu v dětství a dospělosti
Klinická bezpečnost
Bezpečnostní profil somapacitanu byl podobný dobře známému bezpečnostnímu profilu somatropinu. Nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy, viz bod 4.8.

Imunogenita
Protilátky proti léčivům (ADA) byly vzácně zjištěny u peadiatrických pacientů (16 ze 132). Žádná z těchto protilátek nebyla neutralizační. Nebyly pozorovány žádné důkazy o vlivu ADA na farmakokinetiku, účinnost nebo bezpečnost. U dospělých pacientů nebyly zjištěny žádné protilátky proti léčivům.

Pediatrická populace
Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předkládat výsledky studií s přípravkem Sogroya u všech podskupin pediatrické populace s nedostatkem růstového hormonu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Somapacitan má farmakokinetické vlastnosti kompatibilní s podáváním jednou týdně. Reverzibilní vazba na endogenní albumin zpomaluje eliminaci somapacitanu, a tím prodlužuje poločas *in vivo* a trvání účinku.
Farmakokinetika somapacitanu po subkutánním podání byla zkoumána v dávkách od 0,02 do 0,16 mg/kg/týden u pediatrické populace (2,5 až 14 let) a v dávkách od 0,01 do 0,32 mg/kg u zdravých dospělých a v dávkách do 0,12 mg/kg u dospělých pacientů s nedostatkem růstového hormonu. Somapacitan celkově vykazuje nelineární farmakokinetiku v celém zkoumaném rozsahu dávek. Nicméně v klinicky relevantním rozmezí dávky somapacitanu u dospělých s nedostatkem růstového hormonu je farmakokinetika somapacitanu přibližně lineární.

U dětí s nedostatkem růstového hormonu odpovídá dávka 0,16 mg/kg/týden somapacitanu průměrné koncentraci 80,2 ng/ml a u dospělých s nedostatkem růstového hormonu odpovídají dávky somapacitanu v klinicky relevantním rozmezí průměrným koncentracím 0,1-36,2 ng/ml.

Absorpce

U dospělých a pediatrických pacientů s nedostatkem růstového hormonu se medián t_{max} pohyboval od 4 do 25,5 hodin v dávkách od 0,02 mg/kg/týden do 0,16 mg/kg/týden.
Expozice v ustáleném stavu bylo dosaženo po 1-2týdenních dávkách.
Absolutní biologická dostupnost somapacitanu u lidí nebyla zkoumána.

Distribuce

Somapacitan je značně vázán (> 99 %) na plazmatické proteiny a očekává se, že bude distribuován jako albumin. Na základě populačních PK analýz byl odhadovaný distribuční objem (V/F) 1,7 l u pediatrických pacientů s nedostatkem růstového hormonu a 14,6 l u dospělých pacientů s nedostatkem růstového hormonu.

Eliminace

Po jednorázové dávce a opakovaném dávkování 0,16 mg/kg/týden byl terminální poločas u pediatrických pacientů s nedostatkem růstového hormonu přibližně 34 hodin.
Terminální poločas byl odhadován geometrickými průměry v rozmezí přibližně 2 až 3 dní v ustáleném stavu u pediatrických a dospělých pacientů s nedostatkem růstového hormonu (dávky: 0,02 až 0,12 mg/kg).
Somapacitan bude v oběhu přítomen přibližně 2 týdny po poslední dávce. Byla pozorována malá až žádná akumulace (průměrný akumulační poměr: 1-2) somapacitanu po opakovaném podávání.

Biotransformace

Somapacitan je extenzivně metabolizován proteolytickou degradací a štěpením linkerové sekvence mezi peptidem a albuminovou vazbou.

Somapacitan byl před vylučováním extenzivně metabolizován a žádný intaktní somapacitan nebyl nalezen ani v moči, což byla hlavní cesta vylučování (81 %), ani ve stolici, kde bylo nalezeno 13 % materiálu souvisejícího se somapacitanem, což ukazuje na úplnou biotransformaci před vylučováním.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatričtí pacienti s nedostatkem růstového hormonu

Na základě populační farmakokinetické analýzy nemá pohlaví, rasa a tělesná hmotnost klinicky významný vliv na farmakokinetiku při dávkování podle tělesné hmotnosti.

Dospělí pacienti s nedostatkem růstového hormonu
Věk
Subjekty starší 60 let mají vyšší expozici (29 %) než mladší subjekty při stejné dávce somapacitanu. Nižší počáteční dávka pro subjekty starší 60 let je popsána v bodě 4.2.

Pohlaví
Ženy, zejména pak ty, které užívají perorální estrogen, mají nižší expozici (53 % u žen užívajících perorální estrogen a 30 % u žen, které neužívají perorální estrogen) než muži při stejné dávce somapacitanu. Vyšší počáteční dávka pro ženy užívající perorální estrogen je popsána v bodě 4.2.

Rasa
Mezi japonským a bělošským etnikem nebyl rozdíl v expozici somapacitanu a odpovědi IGF-I. Navzdory vyšší expozici u asijského nejaponského etnika ve srovnání s bělošským etnikem ve stejné dávce somapacitanu, bělošský, japonský a asijský nejaponský subjekt potřeboval stejné dávky, aby dosáhl podobných hladin IGF-I. Neexistuje tedy žádné doporučení pro úpravu dávky na základě rasy.

Etnicita
Etnicita (hispánská nebo latinskoamerická 4,5 % (15 subjektům byl podán somapacitan)) nebyla ve vývojovém programu zkoumána kvůli malé velikosti vzorku.

Tělesná hmotnost
Přes vyšší expozici u subjektů s nízkou tělesnou hmotností ve srovnání se subjekty s vysokou tělesnou hmotností při stejné dávce somapacitanu potřebovaly subjekty stejné dávky k dosažení podobných hladin IGF-I v rozmezí tělesné hmotnosti 35 kg až 150 kg. Neexistuje tedy žádné doporučení pro úpravu dávky na základě tělesné hmotnosti.

Porucha funkce ledvin
Dávka somapacitanu 0,08 mg/kg v ustáleném stavu měla za následek vyšší expozice u subjektů s poruchou funkce ledvin, které byly nejvýraznější u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin a u subjektů vyžadujících hemodialýzu, kde poměry $AUC_{0\text{-}168h}$ k normální renální funkci byly 1,75 a 1,63. Expozice somapacitanu měla obecně tendenci se zvyšovat s klesající glomerulární filtrací (GFR). Vyšší hladiny IGF-I $_{AUC\ 0\text{-}168h}$ byly pozorovány u subjektů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin a u subjektů vyžadujících hemodialýzu, s poměry k normální renální funkci 1,35; 1,40 a 1,24.
Vzhledem k mírnému zvýšení pozorovanému u IGF-I v kombinaci s nízkými doporučenými počátečními dávkami a individuální titrací dávky somapacitanu neexistuje u pacientů s poruchou funkce ledvin žádné doporučení pro úpravu dávky.

Porucha funkce jater
Dávka somapacitanu 0,08 mg/kg v ustáleném stavu vedla k vyšší expozici u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater s poměry k normální jaterní funkci 4,69 pro $AUC_{0\text{-}168h}$ a 3,52 pro C_{max}.
Nižší hladiny IGF-I stimulované somapacitanem byly pozorovány u subjektů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater (poměr k normálu byl 0,85 pro lehkou a 0,75 pro středně těžkou poruchu).
Vzhledem k mírnému poklesu pozorovanému u IGF-I v kombinaci s individuální titrací dávky somapacitanu u pacientů s poruchou funkce jater neexistuje doporučení pro úpravu dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity nebo prenatálního a postnatálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Se somapacitanem nebyly provedeny žádné studie karcinogenity.

Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na samčí a samičí fertilitu u potkanů v dávce vedoucí k expozici nejméně 13krát vyšší u samců a 15krát vyšší u samic, než je očekávaná maximální klinická expozice při dávce 8 mg/týden. U všech podaných dávek byl však pozorován nepravidelný samičí estrální cyklus.

Nebyly zjištěny žádné známky poškození plodu při podání subkutánního somapacitanu březím potkanům a králíkům během organogeneze v dávkách vedoucích k expozici výrazně nad očekávanou expozicí při maximální klinické dávce 8 mg/týden (nejméně 18krát). Při vysokých dávkách vedoucích k expozici nejméně 130krát nad očekávanou maximální klinickou expozicí při 8 mg/týden byly u mláďat samic potkanů, které dostávaly somapacitan, nalezeny krátké/ohnuté/zesílené dlouhé kosti. Je známo, že tyto nálezy u potkanů po narození zmizí a mají být považovány za drobné malformace, nikoli za trvalé abnormality.
Růst plodu byl snížen při subkutánním podávání somapacitanu březím králíkům při expozicích nejméně 9krát vyšších než očekávané expozice při maximální klinické dávce 8 mg/týden.

U laktujících potkanů byl materiál související se somapacitanem vylučován do mléka, ale při nižší hladině, než jaká byla pozorována v plazmě (až 50 % hladiny v plazmě).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Mannitol
Poloxamer 188
Fenol
Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH).

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po prvním otevření
6 týdnů. Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení.
Přípravek Sogroya uchovávejte v krabičce s nasazeným uzávěrem pera, aby byl chráněn před světlem.

Před a po prvním otevření
Pokud není možné chlazení (např. během cestování), může být přípravek Sogroya dočasně uchováván při teplotě do 30 °C po dobu celkem 72 hodin (3 dny). Po uchovávání při této teplotě vraťte přípravek Sogroya znovu do chladničky. Pokud je uchováván mimo chladničku a poté opět navrácen do chladničky, celková kombinovaná doba bez chlazení nemá přesáhnout 3 dny, pečlivě to sledujte. Pero s přípravkem Sogroya má být zlikvidováno, pokud bylo uchováváno při teplotě do 30 °C po dobu delší než 72 hodin (3 dny) nebo po jakoukoli dobu při teplotě nad 30 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení.
Přípravek Sogroya uchovávejte v krabičce s nasazeným uzávěrem pera, aby byl chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněné pero obsahuje 1,5 ml roztoku ve skleněné zásobní vložce (bezbarvé sklo třídy I) s pístem vyrobeným z chlorbutylové pryže a zátkou vyrobenou z brombutyl/isoprenové pryže utěsněného hliníkovým víčkem. Zásobní vložka se nachází ve vícedávkovém jednorázovém peru vyrobeném z polypropylenu, polyacetalu, polykarbonátu a akrylonitril-butadien-styrenu a navíc ve dvou kovových pružinách. Zásobní vložka je trvale uzavřena v předplněném peru.

Sogroya 5 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Barevně označené předplněné pero s dávkovacím tlačítkem na peru modrozelené barvy.

Sogroya 10 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Barevně označené předplněné pero s dávkovacím tlačítkem na peru žluté barvy.

Sogroya 15 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Barevně označené předplněné pero s dávkovacím tlačítkem na peru rubínově červené barvy.

Velikosti balení jsou 1 předplněné pero a vícečetné balení s 5 (5 balení po 1) předplněnými pery. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pero je určeno k použití pouze jednou osobou.

Přípravek Sogroya se nemá používat, pokud roztok není čirý až mírně opalizující, bezbarvý až bledě žlutý a bez viditelných částic.

Přípravek Sogroya nesmí být použit, pokud byl zmrazen.

Zásobní vložka nesmí být vyjmuta z předplněného pera a znovu naplněna.

Před použitím musí být vždy nasazena jehla. Jehly nesmí být použity opakovaně. Injekční jehla má být po každé aplikaci odstraněna a pero má být uchováváno bez nasazené jehly. Tím lze předejít ucpání jehel, kontaminaci, infekci, úniku roztoku a nepřesnému dávkování.
V případě ucpání jehel musí pacienti dodržovat pokyny popsané v návodu k použití, který je součástí příbalové informace.

Jehly nejsou součástí balení. Předplněné pero s přípravkem Sogroya je určeno k použití s jednorázovými jehlami o délce od 4 mm do 8 mm a velikosti od 30G do 32G.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novo Nordisk A/S
Novo Allé

2880-Bagsværd
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1501/001
EU/1/20/1501/002
EU/1/20/1501/003
EU/1/20/1501/004
EU/1/20/1501/005
EU/1/20/1501/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. března 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2023

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.