

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Saizen 5,83 mg/ml soluzione iniettabile in cartuccia.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cartuccia contiene 1,03 ml di soluzione (6 mg di somatropina\*).

\* ormone della crescita umano ricombinante, prodotto da cellule di mammifero mediante la tecnica del DNA ricombinante.

1 mL di soluzione contiene 5,83 mg di somatropina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia.

Soluzione da limpida a leggermente opalescente con pH 5,6-6,6 e osmolarità 250-450 mOsm/kg.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Saizen è indicato nel trattamento del:

Bambini e adolescenti:

- Deficit della crescita nei bambini dovuto a ridotta o mancata secrezione endogena di ormone somatotropo.
- Deficit della crescita nelle bambine affette da disgenesia gonadica (sindrome di Turner), confermata da analisi cromosomica.
- Deficit della crescita da insufficienza renale cronica (IRC) in bambini prepuberi.
- Disturbo della crescita (altezza corrente espressa in unità di deviazione standard (SDS < -2,5 e altezza corretta in base alla statura dei genitori espressa in SDS < -1) in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA) con un peso e/o una lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (DS), che non hanno evidenziato un sufficiente recupero della crescita (velocità di crescita SDS < 0 nell'ultimo anno) entro il 4° anno di età o successivi.

Adulti:

- Terapia sostitutiva negli adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita diagnosticato mediante un test dinamico per la valutazione del deficit dell'ormone della crescita. I pazienti devono anche rispondere ai seguenti criteri:
  - Insorgenza in età pediatrica:

i pazienti ai quali durante l'infanzia è stato diagnosticato un deficit di ormone della crescita, devono essere nuovamente sottoposti ad accertamento al fine di confermare il deficit di ormone della crescita prima di iniziare una terapia sostitutiva con Saizen.

- Insorgenza in età adulta:  
i pazienti devono avere un deficit di ormone della crescita conseguente ad una malattia ipotalamica o ipofisaria e devono presentare almeno un altro deficit ormonale (ad eccezione del deficit di prolattina) che sia sottoposto ad adeguato trattamento terapeutico, prima di iniziare una terapia sostitutiva con ormone della crescita.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Saizen 5,83 mg/ml è studiato per l'uso in dosi multiple per il singolo paziente.

### Posologia

Si raccomanda che Saizen sia somministrato prima di andare a letto secondo il seguente dosaggio:

### Bambini ed adolescenti

Il dosaggio di Saizen deve essere adattato per ogni singolo paziente in funzione dell'area della sua superficie corporea o del peso corporeo.

- Deficit della crescita dovuto ad un'inadeguata secrezione endogena di ormone somatotropo:  
0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno, o 0,025-0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno, per somministrazione sottocutanea.
- Deficit della crescita nelle bambine affette da disgenesia gonadica (sindrome di Turner):  
1,4 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno, o 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, per somministrazione sottocutanea. La terapia concomitante con steroidi anabolizzanti non androgenici in pazienti affetti dalla sindrome di Turner può aumentare la risposta della crescita.
- Deficit della crescita da insufficienza renale cronica (IRC) in bambini prepuberi:  
1,4 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno approssimativamente equivalenti a 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, per somministrazione sottocutanea.
- Deficit della crescita in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA):  
La dose raccomandata è 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno (oppure 1 mg/m<sup>2</sup>/die) per somministrazione sottocutanea.

Il trattamento deve essere interrotto quando il paziente ha raggiunto una soddisfacente altezza o si è verificata la saldatura delle epifisi.

Per i disturbi della crescita in bambini di bassa statura nati SGA, il trattamento è generalmente raccomandato fino al raggiungimento dell'altezza finale. Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno se la velocità di crescita espressa, in unità di deviazione standard, SDS è inferiore a +1. Il trattamento deve essere interrotto quando l'altezza finale è raggiunta (definita come velocità di crescita <2cm/anno), e, se è necessaria una conferma, quando l'età ossea è >14 anni (femmine) o >16 anni (maschi), corrispondente alla chiusura delle cartilagini epifisarie di accrescimento.

### Adulti

- Deficit dell'ormone della crescita negli adulti.  
All'inizio della terapia è raccomandato l'utilizzo di basse dosi di somatropina, pari a 0,15-0,3 mg, da somministrare quotidianamente per via sottocutanea. Tale dose deve essere modificata gradualmente, tenendo sotto controllo i livelli del fattore di crescita 1 insulino-simile (IGF-1). La dose finale raccomandata di ormone della crescita raramente è superiore a 1,0 mg/die. In generale si deve somministrare la dose minima efficace.

Le donne possono richiedere dosaggi superiori rispetto agli uomini, mentre in alcuni soggetti di sesso maschile si può osservare un aumento della sensibilità a IGF-1 nel tempo. Questo vuol dire che esiste il

rischio per le donne, specialmente quelle in terapia con estrogeni per via orale, di essere sotto-trattate mentre per gli uomini di essere sovra-trattati.

In pazienti anziani o in sovrappeso, possono essere necessari dosaggi più bassi.

#### Pazienti con insufficienza renale o epatica:

I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.2 ma non può essere fatta nessuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Metodo di somministrazione

Per la somministrazione della soluzione di Saizen, seguire le istruzioni contenute nel foglio illustrativo e nel manuale d'uso dell'iniettore utilizzato: autoiniettore easypod o iniettore a penna aluetta.

I principali utilizzatori di easypod sono i bambini dai 7 anni in su e gli adulti. L'uso dei dispositivi da parte dei bambini deve sempre essere effettuato sotto la supervisione di un adulto.

Si rimanda al paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla manipolazione.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La somatropina non deve essere usata per promuovere la crescita in bambini in cui si sia verificata la saldatura completa delle epifisi.

La somatropina non deve essere utilizzata se vi è evidenza di un'attività tumorale. I tumori intracranici devono essere inattivi e la terapia antitumorale deve essere completata prima di iniziare la terapia con ormone della crescita. In caso di crescita tumorale è necessario interrompere il trattamento.

La somatropina non deve essere usata in caso di retinopatia diabetica proliferativa o preproliferativa.

Non devono essere trattati con somatropina i pazienti affetti da patologie acute gravi con complicanze a seguito di intervento chirurgico a cuore aperto, chirurgia addominale, traumi accidentali multipli, insufficienza respiratoria acuta o condizioni simili.

Nei bambini con malattia renale cronica, il trattamento con somatropina deve essere interrotto al momento del trapianto di rene.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il trattamento deve essere effettuato sotto il costante controllo di un medico specialista nella diagnosi e nella cura di pazienti con deficit dell'ormone della crescita.

È necessario non superare la dose giornaliera massima consigliata (vedere sezione 4.2).

#### Neoplasia

I pazienti con neoplasia intra o extracranica in remissione che stanno ricevendo un trattamento con ormone della crescita, devono essere strettamente controllati dal medico ad intervalli regolari.

I pazienti con deficit dell'ormone della crescita secondario a un tumore endocranico, devono essere controllati frequentemente circa la progressione o la recidiva della preesistente malattia.

In pazienti sopravvissuti a tumori dell'infanzia, è stato riportato un aumentato rischio di una seconda neoplasia in pazienti trattati con somatropina dopo la prima neoplasia. Tumori intracranici, in particolare meningiomi,

sono stati la più comune di queste seconde neoplasie in particolare in pazienti trattati con radioterapia alla testa per la loro prima neoplasia.

#### Sindrome di Prader-Willi

La somatropina non è indicata per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatriche con deficit della crescita dovuto alla sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata, a meno che non sia stato diagnosticato anche un deficit dell'ormone della crescita. Sono state riportate segnalazioni di apnea durante il sonno e morte improvvisa dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita in pazienti pediatriche affetti dalla sindrome di Prader-Willi che avevano uno o più dei seguenti fattori di rischio: grave obesità, precedente storia di ostruzione alle vie aeree superiori o di apnea durante il sonno oppure infezione respiratoria non identificata.

#### Leucemia

E' stata segnalata leucemia in un piccolo numero di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina. Non vi è tuttavia evidenza di un aumento dell'incidenza di leucemia in pazienti trattati con l'ormone della crescita, in assenza di fattori predisponenti.

#### Sensibilità all'insulina

Poiché la somatropina può ridurre la sensibilità all'insulina, i pazienti devono essere monitorati per evidenziare un'eventuale intolleranza al glucosio. Nei pazienti affetti da diabete mellito la dose di insulina può richiedere un aggiustamento una volta iniziata la terapia con prodotti contenenti somatropina. I pazienti diabetici o intolleranti al glucosio devono essere strettamente monitorati durante il trattamento con somatropina.

#### Retinopatia

La presenza di retinopatia pregressa stabile non deve portare all'interruzione del trattamento sostitutivo con somatropina.

#### Funzione tiroidea

L'ormone della crescita aumenta la conversione extra-tiroidea da T4 a T3 e può quindi mettere in evidenza un incipiente ipotiroidismo. E' dunque necessario eseguire un monitoraggio della funzione tiroidea in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo è necessario un attento monitoraggio della terapia sostitutiva standard nei casi in cui viene somministrata somatropina.

#### Ipertensione endocranica benigna

In caso di grave o ricorrente cefalea, disturbi della vista, nausea e/o vomito, si raccomanda l'esecuzione di un esame del fondo dell'occhio per la diagnosi di papilledema. Se l'edema della papilla è confermato, deve essere presa in considerazione una diagnosi di ipertensione endocranica benigna (o pseudotumor cerebri) e, se opportuno, il trattamento con Saizen deve essere interrotto. Al momento non ci sono dati sufficienti circa la condotta clinica da tenere per i pazienti nei quali l'ipertensione endocranica si sia risolta. Nel caso venga ripreso il trattamento con l'ormone della crescita, è necessario un accurato monitoraggio dei sintomi di ipertensione endocranica.

#### Pancreatite

Sebbene rara, la pancreatite deve essere presa in considerazione in pazienti trattati con somatropina, soprattutto i bambini che sviluppano dolore addominale.

#### Scoliosi

La scoliosi è nota essere più frequente in alcuni gruppi di pazienti trattati con somatropina, per esempio quelli affetti da sindrome di Turner. In aggiunta, la crescita rapida in ogni bambino può causare la progressione della scoliosi. La somatropina non ha mostrato un aumento nell'incidenza o nella severità della scoliosi. Segni di scoliosi devono essere monitorati durante il trattamento.

#### Anticorpi

Come nel caso di tutti i prodotti contenenti somatropina, una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi alla somatropina. La capacità di legame di questi anticorpi è bassa e non vi è alcun effetto sulla

velocità di crescita. Nei pazienti che non rispondono alla terapia, devono essere effettuati test per la ricerca di anticorpi alla somatropina.

#### Scivolamento dell'epifisi della testa del femore

Lo scivolamento dell'epifisi della testa del femore è spesso associato a patologie endocrine, quali deficit dell'ormone della crescita e ipotiroidismo, o a rapida crescita. Nei bambini trattati con l'ormone della crescita, lo scivolamento dell'epifisi della testa del femore può essere dovuto sia a patologie endocrine latenti sia all'aumentata velocità di crescita conseguente al trattamento. Una crescita rapida può aumentare il rischio di problemi alle articolazioni e nei periodi di rapido accrescimento prepuberale l'articolazione dell'anca è sottoposta a notevoli sollecitazioni. Il medico ed i genitori devono tenere sotto controllo i bambini in trattamento con Saizen per rilevare la possibile comparsa di claudicazione o dolori all'anca o al ginocchio.

#### Deficit della crescita dovuto ad insufficienza renale cronica

I pazienti con deficit della crescita dovuto ad insufficienza renale cronica devono essere sottoposti a controlli periodici per evidenziare la progressione dell'osteodistrofia renale. I bambini affetti da osteodistrofia renale avanzata possono manifestare scivolamento dell'epifisi della testa del femore o necrosi non vascolarizzata della testa del femore e non è certo se tali complicanze possono essere influenzate dalla terapia con l'ormone della crescita. Un esame radiologico dell'anca deve essere effettuato prima dell'inizio della terapia.

Nei bambini con insufficienza renale cronica, il trattamento va istituito solo nei casi in cui la funzione renale si è ridotta di oltre il 50%. Per valutare l'entità del disturbo della crescita, questa deve essere monitorata per un anno prima dell'inizio del trattamento. Il trattamento conservativo dell'insufficienza renale (che prevede il controllo dell'acidosi, dell'iperparatiroidismo e dello stato nutrizionale per un anno prima dell'inizio del trattamento stesso) deve essere stabilito e mantenuto durante il periodo di trattamento. Il trattamento deve essere interrotto al momento del trapianto renale.

#### Bambini di bassa statura per età gestazionale

Nei bambini di bassa statura nati SGA, altre motivazioni mediche o trattamenti che possono spiegare i disturbi della crescita devono essere esclusi prima di iniziare il trattamento.

Per i pazienti SGA si raccomanda di misurare i livelli ematici di glucosio ed insulina a digiuno prima di iniziare il trattamento e in seguito ogni anno durante la terapia. Nei pazienti con aumentato rischio per il diabete mellito (per es. storia familiare di diabete, obesità, aumento dell'Indice di Massa Corporea (BMI), grave insulino-resistenza, *acanthosis nigricans*) deve essere eseguita la curva da carico con glucosio (OGTT). Qualora il diabete fosse manifesto, il trattamento con l'ormone della crescita non deve essere effettuato.

Per i pazienti SGA è raccomandato misurare i livelli di IGF-1 prima di cominciare il trattamento e due volte l'anno durante la terapia. Se in misurazioni ripetute i livelli di IGF-1 eccedono di due unità di deviazione standard (+2 SD) raffrontate con gli intervalli di riferimento per l'età e lo stato puberale, il rapporto IGF-1/IGFBP-3 deve essere tenuto in considerazione per l'aggiustamento della dose.

In pazienti SGA, l'esperienza nel trattamento iniziato vicino all'età di insorgenza della pubertà è limitata. Pertanto è da evitare l'inizio del trattamento vicino all'età di insorgenza della pubertà. L'esperienza con pazienti SGA affetti dalla sindrome di Silver-Russell è limitata.

Alcuni dei benefici sull'altezza ottenuti trattando con somatropina i bambini di bassa statura nati SGA, possono essere persi se il trattamento è sospeso prima del raggiungimento dell'altezza finale.

#### Ritenzione idrica

Negli adulti, durante la terapia sostitutiva con ormone della crescita, può manifestarsi ritenzione idrica.

In caso di edema persistente o di grave parestesia, il dosaggio deve essere ridotto al fine di evitare lo sviluppo della sindrome del tunnel carpale.

#### Patologie acute gravi

In tutti i pazienti che sviluppano patologie acute gravi, il possibile beneficio derivante dal trattamento con la somatropina deve essere valutato rispetto al potenziale rischio.

#### Interazioni con glucocorticoidi

L'inizio della terapia sostitutiva con ormone della crescita può smascherare un'insufficienza surrenalica secondaria in alcuni pazienti attraverso la riduzione dell'attività dell'11 $\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi di tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1), un enzima che converte il cortisone inattivo in cortisolo e può essere necessaria una terapia sostitutiva con glucocorticoidi. L'inizio della terapia con somatropina in pazienti sottoposti a terapia sostitutiva con glucocorticoidi può portare alla manifestazione di carenza di cortisolo. Può essere necessario un aggiustamento della dose di glucocorticoidi (vedere paragrafo 4.5).

#### Uso con terapia orale estrogenica

Se una donna che sta assumendo somatropina inizia una terapia orale con estrogeni, può essere necessario aumentare la dose di somatropina per mantenere i livelli sierici di IGF-1 entro i limiti normali per età. Al contrario, se una donna in trattamento con somatropina interrompe la terapia orale con estrogeni, può essere necessario ridurre la dose di somatropina per evitare un eccesso di ormone della crescita e/o eventi avversi (vedere paragrafo 4.5).

#### Generale

La sede di iniezione deve essere cambiata al fine di evitare la comparsa di lipoatrofia.

Negli adulti il deficit dell'ormone della crescita è una condizione che dura tutta la vita e deve essere trattato di conseguenza, comunque, i dati relativi ai pazienti di età superiore a 60 anni e quelli relativi ad un trattamento prolungato sono limitati.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1mmol di sodio (23mg) per cartuccia, essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce l'effetto di promozione della crescita di prodotti contenenti somatropina. Per i pazienti con deficit ACTH deve essere attentamente aggiustata la loro terapia sostitutiva con glucocorticoidi per evitare qualsiasi effetto inibitorio sull'ormone della crescita.

L'ormone della crescita riduce la conversione del cortisone in cortisolo e può smascherare un iposurrenalismo centrale precedentemente non scoperto o rendere inefficaci le basse dosi sostitutive di glucocorticoidi (vedere paragrafo 4.4).

Nelle donne in terapia sostitutiva estrogenica orale, può essere richiesta una dose più alta di ormone della crescita per raggiungere l'obiettivo terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

I dati derivanti da uno studio di interazione condotto su pazienti adulti con deficit dell'ormone della crescita suggeriscono che la somministrazione di somatropina possa aumentare la clearance di composti noti per essere metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. E' possibile soprattutto un aumento della clearance dei composti metabolizzati dal citocromo P 450 3 A4 (ad esempio steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) con conseguente abbassamento dei loro livelli plasmatici. Il significato clinico di questo fenomeno non è noto.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione durante la gravidanza. Dagli studi di riproduzione condotti sugli animali con prodotti contenenti somatropina, non ci sono evidenze dell'aumento del rischio di reazioni avverse per l'embrione o il feto (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia deve essere evitata la somministrazione di prodotti contenenti somatropina durante la gravidanza ed in donne potenzialmente fertili che non fanno uso di contraccettivi.

#### Allattamento

Non sono stati condotti studi clinici con somatropina in donne che allattano al seno. Non è noto se la somatropina viene escreta nel latte materno. Si richiede pertanto cautela quando prodotti contenenti somatropina vengono somministrati a donne che allattano al seno.

#### Fertilità

Studi preclinici sulla tossicità hanno mostrato che la somatropina non ha indotto effetti negativi sulla fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

I prodotti contenenti somatropina non influenzano la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Fino al 10% dei pazienti può manifestare arrossamento e prurito nella sede di iniezione..

Durante la terapia sostitutiva con ormone della crescita, negli adulti può manifestarsi ritenzione idrica. Edema, gonfiore alle articolazioni, artralgie, mialgie e parestesie possono essere manifestazioni cliniche dovute alla ritenzione di liquidi. Comunque, questi sintomi/segni sono generalmente transitori e dose-dipendenti.

I pazienti adulti con deficit di ormone della crescita e con diagnosi di deficit dell'ormone della crescita in età infantile, mostrano una frequenza minore di effetti indesiderati rispetto a quelli con esordio del deficit in età adulta.

In una piccola percentuale di pazienti possono comparire anticorpi contro la somatropina; ad oggi gli anticorpi hanno mostrato una bassa capacità di legame e non hanno determinato un rallentamento della crescita eccetto che nei pazienti con delezioni geniche. In casi molto rari, nei quali la bassa statura è dovuta a delezione del complesso genico che codifica per l'ormone della crescita, il trattamento con l'ormone della crescita può indurre la comparsa di anticorpi che rallentano la crescita.

E' stata segnalata leucemia in un piccolo numero di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina. Non vi è tuttavia evidenza di un aumento dell'incidenza di casi di leucemia in pazienti trattati con l'ormone della crescita, in assenza di fattori predisponenti.

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), frequenza non nota ( la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non Comune</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non Nota</b>
Patologie del sistema nervoso	Cefalea (isolata), sindrome del tunnel carpale (negli adulti)	Ipertensione endocranica idiopatica (ipertensione endocranica benigna), sindrome del tunnel carpale (nei bambini)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Scivolamento dell'epifisi della testa del femore (epifisiolisi della testa del femore) o necrosi non vascolarizzata della testa del femore	
Disturbi del Sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità localizzate e generalizzate
Patologie endocrine			Ipotiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Negli adulti: ritenzione di liquidi: edema periferico, rigidità, artralgia, mialgia, parestesia	Nei bambini: ritenzione di liquidi: edema periferico, rigidità, artralgia, mialgia, parestesia		Insulino-resistenza che può causare iperinsulinismo e, in rari casi, iperglicemia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni al sito dell'iniezione, lipoatrofia localizzata, che può essere evitata cambiando il sito di iniezione			
Patologie gastrointestinali				Pancreatite

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette:

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Superare le dosi raccomandate può causare effetti indesiderati. Il sovradosaggio può provocare ipoglicemia e, successivamente, iperglicemia. Inoltre, un sovradosaggio di somatropina è probabilmente causa di manifestazioni di ritenzione idrica.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi, codice ATC: H01AC01

Saizen contiene ormone della crescita umano ricombinante ottenuto da cellule di mammifero mediante tecniche di ingegneria genetica.

Si tratta di un peptide di 191 aminoacidi, identico all'ormone della crescita umano ipofisario sia nella sequenza che nella composizione aminoacidica, come anche mappa peptidica, punto isoelettrico, peso molecolare, struttura isomerica e bioattività.

L'ormone della crescita viene prodotto da una linea di cellule murine geneticamente modificate in seguito all'introduzione del gene per l'ormone ipofisario della crescita.

Saizen è una molecola con caratteristiche anaboliche e anticataboliche i cui effetti si esercitano non solo sulla crescita ma anche sulla composizione corporea e sul metabolismo. Essa interagisce con specifici recettori presenti su vari tipi di cellule compresi miociti, epatociti, adipociti, linfociti e cellule ematopoietiche. Alcuni suoi effetti, ma non tutti, sono mediati da un'altra classe di ormoni, noti come somatomedine (IGF-1 e IGF-2).

A seconda del dosaggio, la somministrazione di Saizen induce un aumento di IGF-1, IGFBP-3, acidi grassi non esterificati e glicerolo, una riduzione dell'azotemia, una riduzione dell'azoto urinario, e della escrezione di sodio e potassio. La durata dell'incremento dei livelli di ormone della crescita può giocare un ruolo nel determinare l'ampiezza degli effetti. E' probabile una saturazione relativa degli effetti di Saizen in seguito alla somministrazione di alte dosi. Ciò non si verifica per la glicemia e l'escrezione urinaria del peptide C, i cui valori sono significativamente elevati solo dopo la somministrazione di elevati dosaggi (20 mg).

In uno studio clinico randomizzato, dove sono stati trattati bambini di bassa statura nati SGA in età prepuberale per 3 anni con un dosaggio di 0,067 mg/kg al giorno, è risultato un guadagno medio di altezza espressa in unità di deviazione standard (SDS) pari a +1,8. I bambini che non sono stati trattati per più di tre anni, hanno perso parte dei benefici del trattamento, tuttavia è stato riscontrato un guadagno significativo dell'altezza pari a +0,7, espresso in unità di deviazione standard (SDS), al raggiungimento dell'altezza finale ( $p < 0,01$  confrontato con il basale). I pazienti che hanno ricevuto un secondo trattamento, dopo un periodo variabile di osservazione, hanno mostrato un guadagno totale in altezza che, espresso in unità di deviazione standard (SDS), è stato pari a +1,3 al raggiungimento dell'altezza finale ( $p < 0,001$  confrontato con il basale). (La media cumulata della durata del trattamento nel secondo gruppo è stata di 6,1 anni). Il guadagno dell'altezza espressa in unità di deviazione standard (SDS) (+1,3±1,1) al raggiungimento dell'altezza finale è stato in questo gruppo significativamente diverso ( $p < 0,05$ ) rispetto al guadagno in altezza espressa in unità di deviazione standard (SDS) (+0,7±0,8) ottenuto dal primo gruppo che ha ricevuto solamente un trattamento medio di 3 anni.

Un secondo studio clinico ha investigato due diversi schemi posologici per quattro anni. Un gruppo è stato trattato con 0,067 mg/kg al giorno per 2 anni e poi tenuto in osservazione senza trattamento per due anni. Il secondo gruppo ha ricevuto 0,067 mg/kg al giorno nel primo e nel terzo anno e non ha ricevuto trattamento nel secondo e nel quarto anno. I due regimi di trattamento hanno portato ad una dose somministrata cumulativa pari a 0,033 mg/kg al giorno, tenendo in considerazione i quattro anni totali di periodo dello studio. Entrambi i gruppi, alla fine dei 4 anni di studio, hanno mostrato un incremento nella velocità di crescita sovrapponibile ed un significativo aumento dell'altezza espressa in unità di deviazione standard (SDS) pari a +1,55 ( $p < 0,0001$ ) e +1,43 ( $p < 0,0001$ ) rispettivamente. I dati di sicurezza a lungo termine sono ancora limitati.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Saizen è lineare almeno fino alla dose di 8 UI (2,67 mg). A dosi superiori (60 UI / 20 mg) non si possono escludere andamenti non-lineari, benché privi di rilevanza clinica.

In volontari sani, dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione allo stato stazionario (steady-state) è di 7 L, la clearance metabolica totale è di circa 15 L/ora mentre la clearance renale è trascurabile ed il farmaco mostra un'emivita di eliminazione tra i 20 ed i 35 minuti.

Dopo somministrazione di una dose singola di Saizen per via sottocutanea e intramuscolare, l'emivita terminale apparente è molto più lunga, tra le 2 e le 4 ore. Ciò è dovuto ad un più limitato processo di assorbimento.

La biodisponibilità assoluta è del 70-90% con entrambe le vie di somministrazione.

Le massime concentrazioni sieriche di ormone della crescita vengono raggiunte dopo circa 4 ore ed i livelli sierici di ormone della crescita ritornano ai valori basali entro 24 ore, indicando che non c'è accumulo di ormone della crescita in seguito a somministrazioni ripetute.

Le soluzioni iniettabili di Saizen (5,83 mg/ml e 8 mg/ml) somministrate per via sottocutanea hanno dimostrato di essere bioequivalenti alla formulazione liofilizzata 8 mg.

#### Insufficienza renale

È noto che la clearance della somatropina è ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, il significato clinico di questo dato non è noto. Per i bambini in età prepubere con deficit della crescita da insufficienza renale cronica è raccomandata una posologia specifica (vedere paragrafo 4.2).

#### Insufficienza epatica

È noto che la clearance della somatropina è ridotta nei pazienti con insufficienza epatica. Tuttavia, dato che Saizen non è stato completamente studiato in pazienti con insufficienza epatica, il significato clinico di questo dato non è noto.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi effettuati sugli animali, Saizen soluzione iniettabile è risultato essere molto ben tollerato localmente quando somministrato per via sottocutanea negli animali ad una concentrazione di 8 mg/ml e ad un volume di 1 ml/sito di iniezione.

I dati non clinici che si basano su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose singola e ripetuta e genotossicità, non hanno evidenziato rischi per l'uomo. Non sono stati condotti studi formali di carcinogenicità. Ciò è giustificato, data la natura proteica del principio attivo ed i risultati negativi dei test di genotossicità. Gli effetti potenziali della somatropina sulla crescita di tumori pre-esistenti sono stati valutati attraverso esperimenti *in vitro* e *in vivo*, includendo ratti trattati a dosaggi di 15mg/kg al giorno (120 volte superiore alla dose abituale massima giornaliera negli adulti e 60 volte superiore a quella nei bambini) che hanno mostrato che non è da attendersi che l'ormone della crescita umano ricombinante causi o stimoli tumori nei pazienti. Gli studi di tossicità della riproduzione, effettuati in ratti e conigli a dosaggi fino a 3,3 mg/kg al giorno (25 volte superiore alla dose abituale massima giornaliera negli adulti e 14 volte superiore a quella nei bambini) non hanno indicato effetti avversi sullo sviluppo embrio-fetale né sullo sviluppo o sulla fertilità della generazione F1. La fertilità dei ratti adulti maschi e femmine non è stata compromessa.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

- Saccarosio
- Polossamero 188

- Fenolo
- Acido citrico (per l'aggiustamento del pH)
- Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)
- Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

A causa della mancanza di studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni

La stabilità chimico, fisica e microbiologica del prodotto in uso è dimostrata per un totale di 28 giorni tra 2°C e 8°C e, all'interno di quell'intervallo di tempo, il prodotto può essere conservato ad una temperatura pari o inferiore a 25°C per un massimo di 7 giorni.

Condizioni e tempi di conservazione diversi sono sotto la responsabilità del paziente.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare la cartuccia inutilizzata di Saizen in frigorifero (2°C -8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la prima iniezione, la cartuccia di Saizen, l'autoiniettore easypod contenente la cartuccia di Saizen o l'iniettore a penna aluetta contenente la cartuccia di Saizen deve essere conservata in frigorifero (2°C-8°C) per un massimo di 28 giorni e, all'interno di quell'intervallo di tempo, può essere conservata fuori dal frigorifero ad una temperatura pari o inferiore a 25°C per un massimo di 7 giorni (vedere paragrafo 6.3). Se conservata fuori dal frigorifero per un massimo di 7 giorni, la cartuccia di Saizen deve essere rimessa in frigorifero ed utilizzata entro 28 giorni dalla prima iniezione.

Quando si utilizza l'autoiniettore easypod o l'iniettore a penna aluetta la cartuccia viene lasciata nel dispositivo.

## 6.5 Natura e contenuto della confezione

Cartuccia preriempita di vetro trasparente di tipo I, con un tappo stantuffo di gomma bromobutilica e una capsula di chiusura ghierata in alluminio e gomma bromobutilica. La cartuccia di vetro contenente 6 mg di somatropina è contrassegnata con un'etichetta di colore blu.

Saizen 5,83 mg/ml soluzione iniettabile in cartuccia è disponibile nelle seguenti confezioni:

Confezione con 1 cartuccia, ognuna contenente 1,03 ml di soluzione (6 mg di somatropina).

Confezione con 5 cartucce, ognuna contenente 1,03 ml di soluzione (6 mg di somatropina).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La cartuccia contenente la soluzione di Saizen 5,83 mg/ml deve essere utilizzata esclusivamente con l'autoiniettore easypod o con l'iniettore a penna aluetta.

Gli iniettori a penna aluetta e le cartucce di Saizen sono disponibili in diverse confezioni. Ciascun iniettore a penna aluetta ha un colore identificativo e deve essere usato solo con il corrispondente colore della cartuccia di Saizen per avere un corretto dosaggio. L'iniettore a penna aluetta 6 (blu) deve essere usato con la cartuccia (blu) contenente 6 mg di somatropina..

Per la conservazione degli iniettori, contenenti la cartuccia, vedere il paragrafo 6.4.

La soluzione da iniettare deve essere da limpida a leggermente opalescente, senza particelle e senza evidenti segni di deterioramento. Se la soluzione contiene particelle, non deve essere somministrata.

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni locali in materia.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Serono S.p.A., Via Casilina 125 – 00176 Roma

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“5,83 mg/ml soluzione iniettabile” 1 cartuccia vetro da 6 mg/1,03 ml soluzione - AIC n° 026863148

“5,83 mg/ml soluzione iniettabile” 5 cartucce vetro da 6 mg/1,03 ml soluzione - AIC n° 026863151

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 Aprile 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 29 Ottobre 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### SCATOLA CONTENENTE 1 O 5 CARTUCCE

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Saizen 5,83 mg/ml soluzione iniettabile in cartuccia  
Somatropina

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Un ml di soluzione contiene 5,83 mg di somatropina  
Ogni cartuccia multidose contiene 1,03 ml di soluzione (6 mg di somatropina).

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Altri componenti: Saccarosio, polossamero 188, fenolo, acido citrico (per l'aggiustamento del pH), idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in cartuccia  
1 cartuccia da 1,03 ml (contenente 6 mg di somatropina)  
5 cartucce da 1,03 ml (ciascuna contenente 6 mg di somatropina)

#### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA AVVERTENZA PARTICOLARE SE NECESSARIA

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la prima iniezione usare entro 28 giorni.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare la cartuccia inutilizzata in frigorifero (2°C-8°C) nella confezione originale. Dopo la prima iniezione, conservare tra 2°C e 8°C per un massimo di 28 giorni e, all'interno di quell'intervallo di tempo, il medicinale può essere conservato ad una temperatura pari o inferiore a 25°C per un massimo di 7 giorni. Proteggere il medicinale dalla luce. Non congelare.

#### **10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

#### **11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Serono S.p.A.  
Via Casilina 125  
00176 Roma

#### **12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“5,83 mg/ml soluzione iniettabile” 1 cartuccia vetro da 6 mg/1,03 ml soluzione - AIC n° 026863148  
“5,83 mg/ml soluzione iniettabile” 5 cartucce vetro da 6 mg/1,03 ml soluzione - AIC n° 026863151

#### **13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

#### **14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

#### **15. ISTRUZIONI PER L'USO**

#### **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

saizen 6 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI**

PC:

SN:

NN:

Agenzia Italiana del Farmaco

## Italia

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica rilasciata da centri ospedalieri o da specialisti appartenenti ad un centro ipostaturalismi.

Non disperdere il contenitore nell'ambiente dopo l'uso.

Titolare A.I.C.:  
Merck Serono S.p.A.  
Via Casilina 125 – Roma

AIC n°:

Prezzo € :

CONFEZIONE DISPENSATA DAL SSN



Agenzia Italiana del Farmaco

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**SAIZEN 5,83 MG/ML ETICHETTA CARTUCCIA**

**1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Saizen 5,83 mg/ml soluzione iniettabile  
Somatropina  
per uso sottocutaneo

**2. METODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTI IN PESO, VOLUME O UNITA'**

6 mg cartuccia

**6. ALTRO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Saizen 5,83 mg/ml soluzione iniettabile in cartuccia  
somatropina

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Saizen e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Saizen
3. Come usare Saizen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Saizen
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### 1. Che cos'è Saizen e a cosa serve

Saizen è un ormone della crescita. L'azione principale di Saizen è quella di aumentare la crescita nei bambini e negli adolescenti ed il trattamento negli adulti con carenza di ormone della crescita.

L'ormone della crescita (somatropina) contenuto in Saizen è pressochè identico all'ormone della crescita naturale umano, a parte il fatto che viene prodotto fuori dall'organismo attraverso un processo chiamato "tecnologia del DNA ricombinante" (ingegneria genetica).

### Saizen viene usato:

Nei bambini e negli adolescenti:

- per il trattamento di bambini di bassa statura che non sono cresciuti a causa di una mancata o insufficiente produzione di ormone della crescita;
- per il trattamento del deficit della crescita nelle bambine associato a disgenesi gonadica (nota anche come sindrome di Turner), confermato da analisi cromosomica;
- per il trattamento del deficit della crescita da insufficienza renale cronica, una condizione in cui i reni sono danneggiati, in bambini prepuberi;
- per il trattamento del disturbo della crescita in bambini nati piccoli che non hanno raggiunto la normale altezza entro il 4° anno di età o successivamente.

Negli adulti:

- nel trattamento degli adulti con una marcata carenza di ormone della crescita (deficit dell'ormone della crescita). Questa terapia viene somministrata ad adulti affetti da un grave deficit dell'ormone della crescita medicalmente diagnosticato attraverso appositi test.

Il medico o il farmacista potranno spiegarle perchè questo farmaco è stato prescritto a lei o a suo figlio.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Saizen

### Non usi Saizen

- Se lei (o suo figlio) è allergico (ipersensibile) alla somatropina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se le è stato detto che le ossa di suo figlio hanno smesso di crescere e che ha raggiunto la sua altezza finale.
- Se lei ha un'attività tumorale (cancro). I tumori devono essere inattivi e la terapia antitumorale deve essere completata prima di iniziare il trattamento con Saizen.
- Se lei (o suo figlio) ha il diabete ed è affetto da un'associata malattia agli occhi (retinopatia diabetica proliferativa o preproliferativa).
- Se lei o suo figlio soffre di una malattia critica acuta, di complicazioni in seguito a intervento chirurgico a cuore aperto, chirurgia addominale, traumi accidentali multipli, insufficienza respiratoria acuta o condizioni similari.

Nei bambini con malattia renale cronica, il trattamento con Saizen deve essere interrotto al momento del trapianto renale.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Saizen.

Il trattamento con Saizen deve essere effettuato sotto il costante controllo di un medico specialista nella diagnosi e nella cura dei pazienti con deficit di ormone della crescita.

Poco dopo la somministrazione di Saizen, lei (o suo figlio) può accusare tremore o stordimento dovuti ad un abbassamento dei livelli di glucosio nel sangue. Questi sintomi scompaiono velocemente. Nelle 2-4 ore successive alla somministrazione, i livelli di glucosio nel sangue, suoi (o di suo figlio), possono salire al di sopra dei valori normali. Poiché il trattamento con l'ormone della crescita può alterare il modo in cui il suo organismo si comporta nei confronti degli zuccheri, i livelli di glucosio nel sangue (suo o di suo figlio) verranno controllati regolarmente dal medico. La somatropina può causare un aumento dei suoi livelli di glucosio nel sangue (o di quelli di suo figlio).

Se lei (o suo figlio) è diabetico o un membro della famiglia ha il diabete, il medico controllerà attentamente i livelli di glucosio nel sangue ed eventualmente adeguerà la terapia del diabete durante il trattamento con Saizen.

Sia consapevole del fatto che può essere necessario sottoporsi a regolari esami della vista dopo aver assunto questo farmaco.

Saizen può compromettere la funzionalità della sua tiroide. Il medico può eseguire degli esami del sangue per verificare i livelli degli ormoni tiroidei e prescrivere un altro ormone se dovesse riscontrare in lei (o in suo figlio) un deficit di ormone tiroideo.

Se lei (o il suo bambino) sta usando corticosteroidi, deve consultare il medico regolarmente, in quanto può avere bisogno di aggiustare il dosaggio del corticosteroide o di Saizen.

Saizen può causare ritenzione idrica nei pazienti adulti. Ciò può manifestarsi in forma di gonfiore e dolore articolare o muscolare. Se questi sintomi si manifestano, informi il medico che può decidere di adattare il dosaggio di Saizen.

Se lei ha avuto un tumore durante l'infanzia ed è stato trattato con Saizen, vi è un aumentato rischio di sviluppare un nuovo tumore. Se nel passato lei (o suo figlio) è stato affetto da patologie cerebrali, per esempio un tumore, il medico visiterà lei (o suo figlio) regolarmente per controllare che tali patologie non si manifestino nuovamente.

Raramente Saizen può causare un'inflammatione del pancreas che causa forti dolori all'addome e alla schiena. Si prega di considerare questa evenienza e di contattare il suo medico soprattutto se il bambino lamenta mal di stomaco.

Un aumento nella curvatura della colonna in entrambi i lati (scoliosi) può progredire in ogni bambino durante una crescita rapida. Durante il trattamento con Saizen, il suo medico controllerà lei (o il suo bambino) per i segni di scoliosi.

Durante il trattamento con Saizen, alcuni pazienti possono sviluppare edema cerebrale. Se lei (o suo figlio) lamenta una forte o ricorrente cefalea, disturbi della vista, senso di malessere (nausea) e/o malessere (vomito), contatti immediatamente il medico. In questo caso può essere necessario interrompere il trattamento con l'ormone della crescita, ma esso potrà essere ripreso in una fase successiva. Se si manifestano nuovamente i sintomi dell'edema cerebrale, il trattamento con Saizen deve essere interrotto.

Se il farmaco viene iniettato nello stesso sito per un lungo periodo, questo può arrecare danni all'area interessata. E' necessario perciò cambiare il sito dell'iniezione. Il medico o il farmacista le spiegherà quali parti del corpo devono essere usate (vedere paragrafo 3 Come usare Saizen).

Sono stati riportati alcuni casi di leucemia (aumento del numero dei globuli bianchi) in bambini con deficit dell'ormone della crescita, trattati e non trattati con l'ormone della crescita. Non vi è tuttavia evidenza di un aumento dell'incidenza di leucemia in pazienti trattati con l'ormone della crescita, in assenza di fattori predisponenti. Non è stata dimostrata una relazione causale con la somministrazione di ormone della crescita.

In bambini con problemi ormonali o renali possono insorgere più frequentemente problemi all'anca. Se suo figlio è affetto da insufficienza renale cronica, condizione per la quale i reni sono danneggiati, deve essere controllato periodicamente per evidenziare patologie ossee. Non è certo se le patologie ossee nei bambini con problemi ormonali o renali possano essere influenzate dalla terapia con ormone della crescita. Un esame radiologico dell'anca deve essere effettuato prima dell'inizio della terapia. Se suo figlio assume un'andatura zoppicante o accusa dolori all'anca o al ginocchio durante il trattamento con Saizen, lo comunichi al medico.

Nei bambini con insufficienza renale cronica, il trattamento con Saizen deve essere interrotto al momento del trapianto renale.

Saizen non è indicato per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatriche con deficit della crescita dovuto alla sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata, a meno che non sia stato diagnosticato anche un deficit dell'ormone della crescita. Ci sono state segnalazioni di apnea durante il sonno e morte improvvisa dopo avere iniziato la terapia con ormone della crescita in pazienti pediatriche affetti dalla sindrome di Prader-Willi, bambini che avevano anche uno o più dei seguenti fattori di rischio: grave obesità, precedenti di ostruzione alle vie aeree superiori o di apnea durante il sonno oppure infezione respiratoria non identificata.

L'ormone della crescita generalmente non deve essere somministrato a pazienti con gravi patologie.

Se lei non risponde alla terapia con Saizen, può aver sviluppato degli anticorpi all'ormone della crescita. Il medico condurrà dei test opportuni per determinarli.

Se la sua età è superiore a 60 anni o è in trattamento con Saizen da un lungo periodo, verrà sottoposto a più frequenti controlli da parte del medico. Poiché i dati relativi al trattamento nei pazienti anziani e ai trattamenti di lunga durata con Saizen sono limitati, è necessaria una particolare attenzione.

### **Altri medicinali e Saizen**

Informi il medico o il farmacista se lei (o suo figlio) sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Se lei (o suo figlio) sta assumendo corticosteroidi, è importante informarne il medico o il farmacista. Questi farmaci possono interagire con Saizen e quindi il medico può dover modificare il loro dosaggio o quello di

Saizen. I corticosteroidi sono impiegati per la cura di numerose malattie quali asma, allergie, rigetto del rene e artrite reumatoide.

Se sta assumendo una terapia sostitutiva con estrogeni orali, questa può ridurre l'effetto di Saizen sulla crescita. Pertanto il medico può dover aggiustare la sua dose di Saizen.

Se è in trattamento con ormoni sessuali, medicinali per il controllo dell'epilessia (anticonvulsivi) o ciclosporina (un medicinale che indebolisce il sistema immunitario dopo un trapianto), informi il medico in quanto può essere necessario un aggiustamento della dose di questi farmaci.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non esistono sufficienti dati clinici nell'uomo relativi alla sicurezza del trattamento con ormone della crescita durante la gravidanza o l'allattamento. In caso di gravidanza, Saizen deve essere interrotto.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non sono stati condotti studi relativamente agli effetti di Saizen sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

I prodotti contenenti somatropina non influenzano la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### **Importanti informazioni su alcuni componenti di Saizen**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per cartuccia, che essenzialmente è come dire 'senza sodio'.

## **3. Come usare Saizen**

Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Dosaggio**

La dose e la frequenza di somministrazione di Saizen verranno decise dal medico e dipenderanno dalla sua superficie corporea o dal suo peso corporeo (o di suo figlio).

Si raccomanda di somministrare Saizen prima di andare a letto.

Bambini ed adolescenti:

- Bassa statura dovuta a carenza o a livelli insufficienti di ormone della crescita naturale:  
0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno, o 0,025-0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno, per somministrazione sottocutanea (sotto la pelle).
- Deficit della crescita in bambine con disgenesi gonadica (sindrome di Turner):  
1,4 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno, o 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, per somministrazione sottocutanea (sotto la pelle).  
Se sua figlia è in trattamento per la sindrome di Turner e contemporaneamente sta assumendo degli steroidi anabolizzanti non androgenici, la risposta in termini di crescita può aumentare. Chieda al medico o al farmacista maggiori informazioni su questi farmaci.
- Deficit della crescita in bambini prepuberi causata da insufficienza renale cronica, una condizione per la quale i reni sono danneggiati:  
1,4 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno, approssimativamente equivalenti a 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, per somministrazione sottocutanea (sotto la pelle).
- Problemi di crescita in bambini nati piccoli:  
1 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea, approssimativamente equivalenti a 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno, per somministrazione sottocutanea (sotto la pelle).

Adulti:

- Deficit dell'ormone della crescita negli adulti:  
all'inizio della terapia si raccomanda la somministrazione di basse dosi giornaliere, pari a 0,15-0,3 mg, per via sottocutanea (sotto la pelle). Tale dose deve essere adattata gradualmente dal medico. La dose finale raccomandata di ormone della crescita raramente è superiore a 1,0 mg/die. In generale si deve somministrare la dose minima efficace per lei. In pazienti anziani o in sovrappeso, possono essere necessari dosaggi più bassi.

### **Modo e via di somministrazione**

La dose e la frequenza di somministrazione di Saizen verranno decise dal medico e dipenderanno dal suo peso corporeo o dall'area della sua superficie corporea (o di suo figlio). Di norma Saizen deve essere somministrato ogni giorno per via sottocutanea (sotto la pelle).

### **Importanti informazioni**

Per la somministrazione di Saizen è necessario leggere attentamente le seguenti istruzioni.

Se il farmaco viene iniettato ogni volta nella stessa zona per un lungo periodo, questo può arrecare danni all'area interessata. È importante alternare la zona in cui viene iniettato il farmaco. Il medico o il farmacista possono spiegarle quale parte del corpo usare. Non usare aree che presentino nodosità, indurimenti, zone di depressione cutanea o dolore; in questi casi informare il medico o il farmacista. Pulire il sito di iniezione con acqua e sapone.

La cartuccia contenente la soluzione di Saizen è pronta per essere somministrata con l'autoiniettore easypod o con l'iniettore a penna aluetta.

Ogni cartuccia di Saizen ha un colore identificativo e deve essere usata con il corrispondente colore dell'iniettore a penna aluetta per avere un corretto dosaggio. La cartuccia contenente 6 mg di somatotropina (blu) deve essere usata con l'iniettore a penna aluetta 6 (blu).

Disponere tutto l'occorrente necessario per l'iniezione della soluzione su una superficie pulita e lavarsi le mani con acqua e sapone.

La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, senza particelle e senza evidenti segni di deterioramento. Se la soluzione contiene particelle, non deve essere iniettata.

### **Come eseguire le sue iniezioni giornaliere di Saizen**

Per le istruzioni su come inserire la cartuccia nell'autoiniettore easypod o nell'iniettore a penna aluetta e su come iniettare la soluzione di Saizen, è necessario leggere attentamente il manuale d'uso inserito nella confezione di ciascun iniettore. I principali utilizzatori di easypod sono i bambini dai 7 anni in su e gli adulti. L'uso dei dispositivi da parte dei bambini deve sempre essere effettuato sotto la supervisione di un adulto.

### **Durata del trattamento**

Suo figlio/a dovrà interrompere questo trattamento al raggiungimento di una soddisfacente altezza da adulto oppure nel momento in cui il medico valuterà che le sue ossa non possono più crescere. Nei bambini con insufficienza renale cronica, il trattamento con Saizen deve essere interrotto al momento del trapianto renale. Negli adulti la carenza dell'ormone della crescita è una condizione permanente e deve essere trattata di conseguenza dal medico.

### **Se usa più Saizen di quanto deve**

Se viene iniettata una quantità eccessiva di Saizen, informi il medico dal momento che può essere necessario apportare dei lievi cambiamenti al dosaggio in compensazione. Iniettare troppo farmaco può apportare cambiamenti nei livelli ematici di glucosio e questo può causare a lei (o a suo figlio) una sensazione di tremore e stordimento. Se ciò accade contatti il medico al più presto.

### **Se dimentica di prendere Saizen**

Se dimentica una dose, informi il medico dal momento che può essere necessario apportare dei lievi cambiamenti al dosaggio in compensazione.

#### **Se interrompe il trattamento con Saizen**

Non interrompa la somministrazione di Saizen senza aver prima consultato il medico.

In caso di ulteriori domande circa l'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Informi immediatamente il medico in caso si manifestino forti e ricorrenti mal di testa associati a senso di malessere (nausea), vomito o disturbi della vista. Si tratta dei sintomi di un effetto indesiderato non comune noto come ipertensione endocranica benigna.**

**Gli effetti indesiderati possono manifestarsi con diverse frequenze come sotto riportate:**

- molto comune: può riguardare più di 1 utilizzatore su 10
- comune: può riguardare fino a 1 utilizzatore su 10
- non comune: può riguardare fino a 1 utilizzatore su 100
- raro: può riguardare fino a 1 utilizzatore su 1.000
- molto raro: può riguardare fino a 1 utilizzatore su 10.000
- non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

#### **Effetti indesiderati comuni:**

- Reazioni nel sito di iniezione come ad es. arrossamento, prurito, gonfiore, eruzione cutanea, orticaria, dolore, infiammazione, sanguinamento, accumulo anormale di sangue al di fuori di un vaso sanguigno (ematoma). Se tali sintomi sono particolarmente fastidiosi, ne parli al medico.
- Locale diminuzione del tessuto grasso sotto la pelle, che può essere evitata cambiando il sito di iniezione.
- Sindrome del tunnel carpale negli adulti caratterizzata da un dolore persistente simile ad una puntura o ad una sensazione di bruciore, dolore e/o insensibilità nelle dita che colpisce in modo particolare il pollice, l'indice e talvolta anche il medio e l'anulare
- Ritenzione idrica: edema periferico (gonfiore), dolore muscolare, intorpidimento e formicolio, dolore articolare e disturbi articolari negli adulti. Questi effetti indesiderati appaiono generalmente nella fase iniziale del trattamento, sono transitori e dipendono dalla dose.
- Cefalea (isolata).

#### **Effetti indesiderati non comuni:**

- Ipertensione endocranica benigna (aumento della pressione endocranica attorno al cervello caratterizzata da cefalea, nausea, vomito, visione doppia e altri sintomi visivi).
- Sindrome del tunnel carpale nei bambini, caratterizzata da un dolore persistente simile ad una puntura o ad una sensazione di bruciore, dolore e/o insensibilità nelle dita che colpisce in modo particolare il pollice, l'indice e talvolta anche il medio e l'anulare.
- Ritenzione idrica: edema periferico (gonfiore), dolore muscolare, intorpidimento e formicolio, dolore articolare e disturbi articolari nei bambini. Questi effetti indesiderati appaiono generalmente nella fase iniziale del trattamento, sono transitori e dipendono dalla dose.
- Ingrossamento del seno (possono essere interessati uno o entrambi i lati).

#### **Effetti indesiderati molto rari:**

- Scivolamento dell'epifisi della testa del femore (un problema a carico dell'anca che si manifesta quando l'estremità dell'osso della coscia scivola dal giunto sferico dell'anca) e necrosi avascolare della testa del femore. Se suo figlio mostra difficoltà di deambulazione e dolori all'anca o al ginocchio, contatti il medico o il farmacista.

- Il trattamento con ormone della crescita può ridurre i livelli dell'ormone tiroideo. Questo può essere testato dal medico e, se necessario, il medico le prescriverà un trattamento adeguato.

#### **Effetti indesiderati con frequenza non nota:**

Lei (o il bambino) può manifestare reazioni allergiche dovute al trattamento con Saizen.

Lei (o suo figlio) può manifestare un aumento dei livelli di insulina (iperinsulinismo) in quanto le cellule dei muscoli, del grasso e del fegato non rispondono adeguatamente all'insulina durante il trattamento con ormone della crescita (resistenza all'insulina). Questa condizione può portare ad alti livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia).

Nei pazienti trattati con l'ormone della crescita raramente è stata riportata un'inflammazione del pancreas.

E' stata segnalata leucemia in un piccolo numero di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina. Non vi è tuttavia evidenza di un aumento dell'incidenza di leucemia in pazienti trattati con l'ormone della crescita, in assenza di fattori predisponenti.

Molto raramente un paziente può sviluppare anticorpi (tipo di proteina che aiuta l'organismo a proteggersi) contro la somatropina. Questi non sono di norma collegabili ad alcun effetto indesiderato e in genere non interferiscono con la crescita.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Saizen**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Saizen dopo la data di scadenza indicata sulla cartuccia dopo la dicitura Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare la cartuccia inutilizzata di Saizen in frigorifero (2°C-8°C) nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non congelare.

Dopo la prima iniezione, usare il prodotto entro 28 giorni.

Dopo la prima iniezione, la cartuccia di Saizen, l'autoiniettore easypod contenente la cartuccia di Saizen o l'iniettore a penna aluetta contenente la cartuccia di Saizen deve essere conservata in frigorifero (2°C-8°C) per un massimo di 28 giorni e, all'interno di quell'intervallo di tempo, può essere conservata fuori dal frigorifero ad una temperatura pari o inferiore a 25°C per un massimo di 7 giorni. Se conservata fuori dal frigorifero per un massimo di 7 giorni, la cartuccia di Saizen deve essere rimessa in frigorifero ed utilizzata entro 28 giorni dalla prima iniezione.

Quando si utilizza l'autoiniettore easypod o l'iniettore a penna aluetta, la cartuccia viene lasciata nel dispositivo.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Saizen

Il principio attivo è somatropina (ormone della crescita umano ricombinante) 6 mg.

Gli eccipienti sono saccarosio, polossamero 188, fenolo, acido citrico (per l'aggiustamento del pH), idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Saizen e contenuto della confezione

Saizen 5,83 mg/ml è una soluzione iniettabile da limpida a leggermente opalescente in cartuccia preriempita (vetro tipo I) con un tappo stantuffo (di gomma) e una capsula di chiusura ghierata (alluminio e gomma), contenente un valore nominale di 1,03 ml di soluzione (6 mg di somatropina). La cartuccia contenente 6 mg di somatropina è contrassegnata con un'etichetta di colore blu.

Confezioni da 1 e da 5 cartucce.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Serono S.p.A. - Via Casilina 125, 00176 Roma, Italia

### Produttore

Merck Serono S.p.A. – Via delle Magnolie 15 (loc. Frazione Zona Industriale), 70026 Modugno (Bari), Italia

### Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Saizen: Austria, Belgio, Repubblica Ceca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Islanda, Irlanda, Italia, Lettonia, Lussemburgo, Norvegia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Spagna, Svezia, Regno Unito

### Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Saizen 8 mg/ml soluzione iniettabile in cartuccia.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cartuccia contiene 1,50 ml di soluzione (12 mg di somatropina\*) o 2,50 ml di soluzione (20 mg di somatropina\*).

\* ormone della crescita umano ricombinante, prodotto da cellule di mammifero mediante la tecnica del DNA ricombinante.

1 ml di soluzione contiene 8 mg di somatropina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia.

Soluzione da limpida a leggermente opalescente con pH 5,6-6,6 e osmolarità 250-450 mOsm/kg.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Saizen è indicato nel trattamento del:

Bambini e adolescenti:

- Deficit della crescita nei bambini dovuto a ridotta o mancata secrezione endogena di ormone somatotropo.
- Deficit della crescita nelle bambine affette da disgenesia gonadica (sindrome di Turner), confermata da analisi cromosomica.
- Deficit della crescita da insufficienza renale cronica (IRC) in bambini prepuberi.
- Disturbo della crescita (altezza corrente espressa in unità di deviazione standard (SDS) < -2,5 e altezza corretta in base alla statura dei genitori espressa in SDS < -1) in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA) con un peso e/o una lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (DS), che non hanno evidenziato un sufficiente recupero della crescita (velocità di crescita SDS < 0 nell'ultimo anno) entro il 4° anno di età o successivi.

Adulti:

- Terapia sostitutiva negli adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita diagnosticato mediante un test dinamico per la valutazione del deficit dell'ormone della crescita. I pazienti devono anche rispondere ai seguenti criteri:
  - Insorgenza in età pediatrica:  
i pazienti ai quali durante l'infanzia è stato diagnosticato un deficit di ormone della crescita, devono essere nuovamente sottoposti ad accertamento al fine di confermare il deficit di ormone della crescita prima di iniziare una terapia sostitutiva con Saizen.
  - Insorgenza in età adulta:  
i pazienti devono avere un deficit di ormone della crescita conseguente ad una malattia ipotalamica o ipofisaria e devono presentare almeno un altro deficit ormonale (ad eccezione del deficit di

prolattina) che sia sottoposto ad adeguato trattamento terapeutico, prima di iniziare una terapia sostitutiva con ormone della crescita.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Saizen 8 mg/ml è studiato per l'uso in dosi multiple per il singolo paziente.

### Posologia

Si raccomanda che Saizen sia somministrato prima di andare a letto secondo il seguente dosaggio:

### Bambini ed adolescenti

Il dosaggio di Saizen deve essere adattato per ogni singolo paziente in funzione dell'area della sua superficie corporea o del peso corporeo.

- Deficit della crescita dovuto ad un'inadeguata secrezione endogena di ormone somatotropo: 0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno, o 0,025-0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno, per somministrazione sottocutanea.
- Deficit della crescita nelle bambine affette da disgenesia gonadica (sindrome di Turner): 1,4 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno, o 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, per somministrazione sottocutanea. La terapia concomitante con steroidi anabolizzanti non androgenici in pazienti affetti dalla sindrome di Turner può aumentare la risposta della crescita.
- Deficit della crescita da insufficienza renale cronica (IRC) in bambini prepuberi: 1,4 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno approssimativamente equivalenti a 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, per somministrazione sottocutanea.
- Deficit della crescita in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA): La dose raccomandata è 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno (oppure 1 mg/m<sup>2</sup>/die) per somministrazione sottocutanea.

Il trattamento deve essere interrotto quando il paziente ha raggiunto una soddisfacente altezza o si è verificata la saldatura delle epifisi.

Per i disturbi della crescita in bambini di bassa statura nati SGA, il trattamento è generalmente raccomandato fino al raggiungimento dell'altezza finale. Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno se la velocità di crescita espressa, in unità di deviazione standard, SDS è inferiore a +1. Il trattamento deve essere interrotto quando l'altezza finale è raggiunta (definita come velocità di crescita < 2 cm/anno), e, se è necessaria una conferma, quando l'età ossea è >14 anni (femmine) o >16 anni (maschi), corrispondente alla chiusura delle cartilagini epifisarie di accrescimento.

### Adulti

- Deficit dell'ormone della crescita negli adulti.  
All'inizio della terapia è raccomandato l'utilizzo di basse dosi di somatotropina, pari a 0,15-0,3 mg, da somministrare quotidianamente per via sottocutanea. Tale dose deve essere modificata gradualmente, tenendo sotto controllo i livelli del fattore di crescita 1 insulino-simile (IGF-1). La dose finale raccomandata di ormone della crescita raramente è superiore a 1,0 mg/die. In generale si deve somministrare la dose minima efficace. In pazienti anziani o in sovrappeso, possono essere necessari dosaggi più bassi.

Le donne possono richiedere dosaggi superiori rispetto agli uomini, mentre in alcuni soggetti di sesso maschile si può osservare un aumento della sensibilità a IGF-1 nel tempo. Questo vuol dire che esiste il rischio per le donne, specialmente quelle in terapia con estrogeni per via orale, di essere sotto-trattate mentre per gli uomini di essere sovra-trattati.

In pazienti anziani o in sovrappeso, possono essere necessari dosaggi più bassi.

### Pazienti con insufficienza renale o epatica:

I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.2 ma non può essere fatta nessuna raccomandazione riguardante la posologia.

### Metodo di somministrazione

Per la somministrazione della soluzione di Saizen, seguire le istruzioni contenute nel foglio illustrativo e nel manuale d'uso dell'iniettore utilizzato: autoiniettore easypod, o iniettori a penna aluetta.

I principali utilizzatori di easypod sono i bambini dai 7 anni in su e gli adulti. L'uso dei dispositivi da parte dei bambini deve sempre essere effettuato sotto la supervisione di un adulto.

Si rimanda al paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla manipolazione.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La somatropina non deve essere usata per promuovere la crescita in bambini in cui si sia verificata la saldatura completa delle epifisi.

La somatropina non deve essere utilizzata se vi è evidenza di un'attività tumorale. I tumori intracranici devono essere inattivi e la terapia antitumorale deve essere completata prima di iniziare la terapia con ormone della crescita. In caso di crescita tumorale è necessario interrompere il trattamento.

La somatropina non deve essere usata in caso di retinopatia diabetica proliferativa o preproliferativa.

Non devono essere trattati con somatropina i pazienti affetti da patologie acute gravi con complicanze a seguito di intervento chirurgico a cuore aperto, chirurgia addominale, traumi accidentali multipli, insufficienza respiratoria acuta o condizioni simili.

Nei bambini con malattia renale cronica, il trattamento con somatropina deve essere interrotto al momento del trapianto di rene.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il trattamento deve essere effettuato sotto il costante controllo di un medico specialista nella diagnosi e nella cura di pazienti con deficit dell'ormone della crescita.

È necessario non superare la dose giornaliera massima consigliata (vedere sezione 4.2).

### Neoplasia

I pazienti con neoplasia intra o extracranica in remissione che stanno ricevendo un trattamento con ormone della crescita, devono essere strettamente controllati dal medico ad intervalli regolari.

I pazienti con deficit dell'ormone della crescita secondario a un tumore endocranico, devono essere controllati frequentemente circa la progressione o la recidiva della preesistente malattia.

In pazienti sopravvissuti a tumori dell'infanzia, è stato riportato un aumentato rischio di una seconda neoplasia in pazienti trattati con somatropina dopo la prima neoplasia. Tumori intracranici, in particolare meningiomi, sono stati la più comune di queste seconde neoplasie in particolare in pazienti trattati con radioterapia alla testa per la loro prima neoplasia.

### Sindrome di Prader-Willi

La somatropina non è indicata per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatrici con deficit della crescita dovuto alla sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata, a meno che non sia stato diagnosticato anche un deficit dell'ormone della crescita. Sono state riportate segnalazioni di apnea durante il sonno e morte improvvisa dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita in pazienti pediatrici affetti dalla sindrome di

Prader-Willi che avevano uno o più dei seguenti fattori di rischio: grave obesità, precedente storia di ostruzione alle vie aeree superiori o di apnea durante il sonno oppure infezione respiratoria non identificata.

#### Leucemia

E' stata segnalata leucemia in un piccolo numero di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina. Non vi è tuttavia evidenza di un aumento dell'incidenza di leucemia in pazienti trattati con l'ormone della crescita, in assenza di fattori predisponenti.

#### Sensibilità all'insulina

Poiché la somatropina può ridurre la sensibilità all'insulina, i pazienti devono essere monitorati per evidenziare un'eventuale intolleranza al glucosio. Nei pazienti affetti da diabete mellito la dose di insulina può richiedere un aggiustamento una volta iniziata la terapia con prodotti contenenti somatropina. I pazienti diabetici o intolleranti al glucosio devono essere strettamente monitorati durante il trattamento con somatropina.

#### Retinopatia

La presenza di retinopatia stabile pregressa non deve portare all'interruzione del trattamento sostitutivo con somatropina.

#### Funzione tiroidea

L'ormone della crescita aumenta la conversione extra-tiroidea da T4 a T3 e può quindi mettere in evidenza un incipiente ipotiroidismo. E' dunque necessario eseguire un monitoraggio della funzione tiroidea in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo è necessario un attento monitoraggio della terapia sostitutiva standard nei casi in cui viene somministrata somatropina.

#### Ipertensione endocranica benigna

In caso di grave o ricorrente cefalea, disturbi della vista, nausea e/o vomito, si raccomanda l'esecuzione di un esame del fondo dell'occhio per la diagnosi di papilledema. Se l'edema della papilla è confermato, deve essere presa in considerazione una diagnosi di ipertensione endocranica benigna (o pseudotumor cerebri) e, se opportuno, il trattamento con Saizen deve essere interrotto. Al momento non ci sono dati sufficienti circa la condotta clinica da tenere per i pazienti nei quali l'ipertensione endocranica si sia risolta. Nel caso venga ripreso il trattamento con l'ormone della crescita, è necessario un accurato monitoraggio dei sintomi di ipertensione endocranica.

#### Pancreatite

Sebbene rara, la pancreatite deve essere presa in considerazione in pazienti trattati con somatropina, soprattutto in bambini che sviluppano dolore addominale.

#### Scoliosi

La scoliosi è nota essere più frequente in alcuni gruppi di pazienti trattati con somatropina, per esempio quelli affetti da sindrome di Turner. In aggiunta, la crescita rapida in ogni bambino può causare la progressione della scoliosi. La somatropina non ha mostrato un aumento nell'incidenza o nella severità della scoliosi. Segni di scoliosi devono essere monitorati durante il trattamento.

#### Anticorpi

Come nel caso di tutti i prodotti contenenti somatropina, una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi alla somatropina. La capacità di legame di questi anticorpi è bassa e non vi è alcun effetto sulla velocità di crescita. Nei pazienti che non rispondono alla terapia, devono essere effettuati test per la ricerca di anticorpi alla somatropina.

#### Scivolamento dell'epifisi della testa del femore

Lo scivolamento dell'epifisi della testa del femore è spesso associato a patologie endocrine, quali deficit dell'ormone della crescita e ipotiroidismo, o a rapida crescita. Nei bambini trattati con l'ormone della crescita, lo scivolamento dell'epifisi della testa del femore può essere dovuto sia a patologie endocrine latenti sia all'aumentata velocità di crescita conseguente al trattamento. Una crescita rapida può aumentare il rischio di problemi alle articolazioni e nei periodi di rapido accrescimento prepuberale l'articolazione dell'anca è

sottoposta a notevoli sollecitazioni. Il medico ed i genitori devono tenere sotto controllo i bambini in trattamento con Saizen per rilevare la possibile comparsa di claudicazione o dolori all'anca o al ginocchio.

#### Deficit della crescita dovuto ad insufficienza renale cronica

I pazienti con deficit della crescita dovuto ad insufficienza renale cronica devono essere sottoposti a controlli periodici per evidenziare la progressione dell'osteodistrofia renale. I bambini affetti da osteodistrofia renale avanzata possono manifestare scivolamento dell'epifisi della testa del femore o necrosi non vascolarizzata della testa del femore e non è certo se tali complicanze possono essere influenzate dalla terapia con l'ormone della crescita. Un esame radiologico dell'anca deve essere effettuato prima dell'inizio della terapia.

Nei bambini con insufficienza renale cronica, il trattamento va istituito solo nei casi in cui la funzione renale si è ridotta di oltre il 50%. Per valutare l'entità del disturbo della crescita, questa deve essere monitorata per un anno prima dell'inizio del trattamento. Il trattamento conservativo dell'insufficienza renale (che prevede il controllo dell'acidosi, dell'iperparatiroidismo e dello stato nutrizionale per un anno prima dell'inizio del trattamento stesso) deve essere stabilito e mantenuto durante il periodo di trattamento. Il trattamento deve essere interrotto al momento del trapianto renale.

#### Bambini di bassa statura per età gestazionale

Nei bambini di bassa statura nati SGA, altre motivazioni mediche o trattamenti che possono spiegare i disturbi della crescita devono essere esclusi prima di iniziare il trattamento.

Per i pazienti SGA si raccomanda di misurare i livelli ematici di glucosio ed insulina a digiuno prima di iniziare il trattamento e in seguito ogni anno durante la terapia. Nei pazienti con aumentato rischio per il diabete mellito (per es. storia familiare di diabete, obesità, aumento dell'Indice di Massa Corporea (BMI), grave insulino-resistenza, *acanthosis nigricans*) deve essere eseguita la curva da carico con glucosio (OGTT). Qualora il diabete fosse manifesto, il trattamento con l'ormone della crescita non deve essere effettuato.

Per i pazienti SGA è raccomandato misurare i livelli di IGF-1 prima di cominciare il trattamento e due volte l'anno durante la terapia. Se in misurazioni ripetute i livelli di IGF-1 eccedono di due unità di deviazione standard (+2 SD) raffrontate con gli intervalli di riferimento per l'età e lo stato puberale, il rapporto IGF-1/IGFBP-3 deve essere tenuto in considerazione per l'aggiustamento della dose.

In pazienti SGA, l'esperienza nel trattamento iniziato vicino all'età di insorgenza della pubertà è limitata. Pertanto è da evitare l'inizio del trattamento vicino all'età di insorgenza della pubertà. L'esperienza con pazienti SGA affetti dalla sindrome di Silver-Russell è limitata.

Alcuni dei benefici sull'altezza ottenuti trattando con somatropina i bambini di bassa statura nati SGA, possono essere persi se il trattamento è sospeso prima del raggiungimento dell'altezza finale.

#### Ritenzione idrica

Negli adulti, durante la terapia sostitutiva con ormone della crescita, può manifestarsi ritenzione idrica.

In caso di edema persistente o di grave parestesia, il dosaggio deve essere ridotto al fine di evitare lo sviluppo della sindrome del tunnel carpale.

#### Patologie acute gravi

In tutti i pazienti che sviluppano patologie acute gravi, il possibile beneficio derivante dal trattamento con la somatropina deve essere valutato rispetto al potenziale rischio.

#### Interazioni con glucocorticoidi

L'inizio della terapia sostitutiva con ormone della crescita può smascherare un'insufficienza surrenalica secondaria in alcuni pazienti attraverso la riduzione dell'attività dell'11 $\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi di tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1), un enzima che converte il cortisone inattivo in cortisolo e può essere necessaria una terapia sostitutiva con glucocorticoidi. L'inizio della terapia con somatropina in pazienti sottoposti a terapia sostitutiva con glucocorticoidi può portare alla manifestazione di carenza di cortisolo. Può essere necessario un aggiustamento della dose di glucocorticoidi (vedere paragrafo 4.5).

### Uso con terapia orale estrogenica

Se una donna che sta assumendo somatropina inizia una terapia orale con estrogeni, può essere necessario aumentare la dose di somatropina per mantenere i livelli sierici di IGF-1 entro i limiti normali per età. Al contrario, se una donna in trattamento con somatropina interrompe la terapia orale con estrogeni, può essere necessario ridurre la dose di somatropina per evitare un eccesso di ormone della crescita e/o eventi avversi (vedere paragrafo 4.5).

### Generale

La sede di iniezione deve essere cambiata al fine di evitare la comparsa di lipoatrofia.

Negli adulti il deficit dell'ormone della crescita è una condizione che dura tutta la vita e deve essere trattato di conseguenza, comunque, i dati relativi ai pazienti di età superiore a 60 anni e quelli relativi ad un trattamento prolungato sono limitati.

### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1mmol di sodio (23mg) per cartuccia, essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce l'effetto di promozione della crescita di prodotti contenenti somatropina. Per i pazienti con deficit ACTH deve essere attentamente aggiustata la loro terapia sostitutiva con glucocorticoidi per evitare qualsiasi effetto inibitorio sull'ormone della crescita.

L'ormone della crescita riduce la conversione del cortisone in cortisolo e può smascherare un iposurrenalismo centrale precedentemente non scoperto o rendere inefficaci le basse dosi sostitutive di glucocorticoidi (vedere paragrafo 4.4).

Nelle donne in terapia sostitutiva estrogenica orale, può essere richiesta una dose più alta di ormone della crescita per raggiungere l'obiettivo terapeutico (vedere paragrafo 4.4). I dati derivanti da uno studio di interazione condotto su pazienti adulti con deficit dell'ormone della crescita suggeriscono che la somministrazione di somatropina possa aumentare la clearance di composti noti per essere metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. E' possibile soprattutto un aumento della clearance dei composti metabolizzati dal citocromo P 450 3 A4 (ad esempio steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) con conseguente abbassamento dei loro livelli plasmatici. Il significato clinico di questo fenomeno non è noto.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione durante la gravidanza. Dagli studi di riproduzione condotti sugli animali con prodotti contenenti somatropina, non ci sono evidenze dell'aumento del rischio di reazioni avverse per l'embrione o il feto (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia deve essere evitata la somministrazione di prodotti contenenti somatropina durante la gravidanza ed in donne potenzialmente fertili che non fanno uso di contraccettivi.

### Allattamento

Non sono stati condotti studi clinici con somatropina in donne che allattano al seno. Non è noto se la somatropina viene escreta nel latte materno. Si richiede pertanto cautela quando prodotti contenenti somatropina vengono somministrati a donne che allattano al seno.

### Fertilità

Studi preclinici sulla tossicità hanno mostrato che la somatropina non ha indotto effetti negativi sulla fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

I prodotti contenenti somatropina non influenzano la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Fino al 10% dei pazienti può manifestare arrossamento e prurito nella sede di iniezione.

Durante la terapia sostitutiva con ormone della crescita, negli adulti può manifestarsi ritenzione idrica. Edema, gonfiore alle articolazioni, artralgie, mialgie e parestesie possono essere manifestazioni cliniche dovute alla ritenzione di liquidi. Comunque, questi sintomi/segni sono generalmente transitori e dose-dipendenti.

I pazienti adulti con deficit di ormone della crescita e con diagnosi di deficit dell'ormone della crescita in età infantile, mostrano una frequenza minore di effetti indesiderati rispetto a quelli con esordio del deficit in età adulta.

In una piccola percentuale di pazienti possono comparire anticorpi contro la somatropina; ad oggi gli anticorpi hanno mostrato una bassa capacità di legame e non hanno determinato un rallentamento della crescita eccetto che nei pazienti con delezioni geniche. In casi molto rari, nei quali la bassa statura è dovuta a delezione del complesso genico che codifica per l'ormone della crescita, il trattamento con l'ormone della crescita può indurre la comparsa di anticorpi che rallentano la crescita.

E' stata segnalata leucemia in un piccolo numero di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina. Non vi è tuttavia evidenza di un aumento dell'incidenza di casi di leucemia in pazienti trattati con l'ormone della crescita, in assenza di fattori predisponenti.

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non Comune</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non Nota</b>
Patologie del sistema nervoso	Cefalea (isolata), sindrome del tunnel carpale (negli adulti)	Ipertensione endocranica idiopatica (ipertensione endocranica benigna), sindrome del tunnel carpale (nei bambini)		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Scivolamento dell'epifisi della testa del femore ( <i>Epifisiolisi della testa del femore</i> ) o necrosi non vascolarizzata della testa del femore	
Disturbi del Sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità localizzate e generalizzate
Patologie endocrine			Ipotiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Negli adulti: ritenzione di liquidi: edema periferico, rigidità, artralgia, mialgia, parestesia	Nei bambini: ritenzione di liquidi: edema periferico, rigidità, artralgia, mialgia, parestesia		Insulino-resistenza che può causare iperinsulinismo e, in rari casi, iperglicemia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni al sito dell'iniezione, lipoatrofia localizzata, che può essere evitata cambiando il sito di iniezione			
Patologie gastrointestinali				Pancreatite

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette:

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Superare le dosi raccomandate può causare effetti indesiderati. Il sovradosaggio può provocare ipoglicemia e, successivamente, iperglicemia. Inoltre, un sovradosaggio di somatropina è probabilmente causa di manifestazioni di ritenzione idrica.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi, codice ATC: H01AC01

Saizen contiene ormone della crescita umano ricombinante ottenuto da cellule di mammifero mediante tecniche di ingegneria genetica.

Si tratta di un peptide di 191 aminoacidi, identico all'ormone della crescita umano ipofisario sia nella sequenza che nella composizione aminoacidica, come anche mappa peptidica, punto isoelettrico, peso molecolare, struttura isomerica e bioattività.

L'ormone della crescita viene prodotto da una linea di cellule murine geneticamente modificate in seguito all'introduzione del gene per l'ormone ipofisario della crescita.

Saizen è una molecola con caratteristiche anaboliche e anticataboliche i cui effetti si esercitano non solo sulla crescita ma anche sulla composizione corporea e sul metabolismo. Essa interagisce con specifici recettori presenti su vari tipi di cellule compresi miociti, epatociti, adipociti, linfociti e cellule ematopoietiche. Alcuni suoi effetti, ma non tutti, sono mediati da un'altra classe di ormoni, noti come somatomedine (IGF-1 e IGF-2).

A seconda del dosaggio, la somministrazione di Saizen induce un aumento di IGF-1, IGFBP-3, acidi grassi non esterificati e glicerolo, una riduzione dell'azotemia, una riduzione dell'azoto urinario, e della escrezione di sodio e potassio. La durata dell'incremento dei livelli di ormone della crescita può giocare un ruolo nel determinare l'ampiezza degli effetti. E' probabile una saturazione relativa degli effetti di Saizen in seguito alla somministrazione di alte dosi. Ciò non si verifica per la glicemia e l'escrezione urinaria del peptide C, i cui valori sono significativamente elevati solo dopo la somministrazione di elevati dosaggi (20 mg).

In uno studio clinico randomizzato, dove sono stati trattati bambini di bassa statura nati SGA in età prepuberale per 3 anni con un dosaggio di 0,067 mg/kg al giorno, è risultato un guadagno medio di altezza espressa in unità di deviazione standard (SDS) pari a +1,8. I bambini che non sono stati trattati per più di tre anni, hanno perso parte dei benefici del trattamento, tuttavia è stato riscontrato un guadagno significativo dell'altezza pari a +0,7, espresso in unità di deviazione standard (SDS), al raggiungimento dell'altezza finale ( $p < 0,01$  confrontato con il basale). I pazienti che hanno ricevuto un secondo trattamento, dopo un periodo variabile di osservazione, hanno mostrato un guadagno totale in altezza che, espresso in unità di deviazione standard (SDS), è stato pari a +1,3 al raggiungimento dell'altezza finale ( $p < 0,001$  confrontato con il basale). (La media cumulata della durata del trattamento nel secondo gruppo è stata di 6,1 anni). Il guadagno dell'altezza espressa in unità di deviazione standard (SDS) ( $+1,3 \pm 1,1$ ) al raggiungimento dell'altezza finale è stato in questo gruppo significativamente diverso ( $p < 0,05$ ) rispetto al guadagno in altezza espressa in unità di deviazione standard (SDS) ( $+0,7 \pm 0,8$ ) ottenuto dal primo gruppo che ha ricevuto solamente un trattamento medio di 3 anni.

Un secondo studio clinico ha investigato due diversi schemi posologici per quattro anni. Un gruppo è stato trattato con 0,067 mg/kg al giorno per 2 anni e poi tenuto in osservazione senza trattamento per due anni. Il secondo gruppo ha ricevuto 0,067 mg/kg al giorno nel primo e nel terzo anno e non ha ricevuto trattamento nel secondo e nel quarto anno. I due regimi di trattamento hanno portato ad una dose somministrata cumulativa pari a 0,033 mg/kg al giorno, tenendo in considerazione i quattro anni totali di periodo dello studio. Entrambi i gruppi, alla fine dei 4 anni di studio, hanno mostrato un incremento nella velocità di crescita sovrapponibile ed un significativo aumento dell'altezza espressa in unità di deviazione standard (SDS) pari a +1,55 ( $p < 0,0001$ ) e +1,43 ( $p < 0,0001$ ) rispettivamente. I dati di sicurezza a lungo termine sono ancora limitati.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di Saizen è lineare almeno fino alla dose di 8 UI (2,67 mg). A dosi superiori (60 UI / 20mg) non si possono escludere andamenti non-lineari, benché privi di rilevanza clinica.

In volontari sani, dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione allo stato stazionario (steady-state) è di 7 L, la clearance metabolica totale è di circa 15 L/ora mentre la clearance renale è trascurabile ed il farmaco mostra un'emivita di eliminazione tra i 20 ed i 35 minuti.

Dopo somministrazione di una dose singola di Saizen per via sottocutanea e intramuscolare, l'emivita terminale apparente è molto più lunga, tra le 2 e le 4 ore. Ciò è dovuto ad un più limitato processo di assorbimento.

La biodisponibilità assoluta è del 70-90% con entrambe le vie di somministrazione.

Le massime concentrazioni sieriche di ormone della crescita vengono raggiunte dopo circa 4 ore ed i livelli sierici di ormone della crescita ritornano ai valori basali entro 24 ore, indicando che non c'è accumulo di ormone della crescita in seguito a somministrazioni ripetute.

Le soluzioni iniettabili di Saizen (5,83 mg/ml e 8 mg/ml) somministrate per via sottocutanea hanno dimostrato di essere bioequivalenti alla formulazione liofilizzata 8 mg.

### Insufficienza renale

È noto che la clearance della somatropina è ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, il significato clinico di quest' dato non è noto. Per i bambini in età prepubere con deficit della crescita da insufficienza renale cronica è raccomandata una posologia specifica (vedere paragrafo 4.2).

### Insufficienza epatica

È noto che la clearance della somatropina è ridotta nei pazienti con insufficienza epatica. Tuttavia, dato che Saizen non è stato completamente studiato in pazienti con insufficienza epatica, il significato clinico di questo dato non è noto.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi effettuati sugli animali, Saizen soluzione iniettabile, è risultato essere molto ben tollerato localmente quando somministrato per via sottocutanea negli animali ad una concentrazione di 8 mg/ml e ad un volume di 1 ml/sito di iniezione.

I dati non clinici che si basano su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose singola e ripetuta e genotossicità, non hanno evidenziato rischi per l'uomo. Non sono stati condotti studi formali di carcinogenicità. Ciò è giustificato, data la natura proteica del principio attivo ed i risultati negativi dei test di genotossicità. Gli effetti potenziali della somatropina sulla crescita di tumori pre-esistenti sono stati valutati attraverso esperimenti *in vitro* e *in vivo*, includendo ratti trattati a dosaggi di 15mg/kg al giorno (120 volte superiore alla dose abituale massima giornaliera negli adulti e 60 volte superiore a quella nei bambini) che hanno dimostrato che non è da attendersi che l'ormone della crescita umano ricombinante causi o stimoli tumori nei pazienti. Gli studi di tossicità della riproduzione, effettuati in ratti e conigli a dosaggi fino a 3,3 mg/kg al giorno (25 volte superiore alla dose abituale massima giornaliera negli adulti e 14 volte superiore a quella nei bambini) non hanno indicato effetti avversi sullo sviluppo embrio-fetale né sullo sviluppo o sulla fertilità della generazione F1. La fertilità dei ratti adulti maschi e femmine non è stata compromessa.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

- Saccarosio
- Polossamero 188
- Fenolo

- Acido citrico (per l'aggiustamento del pH)
- Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)
- Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

A causa della mancanza di studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni

La stabilità chimico, fisica e microbiologica del prodotto in uso è dimostrata per un totale di 28 giorni tra 2°C e 8°C e, all'interno di quell'intervallo di tempo, il prodotto può essere conservato ad una temperatura pari o inferiore a 25°C per un massimo di 7 giorni.

Condizioni e tempi di conservazione diversi sono sotto la responsabilità del paziente.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare la cartuccia inutilizzata di Saizen in frigorifero (2°C -8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la prima iniezione, la cartuccia di Saizen, l'autoiniettore easypod contenente la cartuccia di Saizen o l'iniettore a penna aluetta deve essere conservata in frigorifero (2°C-8°C) per un massimo di 28 giorni e, all'interno di quell'intervallo di tempo, può essere conservata fuori dal frigorifero ad una temperatura pari o inferiore a 25°C per un massimo di 7 giorni (vedere paragrafo 6.3). Se conservata fuori dal frigorifero per un massimo di 7 giorni, la cartuccia di Saizen deve essere rimessa in frigorifero ed utilizzata entro 28 giorni dalla prima iniezione.

Quando si utilizza l'autoiniettore easypod o l'iniettore a penna aluetta, la cartuccia viene lasciata nel dispositivo.

## 6.5 Natura e contenuto della confezione

Cartuccia preriempita di vetro trasparente di tipo I, con un tappo stantuffo di gomma bromobutilica e una capsula di chiusura ghierata in alluminio e gomma bromobutilica. La cartuccia di vetro contenente 12 mg di somatropina è contrassegnata da un'etichetta di colore rosso. La cartuccia di vetro contenente 20 mg di somatropina è contrassegnata da un'etichetta di colore giallo.

Saizen 8mg/ml soluzione iniettabile in cartuccia è disponibile nelle seguenti confezioni:

- Confezione con 1 cartuccia, ognuna contenente 1,50 ml di soluzione (12 mg di somatropina).
- Confezione con 5 cartucce, ognuna contenente 1,50 ml di soluzione (12 mg di somatropina).
- Confezione con 1 cartuccia, ognuna contenente 2,50 ml di soluzione (20 mg di somatropina).
- Confezione con 5 cartucce, ognuna contenente 2,50 ml di soluzione (20 mg di somatropina).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La cartuccia contenente la soluzione di Saizen 8 mg/ml deve essere utilizzata esclusivamente con l'autoiniettore easypod o con gli iniettori a penna aluetta.

Gli iniettori a penna aluetta e le cartucce di Saizen sono disponibili in diverse confezioni. Ciascun iniettore a penna aluetta ha un colore identificativo e deve essere usato solo con il corrispondente colore della cartuccia di Saizen per avere un corretto dosaggio. L'iniettore a penna aluetta 12 (rossa) deve essere usato con la cartuccia

(rossa) contenente 12 mg di somatropina. L'iniettore a penna aluetta 20 (gialla) deve essere usato con la cartuccia (gialla) contenente 20 mg di somatropina.

Per la conservazione degli iniettori, contenenti la cartuccia, vedere il paragrafo 6.4.

La soluzione da iniettare deve essere da limpida a leggermente opalescente, senza particelle e senza evidenti segni di deterioramento. Se la soluzione contiene particelle non deve essere somministrata.

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni locali in materia.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Serono S.p.A., Via Casilina 125 - Roma

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“8 mg/ml soluzione iniettabile” 1 cartuccia vetro da 12 mg/1,50 ml soluzione - AIC n° 026863163

“8 mg/ml soluzione iniettabile” 5 cartucce vetro da 12 mg/1,50 ml soluzione - AIC n° 026863175

“8 mg/ml soluzione iniettabile” 1 cartuccia vetro da 20 mg/2,50 ml soluzione - AIC n° 026863187

“8 mg/ml soluzione iniettabile” 5 cartucce vetro da 20 mg/2,50 ml soluzione - AIC n° 026863199

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 Aprile 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 29 Ottobre 2015

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco