



# saizen® 8mg click.easy

## Somatropina 8mg Polvo y Disolvente para Solución Inyectable

### COMPOSICIÓN:

Cada vial de Saizen 8 mg click.easy contiene 8 mg de somatropina\* (hormona de crecimiento humana recombinante).

\* producida por tecnología del ADN recombinante en células de mamífero.

Reconstituido con el contenido de solvente bacteriostático del cartucho da una concentración de 5,83 mg/mL

Excipientes polvo: sacarosa, ácido fosfórico (para ajuste de pH), hidróxido de sodio (para ajuste de pH).

Excipientes solvente: Metacresol (como conservante 0,3% p/v) de solución en agua para inyección.

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Saizen 8 mg click.easy está indicado en el tratamiento de:

Niños y adolescentes:

- Retraso de crecimiento en niños debido a una disminución o ausencia de secreción de hormona de crecimiento endógena.
- Retraso de crecimiento en niñas con disgenesia gonadal (Síndrome de Turner), confirmado por análisis cromosómico.
- Retraso de crecimiento en niños prepuberales debido a insuficiencia renal crónica (IRC).
- Trastorno del crecimiento (talla actual  $<-2,5$  desviaciones estándar (DE) y talla parental ajustada  $<-1$  DE) en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) con un peso y/o longitud en el momento de su nacimiento por debajo de  $-2$  DE, que no hayan mostrado una recuperación en el crecimiento (velocidad de crecimiento  $< 0$  DE durante el último año) a los 4 años de edad o posteriormente.

Adultos:

- Tratamiento sustitutivo en adultos con déficit severo de hormona de crecimiento, diagnosticado mediante una única prueba dinámica para valorar el déficit de hormona de crecimiento. Los pacientes también deben cumplir los siguientes criterios:
  - Comienzo en la infancia:  
Los pacientes que fueron diagnosticados de déficit de hormona de crecimiento durante la infancia deben ser reevaluados y debe confirmarse su déficit de hormona de crecimiento antes de iniciar el tratamiento sustitutivo con Saizen 8 mg click.easy.
  - Comienzo en la edad adulta:  
Los pacientes deben tener un déficit de hormona de crecimiento como consecuencia de una enfermedad hipotalámica o hipofisaria y estar diagnosticados de al menos otro déficit hormonal (excepto prolactina) para el que se haya instaurado un tratamiento sustitutivo adecuado, antes de iniciar el tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Saizen 8 mg click.easy está indicado para el uso de múltiples dosis.

La dosis de Saizen 8 mg click.easy debe individualizarse para cada paciente, en función del área de superficie corporal o del peso corporal

### Posología

Se recomienda que Saizen 8 mg click.easy se administre a la hora de acostarse de acuerdo con la siguiente posología:

Niños y adolescentes:

- Retraso de crecimiento debido a una secreción inadecuada de hormona de crecimiento endógena: 0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> del área de superficie corporal por día ó 0,025-0,035 mg/kg de peso corporal por día, mediante administración subcutánea.
- Retraso de crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner): 1,4 mg/m<sup>2</sup> del área de superficie corporal por día ó 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal por día, por vía subcutánea. El tratamiento concomitante con esteroides anabolizantes no androgénicos en pacientes con Síndrome de Turner puede potenciar la respuesta de crecimiento.
- Retraso de crecimiento en niños prepuberales debido a insuficiencia renal crónica (IRC): 1,4 mg/m<sup>2</sup> del área de superficie corporal por día, lo que equivale aproximadamente a 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal por día, mediante administración subcutánea.
- Retraso de crecimiento en niños nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG): La dosis diaria recomendada es de 0,035 mg/kg peso corporal (ó 1 mg/m<sup>2</sup>/día, igual a 0,1 UI kg/día ó 3 UI m<sup>2</sup>/día) por día, por vía subcutánea.

El tratamiento debe interrumpirse cuando el paciente haya alcanzado una talla adulta satisfactoria o cuando las epífisis se hayan cerrado.

Para el trastorno del crecimiento en niños PEG con talla baja, normalmente se recomienda continuar el tratamiento hasta alcanzar la talla adulta . El tratamiento deberá interrumpirse después del primer año si la velocidad de crecimiento está por debajo de +1 DE. El tratamiento deberá interrumpirse cuando se alcance la talla adulta (definida como una velocidad de crecimiento <2 cm/año) y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es de >14 años (niñas) ó >16 años (niños), lo que corresponde al cierre de la placa de crecimiento epifisaria.

Adultos:

- Déficit de hormona de crecimiento en adultos  
Al inicio del tratamiento con somatropina, se recomiendan dosis bajas de 0,15-0,3 mg, administradas mediante una inyección subcutánea diaria. La dosis debería ajustarse gradualmente, en función de los valores del factor de crecimiento de tipo insulínico 1 (IGF-1). La dosis final de hormona de crecimiento recomendada raramente excede de 1,0 mg/día. En general, debería administrarse la dosis mínima eficaz.

Las mujeres pueden requerir dosis más altas que los hombres, mientras que los hombres muestran una mayor sensibilidad de IGF-1 a lo largo del tiempo. Esto significa que hay un riesgo que las mujeres, especialmente las que reciben terapia de estrógeno oral reciben un tratamiento insuficiente mientras que los hombres reciben un tratamiento excesivo.

En pacientes ancianos o con sobrepeso, pueden requerirse dosis menores.

### Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Los datos actualmente disponibles se describen en la sección Propiedades Farmacocinéticas, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

#### Método de administración

Para la administración de la solución inyectable reconstituida de Saizen 8mg click.easy, deben seguirse las instrucciones que figuran en el prospecto y en el manual de instrucciones suministrado con el dispositivo seleccionado.

Los usuarios para los que está prevista la utilización del dispositivo para su aplicación son principalmente niños a partir de 7 años de edad hasta adultos. Los niños siempre deben utilizar el dispositivo bajo la supervisión de un adulto.

El polvo para solución inyectable debe reconstituirse con el solvente bacteriostático adjunto (0,3% (p/v) de solución de metacresol en agua para inyección) para uso parenteral, usando el dispositivo de reconstitución click.easy. Para obtener instrucciones para la preparación véase precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

La somatropina no debe usarse para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerradas.

No se empleará somatropina si se observa cualquier signo de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deberán estar inactivos y el tratamiento oncológico deberá haberse completado antes de iniciar la terapia con la hormona del crecimiento. Deberá interrumpirse el tratamiento si se observan signos de actividad tumoral.

Somatropina no debe usarse en caso de retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa.

Los pacientes con enfermedades críticas agudas, que presentan complicaciones tras cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismos, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deberían ser tratados con somatropina.

En niños con patología renal crónica, el tratamiento con somatropina debe ser suspendido en el momento del trasplante renal.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

El tratamiento debería realizarse bajo la supervisión regular de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con déficit de hormona de crecimiento.

No deberá superarse la dosis máxima diaria recomendada (véase Posología y forma de administración).

#### Neoplasma

Los pacientes con una neoplasia intra- o extracraneal en remisión, que estén recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento, deberían ser examinados cuidadosamente y a intervalos regulares por su médico.

Los pacientes con déficit de hormona de crecimiento secundario a un tumor intracraneal deben ser examinados con frecuencia para determinar la posible progresión o recidiva de la enfermedad subyacente.

En los sobrevivientes de cáncer en su niñez, un riesgo creciente de un segundo neoplasma ha sido reportado en pacientes tratados con somatropina después del primer neoplasma. Los tumores intracraneales, en particular

los meningiomas, en pacientes tratados con radiación a la cabeza para su primer neoplasma, fueron los más comunes de esos segundos neoplasmas.

#### Síndrome de Prader-Willi

Saizen 8 mg click.easy no está indicada para el tratamiento de larga duración en pacientes pediátricos con retraso en el crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a menos que también tengan un diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han comunicado casos de apnea del sueño y muerte súbita después de iniciar un tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historia de obstrucción de las vías respiratorias altas o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

#### Leucemia

Se han descrito algunos casos de leucemia en un pequeño número de pacientes con déficit de hormona de crecimiento, algunos de los cuales han sido tratados con somatropina. Sin embargo, no existe evidencia de que la incidencia de leucemia esté incrementada en pacientes tratados con hormona de crecimiento sin factores de predisposición.

#### Sensibilidad a la Insulina

Debido a que la somatropina podría reducir la sensibilidad a la insulina, los pacientes deberían ser monitorizados para evidenciar la intolerancia a la glucosa. En los pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina podría requerir un ajuste después de que se inicie el tratamiento con somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento con somatropina.

#### Retinopatía

El antecedente de una retinopatía estable no debe conllevar a la interrupción del tratamiento sustitutivo con somatropina.

#### Función tiroidea

La hormona de crecimiento incrementa la conversión extratiroidea de T4 a T3 y podría, por ello, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Como consecuencia, se debería monitorizar la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con hipopituitarismo, la terapia de sustitución estándar debe ser estrechamente monitorizada cuando se administra somatropina.

#### Hipertensión intracraneal benigna

En caso de cefalea intensa o recurrente, problemas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar examen del fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila, deberá considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna (o pseudotumor cerebra) y suspender si es necesario el tratamiento con Saizen 8 mg click.easy. Actualmente, no existe un criterio establecido sobre la actitud clínica que debe adoptarse en los pacientes cuya hipertensión intracraneal se ha resuelto. Si se reinstaura el tratamiento con hormona de crecimiento, es necesario vigilar cuidadosamente la aparición de síntomas de hipertensión intracerebral.

#### Pancreatitis

A pesar de que sea raro, pancreatitis debería ser considerado en pacientes tratados con somatropina, especialmente niños quienes desarrollaron dolor abdominal.

#### Escoliosis

Se sabe que la escoliosis es más frecuente en algunos de los grupos de pacientes tratados con somatropina por ejemplo el Síndrome de Turner. Además, el rápido crecimiento en cualquier niño puede causar la progresión

de la escoliosis. No se ha demostrado que la somatropina aumente la incidencia o la gravedad de la escoliosis. Los signos de escoliosis deben monitorizarse durante el tratamiento.

#### Anticuerpos

Al igual que todos los productos que contienen somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar anticuerpos contra la somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no tiene efecto en la tasa de crecimiento. El análisis de anticuerpos contra la somatropina debería realizarse en aquellos pacientes que fracasen en la respuesta al tratamiento.

#### Desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur

El desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur se asocia a menudo a ciertos trastornos endocrinos, tales como déficit de hormona de crecimiento e hipotiroidismo, así como a los brotes de crecimiento. En los niños tratados con hormona de crecimiento, el desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur podría deberse a los trastornos endocrinos subyacentes o al aumento de la velocidad de crecimiento causado por el tratamiento. Los brotes de crecimiento podrían aumentar el riesgo de problemas relacionados con las articulaciones, ya que la articulación de la cadera se encuentra sometida a una gran tensión durante el estirón puberal. Los médicos y los padres deberían estar muy atentos ante la aparición de una cojera o quejas de dolor de cadera o de rodilla en los niños tratados con Saizen 8 mg click.easy.

#### Insuficiencia de crecimiento debido a insuficiencia renal crónica

Los pacientes con retraso de crecimiento debido a insuficiencia renal crónica deberían examinarse periódicamente para determinar el posible progreso de la osteodistrofia renal. En niños con osteodistrofia renal avanzada puede observarse desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur o necrosis avascular de la misma y no está claro si estos problemas se ven afectados por el tratamiento con hormona de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento debería realizarse una radiografía de la cadera.

En los niños con insuficiencia renal crónica, la función renal debería haber disminuido por debajo de un 50% del valor normal antes de instaurar el tratamiento. Para verificar el trastorno del crecimiento, debería valorarse el crecimiento durante un año antes de iniciar el tratamiento. Debería haberse instaurado un tratamiento conservador para la insuficiencia renal (incluyendo control de la acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional durante un año antes del tratamiento) y debería mantenerse durante el tratamiento. En el momento de un trasplante renal debería interrumpirse el tratamiento.

#### Niños de talla baja nacidos pequeños para la edad gestacional

En niños con talla baja nacidos pequeños para la edad gestacional, antes de comenzar el tratamiento se deben descartar otras causas médicas o tratamientos que puedan explicar la alteración del crecimiento.

En pacientes PEG se recomienda determinar la insulina y la glucosa en sangre, en ayunas, antes de comenzar el tratamiento y posteriormente una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de sufrir diabetes mellitus (por ej. historia familiar de diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, resistencia grave a la insulina, *acantosis nigricans*) se debería realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). Si la diabetes es manifiesta, no se debería administrar hormona de crecimiento.

En pacientes PEG se recomienda medir los niveles de IGF-I antes de comenzar el tratamiento y posteriormente hacerlo dos veces al año. Si en determinaciones repetidas, los niveles de IGF-I exceden en +2 DE de los valores de referencia para la edad y el estadio puberal, se puede tener en cuenta la relación IGF-I/IGFBP-3 para considerar un ajuste de la dosis.

La experiencia en pacientes PEG que comienzan el tratamiento cerca del inicio de la pubertad, es limitada. Por lo tanto, no se recomienda empezar el tratamiento cerca del inicio de la pubertad. La experiencia en pacientes PEG con síndrome de Silver-Russell es limitada.

Parte del aumento de talla obtenido al tratar a los niños con talla baja nacidos PEG con somatropina podría perderse si se suspende el tratamiento antes de alcanzar la talla final.

#### Retención de líquidos

Durante la terapia de reemplazo de hormonas de crecimiento en adultos se espera una retención de líquidos.

En caso de edema persistente o parestesia severa, se debería disminuir la dosis para evitar el desarrollo del síndrome de túnel carpiano.

#### Enfermedad crítica aguda

En todos los pacientes que desarrollan una enfermedad crítica aguda, se debe sopesar el posible beneficio del tratamiento con somatropina contra el riesgo potencial involucrado.

#### Interacción con glucocorticoides

El inicio del reemplazo de la hormona del crecimiento puede desenmascarar insuficiencia suprarrenal secundaria en algunos pacientes al reducir la actividad de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1), una enzima que convierte la cortisona inactiva en cortisol y el reemplazo del glucocorticoide puede ser requerido. El inicio de somatropina en pacientes que reciben tratamiento de reemplazo con glucocorticoides puede llevar a la manifestación de deficiencia de cortisol. Puede requerirse un ajuste de la dosis de glucocorticoides (véase Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### Uso con terapia de estrógeno oral

Si una mujer que toma somatropina comienza la terapia oral de estrógeno, la dosis de somatropina puede ser necesaria para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango apropiado para su edad normal. A la inversa, si una mujer que toma somatropina interrumpe la terapia oral con estrógenos, la dosis de somatropina debe reducirse para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o los efectos secundarios (véase Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### General

Debe alternarse el lugar de inyección para evitar la lipoatrofia.

El déficit de hormona de crecimiento en el adulto es una condición de por vida y debería tratarse en consecuencia; no obstante, la experiencia en pacientes de más de 60 años y la experiencia con un tratamiento prolongado es limitada.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos que 1mmol de sodio (23mg) por solución reconstituida, es decir esencialmente "libre de sodio".

### **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los productos que contienen somatropina. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben tener su terapia de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre la hormona del crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona en cortisol y puede desenmascarar el hipoadrenalismo central no descubierto previamente o hacer que las dosis bajas de reemplazo de glucocorticoides sean ineficaces (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En las mujeres que reciben reemplazo de estrógeno por vía oral, se puede requerir una dosis más alta de hormona de crecimiento para lograr el objetivo del tratamiento (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona del crecimiento sugieren que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de los compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivos y ciclosporina) puede aumentarse especialmente dando como resultado niveles plasmáticos más bajos de estos compuestos. El significado clínico de esto es desconocido.

## **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

### Embarazo

No hay datos clínicos sobre embarazos expuestos disponibles. A partir de los estudios reproductivos realizados en animales con productos que contienen somatropina, no hay evidencia de un mayor riesgo de reacciones adversas para el embrión o el feto (ver sección Datos preclínicos de seguridad). Sin embargo, los productos que contienen somatropina no se recomiendan durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no usan anticonceptivos.

### Lactancia

No se han realizado estudios clínicos con somatropina en mujeres en periodo de lactancia. No se sabe si la somatropina se excreta en la leche humana. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administre somatropina a mujeres en periodo de lactancia.

### Fertilidad

Los estudios de toxicidad no clínica mostraron que la hormona de crecimiento humana recombinante no induce efectos adversos sobre la fertilidad masculina y femenina (ver sección Datos preclínicos de seguridad).

## **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

Saizen 8 mg click.easy no tiene influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Hasta un 10% de los pacientes pueden presentar enrojecimiento y picor en el lugar de inyección.

Se espera que se produzca retención de líquidos durante el tratamiento de reemplazo con hormona de crecimiento en adultos. Edemas, inflamación articular, artralgias, mialgias y parestesias podrían ser manifestaciones clínicas de la retención de líquidos. Sin embargo, estos síntomas/signos suelen ser transitorios y dependientes de la dosis.

Los pacientes adultos con déficit de hormona de crecimiento, tras el diagnóstico de la deficiencia de la hormona de crecimiento en la infancia, comunicaron efectos adversos con menor frecuencia que aquellos cuyo déficit de hormona de crecimiento se inició en la edad adulta.

En un pequeño porcentaje de pacientes pueden formarse anticuerpos a la somatropina; hasta la fecha los anticuerpos han tenido baja capacidad de unión y no se han asociado a una atenuación del crecimiento, excepto en pacientes con deleciones génicas. En casos muy raros, en que la talla baja se debe a una deleción del complejo génico de la hormona de crecimiento, el tratamiento con hormona de crecimiento puede inducir la formación de anticuerpos que atenúan el crecimiento.

La leucemia ha sido reportada en un pequeño número de pacientes con déficit en la hormona de crecimiento, algunos de los cuales han sido tratados con somatropina. Sin embargo, no hay evidencia de que la incidencia de leucemia se incrementa en los receptores de la hormona del crecimiento sin factores predisponentes.

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada a continuación: muy común ( $\geq 1 / 10$ ), común ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1 / 1,000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1 / 10,000$  a  $< 1 / 1,000$ ), muy raro ( $< 1 / 10,000$ ), frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Muy raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza (aislado), Síndrome del túnel carpiano (en adultos)	Hipertensión intracraneal idiopática (hipertensión intracraneal benigna) Síndrome del túnel carpiano (en niños)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur ( <i>Epifisiolisis capitis femoris</i> ), o necrosis avascular de la cabeza del fémur.	
Trastornos del sistema inmunitario				Reacciones de hipersensibilidad localizadas y generalizadas
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	En adultos: Retención de líquidos: edemas periféricos, rigidez, artralgias, mialgias, parestesias.	En niños: Retención de líquidos: edemas periféricos, rigidez, artralgias, mialgias, parestesias.		Resistencia a la insulina, que puede dar lugar a hiperinsulinismo y, en casos raros, a hiperglicemia.
Sistema reproductivo y trastornos mamarios		Ginecomastia		

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección: Lipoatrofia localizada, que puede evitarse alternando el lugar de inyección			
Desórdenes gastrointestinales				Pancreatitis

***Si observa alguna Reacción adversa, informe a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no listado en esta ficha técnica.***

Notificación de sospechas de reacciones adversas

*Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a su autoridad sanitaria o al siguiente email: [farmacovigilancia-peru@merckgroup.com](mailto:farmacovigilancia-peru@merckgroup.com).*

**SOBREDOSIS**

La administración de dosis superiores a las recomendadas puede provocar efectos secundarios. La sobredosis puede dar lugar a hipoglucemia y posteriormente a hiperglucemia. Además, es probable que la sobredosis de somatropina cause manifestaciones de retención de líquidos.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y análogos, Código ATC: H01AC01.

Saizen 8 mg click.easy contiene hormona de crecimiento humana recombinante, producida por células de mamífero sometidas a ingeniería genética.

Es un péptido de 191 aminoácidos, idéntico a la hormona de crecimiento hipofisaria humana en cuanto a la secuencia y composición de aminoácidos, así como en lo que se refiere al mapeo peptídico, punto isoeléctrico, peso molecular, estructura isomérica y bioactividad.

La hormona de crecimiento se sintetiza en una línea celular murina transformada, que se ha modificado por adición del gen de la hormona de crecimiento hipofisaria.

Saizen 8 mg click.easy es un agente anabólico y anti-catabólico, que ejerce efectos no sólo sobre el crecimiento, sino también sobre la composición corporal y el metabolismo. Actúa a través de su interacción con receptores específicos situados en diversos tipos celulares, tales como los miocitos, hepatocitos, adipocitos, linfocitos y células hematopoyéticas. Algunos de sus efectos, aunque no todos, son mediados por otra clase de hormonas conocidas como somatomedinas (IGF-1 e IGF-2).

Dependiendo de la dosis, la administración de Saizen 8 mg click.easy provoca un aumento de IGF-1, IGFBP-3, ácidos grasos no esterificados y glicerol, un descenso de la urea en sangre y una disminución de la excreción urinaria de nitrógeno, sodio y potasio. La duración del incremento de los niveles de la hormona de crecimiento puede jugar un papel para determinar la magnitud de los efectos. Es probable que a dosis elevadas se produzca una relativa saturación de los efectos de Saizen 8 mg click.easy. Éste no es el caso para la glicemia y la excreción urinaria de péptido-C, que aumentan significativamente tras la administración de dosis altas (20 mg).

En un ensayo clínico aleatorizado, el tratamiento durante 3 años en niños prepuberales de talla baja nacidos Pequeños para la edad gestacional (PEG), con una dosis de 0,067 mg/kg/día, dio lugar a un aumento medio de talla de +1,8 Desviaciones estándares (SDS). En aquellos niños que no recibieron más de 3 años de tratamiento, se perdió parte del beneficio del tratamiento, pero los pacientes mantuvieron un aumento de talla significativo de +0,7 SDS al alcanzar la talla final ( $p < 0,01$  respecto a la situación basal). Los pacientes que recibieron un segundo ciclo de tratamiento tras un período de observación variable, experimentaron un aumento de talla total de +1,3 SDS ( $p = 0,001$  respecto a la situación basal) al alcanzar la talla final. (La duración media acumulada del tratamiento en el último grupo fue de 6,1 años). El aumento de talla en  $(+1,3 \pm 1,1)$  SDS al alcanzar la talla final en este grupo fue significativamente ( $p < 0,05$ ) distinto de la obtenida en el primer grupo de talla en  $(+0,7 \pm 0,8)$  SDS que sólo se trató, como media durante 3,0 años.

Un segundo ensayo clínico investigó dos pautas posológicas distintas durante cuatro años. Un grupo se trató con 0,067 mg/kg/día durante 2 años y luego se sometió a un período de observación sin tratamiento durante 2 años. El segundo grupo recibió 0,067 mg/kg/día en el primer y tercer año, permaneciendo sin tratamiento en el segundo y cuarto año. Con ambas pautas de tratamiento, la dosis acumulada administrada fue de 0,033 mg/kg/día durante los cuatro años que duró el estudio. Ambos grupos mostraron una aceleración del crecimiento comparable y una mejora significativa de +1,55 ( $p < 0,0001$ ) y + 1,43 ( $p < 0,0001$ ) SDS de la talla, respectivamente, al final de los cuatro años de duración del estudio. Los datos de seguridad a largo plazo son todavía limitados.

### **Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de Saizen 8 mg click.easy es lineal, al menos a dosis de hasta 8 UI (2,67 mg). A dosis superiores (60 UI/20 mg), no puede descartarse un cierto grado de ausencia de linealidad, pero sin relevancia clínica.

Tras la administración intravenosa en voluntarios sanos, el volumen de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 7 L, el aclaramiento metabólico total es de unos 15 L/h, mientras que el aclaramiento renal es irrelevante y el fármaco muestra una semivida de eliminación de 20 a 35 minutos.

Tras la administración subcutánea e intramuscular de Saizen 8 mg click.easy a dosis única, la semivida de eliminación aparente es mucho más larga, de unas 2 a 4 horas. Ello se debe a una velocidad limitada del proceso de absorción.

Las concentraciones séricas máximas de hormona de crecimiento se alcanzan, aproximadamente, tras unas 4 horas y los niveles séricos de la hormona de crecimiento vuelven a los valores basales dentro de las primeras 24 horas, lo que indica que no se producirá acumulación de la hormona de crecimiento tras la administración repetida.

La biodisponibilidad absoluta por ambas vías es del 70-90%.

#### Insuficiencia renal

Se sabe que la depuración de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, el significado clínico de este hallazgo es desconocido.

Para niños prepúberes con insuficiencia de crecimiento debido a insuficiencia renal crónica, se recomienda una posología específica (ver sección Posología y Método Administración).

#### Deterioro hepático

Se sabe que la depuración de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como Saizen 8mg click easy no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

La tolerancia local de soluciones de Saizen 8 mg click.easy que contiene 0,3% de metacresol cuando se inyectan en animales se considera bueno y se encontró adecuado para la administración subcutánea o intramuscular.

Los datos no-clínicos no revelan riesgos especiales para el ser humano en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por administración de dosis repetidas y genotoxicidad. No se han realizado bioensayos carcinogénicos formales. Esto se justifica debido a la naturaleza proteica del principio activo y al resultado negativo de los test de genotoxicidad. Los efectos potenciales de la hormona de crecimiento recombinante en el crecimiento de tumores preexistentes se han evaluado mediante experimentos in vitro e in vivo, incluyendo ratas tratadas a dosis de 15 mg/kg al día (120 veces más alta que la dosis diaria máxima habitual para adultos y 60 veces más alta a la de los niños) que han demostrado que no se espera que la hormona de crecimiento recombinante cause o estimule tumores en pacientes. Los estudios de toxicología reproductiva realizados en ratas y conejos a dosis de hasta 3,3 mg / kg / día (más de 25 veces la dosis clínica diaria máxima habitual en adultos y 14 veces en niños) no indicaron efectos adversos sobre el desarrollo embrionario ni sobre el desarrollo de generación F1 o fertilidad. La fertilidad de ratas machos y hembras adultas no se vio afectada.

#### **INCOMPATIBILIDADES**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

#### **PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No almacenar por encima de 30° C. No congelar. Conservar en el envase original.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, véase vida útil.

Cuando contenga un cartucho de Saizen 8mg click.easy reconstituido, el dispositivo debe almacenarse en un refrigerador (2°C - 8°C). Cuando utilice el dispositivo, solo el cartucho de Saizen reconstituido debe almacenarse en el refrigerador (2 °C - 8 °C).

**Saizen 8 mg click.easy debe conservarse fuera de la vista y alcance de los niños.**

***No utilizar Saizen 8mg click.easy, polvo y disolvente para solución inyectable más allá de la fecha de expiración indicada en la caja y etiqueta del producto.***

## **VIDA UTIL**

3 años

Saizen 8 click.easy no debe usarse después de la fecha de vencimiento (EXP en el empaque).

Luego de la reconstitución, el producto debe ser conservado por un máximo de 28 días en un refrigerador (2°C – 8°C)

## **NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro conteniendo polvo liofilizado + 1 cartucho de vidrio tipo I incoloro conteniendo 2.5 mL de solvente pre- ensamblado en un dispositivo de reconstitución (CLICK EASY) de solución inyectable dentro de una cuna de PET-G incoloro.

## **PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES**

El cartucho que contiene la solución reconstituida de Saizen 8 mg click.easy sólo debe utilizarse con el dispositivo autorizado.

Para almacenamiento de los autoinyectores que contienen el cartucho ver sección Precauciones Especiales de conservación.

La solución reconstituida para inyección debe ser limpiada, sin partículas. Si la solución contiene partículas no debe ser inyectada.

La eliminación del medicamento no utilizado o materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

### *Instrucciones para la manipulación*

Para la administración, los usuarios deben seguir las instrucciones dadas en el manual de instrucciones suministrado con cada dispositivo.

**Fabricado por:** Merck Serono SpA. – Italia

**Acondicionado por:** Ares Trading Uruguay S.A. (A.T.U.S.A.) - Uruguay

**Importado y distribuido por Perú:** Merck Peruana S.A.

Versión Agosto 2021