

## Saizen®

**6 mg (5.83 mg/mL)**

**12 mg (8 mg/mL)**

**20 mg (8 mg/mL)**

### Solución Inyectable Somatropina

#### Composición

Para Saizen 6mg, cada 1mL contiene:

Principio activo: Somatropina (origen ADNr) .....5.83 mg

Cantidad de principio activo por unidad de venta: Cartucho con 6 mg en 1.03 mL de volumen

Para Saizen 12mg y 20mg, cada 1mL contiene:

Principio activo: Somatropina (origen ADNr) .....8 mg

Cantidad de principio activo por unidad de venta: Cartucho con 12 mg en 1.5 mL de volumen

Cantidad de principio activo por unidad de venta: Cartucho con 20 mg en 2.5 mL de volumen

Excipientes: sacarosa, poloxámero 188, ácido cítrico fenol, buffer citrato y agua para inyección.

#### Indicaciones/Usos

*En niños*, Saizen está indicado para el tratamiento de los siguientes trastornos del crecimiento:

- *Enanismo debido a la secreción inadecuada establecida de la hormona de crecimiento endógena*
- Los signos clínicos de este déficit consisten en una tasa de crecimiento significativamente reducida, un retraso de la maduración ósea y un incremento mínimo en los niveles de hormonas de crecimiento o la falta de ella después de una hipoglucemia inducida, por ejemplo, mediante clonidina o insulina.
- *Enanismo en pacientes con disgenesia gonadal confirmada mediante análisis cromosómico (síndrome de Turner)*
- *Retraso en el crecimiento, debido a la insuficiencia renal crónica en niños pre-púberes*
- *Enanismo en los niños luego de un retraso en el crecimiento intrauterino (SGA = Pequeño para la edad gestacional, nacido pequeño para la edad gestacional)*
- Enanismo en niños (DS del tamaño actual < -2.5 y DS de la altura objetivo de los padres < -1) después de un retraso en el crecimiento intrauterino (SGA o Pequeño para la Edad Gestacional) en niños, cuyo peso y/o tamaño al nacer para la edad gestacional presenta una DS < -2.0 y que no se recupera del retraso del crecimiento a la edad de 4 años o más (velocidad de crecimiento <0 DS durante el último año).

*En los adultos*, Saizen está indicado para el tratamiento de:

- *Marcada carencia de la hormona del crecimiento que comenzó en la infancia o en la edad adulta*

El déficit debe ser diagnosticado mediante dos pruebas dinámicas de las cuales una debe ser preferentemente la prueba de GHRH + arginina. Si se demuestra la falla de otro eje, de forma adicional, diferente al de la pituitaria es suficiente una sola prueba. Las pruebas deben realizarse bajo la sustitución adecuada de otras deficiencias hormonales. En los pacientes cuyo déficit de la hormona del crecimiento ha aparecido en la edad adulta, este déficit debe ser una secuela de una condición del eje hipotálamo-hipofisiario y al menos otra deficiencia hormonal (excepto para la prolactina) debe ser tratada de forma apropiada antes de iniciar la terapia de reemplazo con Saizen.

Los pacientes en los que la deficiencia de la hormona de crecimiento fue diagnosticada en la infancia deben ser examinados de nuevo y dicha deficiencia de la hormona de crecimiento debe ser confirmada antes de iniciar el tratamiento con Saizen.

### **Posología / Modo de Empleo**

El tratamiento con somatropina debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

La dosis de Saizen debe ser individualizada para cada paciente en función de la superficie corporal o el peso corporal.

Para asegurar la trazabilidad de los medicamentos producidos por biotecnología, se recomienda documentar el nombre de la marca y el número de lote con cada tratamiento.

Saizen se inyecta por vía subcutánea y se administra preferentemente en la tarde de acuerdo con el siguiente calendario:

*Enanismo debido a la secreción inadecuada de la hormona del crecimiento*  
0.7 a 1.0 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal o 0.025 a 0.035 mg/kg de peso corporal por día.

*Enanismo debido al síndrome de Turner*  
1.4 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal o de 0.045 a 0.050 mg/kg de peso corporal por día.  
La administración concomitante de esteroides no androgénicos aumenta la velocidad de crecimiento en pacientes con síndrome de Turner.

*Enanismo debido a la insuficiencia renal crónica*  
1.4 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal o 0.045 a 0.050 mg/kg de peso corporal por día.  
Los niños con enfermedad renal crónica deben comenzar el tratamiento lo antes posible después de que se les diagnostique retraso del crecimiento.

*Enanismo en los niños después de un retraso en el crecimiento intrauterino (SGA = Pequeño para la edad gestacional, nacido pequeño para la edad gestacional)*  
1 a 2 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal o de 0.035 a 0.067 mg/kg de peso corporal por día.

### *Duración del Uso en Niños*

La duración del tratamiento es por lo general de varios años y depende de la evolución del tamaño del paciente y del objetivo terapéutico. El tratamiento debe detenerse tan pronto como el paciente haya alcanzado un tamaño final satisfactorio o cuando se produce la fusión de las epífisis.

En niños con insuficiencia renal crónica, el tratamiento debe interrumpirse en caso de trasplante renal.

En caso de enanismo debido al retraso del crecimiento intrauterino (SGA), se recomienda seguir el tratamiento hasta la obtención de la altura final. El tratamiento debe detenerse después del primer año si la tasa de crecimiento muestra una DS  $<+1$ . El tratamiento también debe ser detenido si la velocidad de crecimiento es  $< 2$  cm/año debido a la fusión del cartílago epifisario y, en este caso se requiere de confirmación, si la edad ósea es  $> 14$  años en las mujeres o  $> 16$  años en los varones.

#### *Deficiencia de la hormona del crecimiento en la edad adulta*

Al comienzo del tratamiento con somatropina, la dosis recomendada es de 0.15 a 0.3 mg por día. La dosis debe aumentarse gradualmente y controlarse en base a la respuesta clínica, los efectos secundarios que se producen en el paciente y la concentración sérica del factor de crecimiento tipo 1 (IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1). Si es necesario, la dosis se puede aumentar una vez por mes. La dosis final necesaria de la hormona de crecimiento rara vez excede de 1.0 mg/día.

Debe administrarse la dosis efectiva más baja; puede existir la necesidad de disminuir la dosis con la edad o en caso de exceso de peso.

#### *Duración del tratamiento en adultos*

El tratamiento suele durar varios años en los adultos. La duración óptima del tratamiento no está definida. Se recomienda una evaluación anual por un especialista para comprobar si se debe continuar el tratamiento.

#### *Utilización*

Saizen está diseñado para la dosificación repetida por medio de inyección subcutánea. Para obtener información sobre la cantidad de somatropina por cartucho y la concentración, ver la forma farmacéutica y la cantidad de sustancia activa por unidad.

Saizen se inyecta por vía subcutánea. La inyección subcutánea puede ser efectuada por el propio paciente o por un familiar o por un cuidador, respectivamente. El uso de un inyector por parte de los niños siempre debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un adulto.

Debido a que la administración a largo plazo por vía subcutánea de Saizen puede causar lipoatrofia, si la inyección se aplica siempre en el mismo lugar, por ende, se debe variar el sitio de inyección.

Siga las indicaciones del prospecto y las instrucciones de modo de empleo suministradas con el respectivo inyector (revise «Notas acerca de la manipulación»).

#### *Instrucciones especiales para la dosificación*

Género: las mujeres y las niñas en la pubertad requieren dosis más altas de somatropina que los hombres para lograr una eficacia adecuada. Esto se aplica en mayor medida a aquellos que reciben estrógenos exógenos (ver también interacciones, advertencias y precauciones).

*Insuficiencia hepática:* Saizen no se ha estudiado en pacientes con trastornos hepáticos, por lo tanto, es imposible hacer recomendaciones acerca de la dosis. Sin embargo, se ha establecido que la eliminación de la somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

*Insuficiencia renal:* Saizen no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, por lo tanto, es imposible hacer recomendaciones acerca de la dosis. Sin embargo, se ha podido establecer que la eliminación de la somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal crónica.

*Pacientes geriátricos:* La eficacia y seguridad de Saizen no se han estudiado específicamente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, se puede esperar una disminución en la hormona con la edad.

### **Contraindicaciones**

- Neoplasia activa (manifestación inicial o la reaparición). Cualquier neoplasia preexistente debe estar inactiva.
- Posible progresión o reaparición de un tumor intracraneal.
- Enfermedad aguda severa con complicaciones después de una cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismo múltiple por accidente, insuficiencia respiratoria aguda o incidentes similares.
- Retinopatía diabética proliferativa o pre-proliferativa.
- Estimulación del crecimiento en niños en donde el cartílago epifisario ya se ha fusionado.
- En niños con enfermedad renal crónica, se debe detener el tratamiento con somatropina cuando se lleve a cabo un trasplante de riñón.
- Intolerancia a la fructosa, por ejemplo, deficiencia congénita de fructosa-1,6-difosfatasa.
- Embarazo, lactancia.
- Hipersensibilidad conocida a la somatropina o a cualquiera de los excipientes que se indican en la composición.

### **Advertencias y precauciones**

-Antes de iniciar el tratamiento, es necesario establecer claramente un diagnóstico con un examen a fondo de la función hipofisaria.

-Los pacientes con síndrome de Down, síndrome de Bloom y anemia de Fanconi no deben ser tratados con Saizen.

-La experiencia en pacientes con síndrome de Silver Russell es limitada.

-Durante el tratamiento con Saizen, se debe medir con regularidad la edad ósea. Esto es particularmente importante en pacientes puberales y pacientes que recibieron de forma adicional hormona tiroidea, debido a que la maduración de las epífisis puede progresar muy rápidamente en estos grupos de pacientes.

-Una vez que la fusión de las epífisis se ha completado, se recomienda reconfirmar la existencia de una deficiencia de la hormona de crecimiento a través de una prueba endocrina antes de continuar con el tratamiento y mantener el tratamiento de sustitución mediante la adopción de dosis más bajas, tales como las recomendadas para los adultos.

-En cualquier paciente que desarrolle una enfermedad aguda grave, el posible beneficio del tratamiento con somatropina debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos potenciales involucrados.

### **Administración en pacientes con cáncer**

Una deficiencia en los niveles de hormona del crecimiento, en casos raros, es una señal temprana de tumor cerebral, debe excluirse la presencia de un tumor antes del inicio del tratamiento. Toda neoplasia pre-existente debe estar inactiva y su tratamiento debe haber sido completado antes de iniciar el tratamiento con Saizen.

En caso de una deficiencia secundaria de la hormona del crecimiento al tratamiento de la enfermedad neoplásica, se debe supervisar una posible recaída del paciente. El tratamiento con Saizen debe interrumpirse si se detecta un nuevo brote tumoral.

Existen datos limitados sobre el riesgo de tumores relacionados bajo el tratamiento con la hormona del crecimiento. Los pacientes tratados con hormona de crecimiento deben ser monitorizados cuidadosamente.

En sobrevivientes de cáncer infantil, un mayor riesgo de una segunda neoplasia se ha informado durante el tratamiento con somatropina.

#### Leucemia

Se ha reportado la aparición de leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento (incluidos los que han sido tratados con somatropina). Sin embargo, la incidencia parece comparable con la de los niños sin deficiencia de hormona del crecimiento.

#### Hipertensión intracraneal benigna

Se debe realizar un examen del fondo de ojo antes de iniciar el tratamiento con Saizen para excluir la presencia de edema de papila. Ante la sospecha de edema de papila, debido a dolor de cabeza severo o recurrente y trastornos visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar un examen del fondo de ojo para excluir edema de papila. Si se confirma el edema de papila, considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna (pseudotumoral cerebral) y, si es necesario, suspender el tratamiento con Saizen. En general, la hipertensión intracraneal idiopática se normaliza rápidamente después de la interrupción del tratamiento. No se cuenta con experiencia suficiente sobre el tratamiento de pacientes después de la hipertensión intracraneal.

Si se reinicia el tratamiento con hormona de crecimiento, será necesario hacer un estrecho seguimiento de los posibles síntomas de hipertensión intracraneal.

#### Resistencia a la insulina

La administración de somatropina es seguida por una fase de hipoglucemia transitoria que dura aproximadamente 2 horas. Después de 2 a 4 horas, la glicemia de la sangre se eleva a pesar de altas concentraciones de insulina. La somatropina puede inducir resistencia a la insulina, la cual puede causar hiperinsulinismo y en casos raros hiperglucemia. Con el fin de diagnosticar la resistencia a la insulina, se recomienda un control regular de la glicemia. Los factores que aumentan el riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina son: obesidad, antecedentes familiares positivos, tratamiento con esteroides, o disminución preexistente de la tolerancia a la glucosa. Los pacientes con cualquiera de estos factores deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento con Saizen.

Saizen debe utilizarse con precaución en pacientes con diabetes mellitus o con antecedentes familiares de diabetes mellitus. En los pacientes diabéticos, se puede requerir de un ajuste del tratamiento antidiabético.

#### Retinopatía

Si se observan cambios pre-proliferativos de la retina durante el tratamiento con somatropina o actualmente se presenta retinopatía proliferativa, debe interrumpirse la terapia de reemplazo de somatotropina. En presencia de una retinopatía no proliferativa estable, no es necesario la interrupción del tratamiento.

#### Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis durante el tratamiento con somatropina, especialmente en los niños. Los datos publicados sugieren que las niñas con síndrome de Turner, en particular, podrían presentar un mayor riesgo de pancreatitis durante el tratamiento con somatropina. Síntomas agudos en el abdomen superior en un paciente que recibe tratamiento con Saizen debe alertar al médico sobre la posibilidad de pancreatitis.

#### Retención de líquidos

Déficit de volumen extracelular es característico de los pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento. Este déficit se corrige rápidamente después de comenzar el tratamiento con somatropina.

Se espera la retención de líquidos durante la terapia de reemplazo de somatropina en adultos, y puede estar asociada con síntomas como el edema, hinchazón de las articulaciones, artralgia, mialgia o parestesia. Estos síntomas están relacionados con la dosis y son generalmente temporales. Si el edema persiste o en caso de parestesia severa, la dosis debe reducirse para prevenir el desarrollo del síndrome del túnel carpiano.

#### Trastornos esqueléticos

El desplazamiento de la epífisis femoral puede ocurrir con más frecuencia en pacientes con enfermedades endocrinas, tales como deficiencia de la hormona del crecimiento o hipotiroidismo, así como durante períodos de crecimiento. En los niños tratados con somatropina, tal desplazamiento de la epífisis femoral puede ser inducido por la enfermedad endocrina subyacente o mediante el aumento de la tasa de crecimiento debido al tratamiento. Todo niño que comienza a cojear o a quejarse de dolor en la cadera o la rodilla durante el tratamiento con Saizen debe someterse a un examen clínico adecuado. Los padres deben ser advertidos de estar atentos a estos síntomas y, si es necesario, notificar al médico inmediatamente.

Los pacientes con enanismo por insuficiencia renal crónica deben ser examinados periódicamente sobre el avance de la osteodistrofia renal. Se ha observado desplazamiento de la epífisis femoral o necrosis avascular de la cabeza femoral en niños con osteodistrofia renal avanzada. No se ha establecido una relación con el tratamiento con somatropina. Se debe hacer una radiografía de la cadera antes de iniciar el tratamiento.

Durante las etapas de crecimiento, los niños pueden experimentar una manifestación o progresión inicial de escoliosis.

La escoliosis es más frecuente en algunas poblaciones de pacientes (por ejemplo, aquellas con síndrome de Turner o síndrome de Prader-Willi). La somatropina aumenta la tasa de crecimiento y, por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar el desarrollo o la progresión de la escoliosis. Sin embargo, todavía no hay evidencia que sugiera que la somatropina aumente la incidencia o la gravedad de la escoliosis.

#### Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con Saizen, los niveles séricos de hormona tiroidea pueden disminuir debido a la mayor desyodación periférica de T4 a T3. Se puede desarrollar hipotiroidismo, en ausencia de tratamiento, comprometiendo el efecto de Saizen. La función tiroidea debe ser controlada antes del tratamiento con Saizen y de forma regular durante el tratamiento. La aparición de hipotiroidismo durante el tratamiento con somatropina va a ser sustituido por la administración de hormona tiroidea para asegurar un efecto terapéutico satisfactorio de la somatropina.

### Interacción con los estrógenos exógenos

Los estrógenos exógenos pueden, especialmente cuando se administran por vía oral, reducir la concentración sérica de IGF-1 y, por consiguiente también la eficacia de la somatropina. Por lo tanto, las pacientes con terapia de estrógeno pueden requerir una dosis más alta de somatropina para alcanzar concentraciones de IGF-1 en un rango apropiado para la edad. Esto debe tenerse en cuenta al iniciar por primera vez la terapia con estrógeno en un paciente con terapia de reemplazo de somatropina. Para la anticoncepción, se deben usar métodos anticonceptivos no hormonales. (véase también Embarazo/Lactancia).

Por otro lado, los pacientes que suspenden la terapia con estrógenos pueden experimentar un aumento en los niveles de IGF-1 y, por lo tanto, un aumento de los efectos no deseados de la somatropina. Por ello, puede ser necesaria una reducción de la dosis.

Hay evidencia que sugiere que estos cambios sean menos pronunciados con el uso de estrógeno transdérmico.

### Síndrome de Prader-Willi

Saizen no está indicado para el tratamiento a largo plazo de los pacientes pediátricos con trastornos del crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi, genéticamente confirmado, a menos que también se haya diagnosticado una deficiencia en la hormona del crecimiento. Después de iniciar el tratamiento con hormona del crecimiento, se han reportado casos de apnea del sueño y muerte cardíaca súbita en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi, y con uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, obstrucción de la vía aérea superior o historial de apnea del sueño o infecciones respiratorias no diagnosticadas. Por ello, antes de iniciar una terapia con somatropina en pacientes que padecen el síndrome de Prader-Willi, la apnea del sueño u otra obstrucción de las vías aéreas superiores deben ser excluidas.

### Niños de baja estatura como resultado del retardo del crecimiento intrauterino

En caso de enanismo debido al retardo del crecimiento intrauterino (SGA), se deben descartar otros problemas médicos o tratamientos que puedan explicar la alteración del crecimiento, antes de iniciar el tratamiento.

En caso de enanismo debido a un SGA, se recomienda medir el IGF-1 antes de iniciar el tratamiento y luego dos veces al año. Si los niveles de IGF-1 exceden los valores de referencia para la edad y el estadio puberal en más de +2 DS, en repetidas ocasiones, se puede considerar el cociente de IGF-1/IGFBP-3 para un ajuste de la dosis.

La experiencia con el inicio del tratamiento en casos de enanismo debido a un SGA con el enfoque en la pubertad es limitada. Por lo tanto, no se recomienda iniciar el tratamiento en la pubertad.

En caso de enanismo debido a un SGA, se recomienda medir la insulina y la glucosa en sangre antes de comenzar el tratamiento y repetir estas pruebas cada año. En los pacientes con un mayor riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, predisposición familiar a la diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, resistencia grave a la insulina, acantosis nigricans), se debe realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG). En caso de diabetes manifiesta, no se debe administrar somatropina.

La ganancia de tamaño obtenida mediante el tratamiento del enanismo con somatropina después de un SGA puede sufrir pérdida parcial si se interrumpe el tratamiento antes de alcanzar la talla final.

### Niños con insuficiencia renal crónica

En niños con insuficiencia renal crónica, el tratamiento sólo debe iniciarse después que la función renal basal alcance el 50% del valor de referencia. Para confirmar el trastorno del crecimiento, este debe haber sido evaluado al menos por un año antes de comenzar el tratamiento. Durante el tratamiento con la hormona del crecimiento, la insuficiencia renal crónica debe continuar siendo tratada como siempre.

Se debe suspender el tratamiento con hormona de crecimiento en caso de trasplante renal.

#### Anticuerpos

Como ocurre con cualquier preparación que contiene somatropina, es posible que una pequeña proporción de los pacientes desarrolle anticuerpos contra la somatotropina en virtud de este tratamiento. La capacidad de unión de estos anticuerpos es generalmente baja y normalmente no tienen influencia sobre la tasa de crecimiento.

En casos muy raros, donde las concentraciones de anticuerpos atenuantes son altas, por ejemplo, en pacientes con enanismo causado por una deleción en el complejo genético de la hormona del crecimiento, la eficacia del tratamiento con hormona de crecimiento puede verse afectada.

En los pacientes en donde la deficiencia de hormona de crecimiento está confirmada y que no responden al tratamiento con Saizen, es necesario comprobar la presencia de anticuerpos contra la hormona de crecimiento humana y además realizar un control de la función tiroidea.

#### Otras precauciones

Los pacientes con el síndrome de Turner deben someterse a un examen para detectar síntomas de la enfermedad de Scheuermann, a intervalos regulares, sobre todo ante el inicio del dolor óseo.

En presencia de una insuficiencia antehipofisaria total o parcial, puede ser necesario un tratamiento de sustitución por suplemento hormonal (por ejemplo, con glucocorticoides). La dosificación de tal tratamiento adicional debe ajustarse con especial cuidado para evitar la inhibición del crecimiento.

El tratamiento con proteínas humanas puede causar reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, enrojecimiento y escozor en el sitio de inyección).

Especialmente con uso a largo plazo, el lugar de la inyección debe variar con regularidad para evitar la lipoatrofia local.

La deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos es una enfermedad que dura toda la vida y requiere un tratamiento apropiado. Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y la experiencia en general con el tratamiento a largo plazo en adultos es limitada.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ml, por lo que está casi "exento de sodio".

#### **Interacciones**

##### *Impacto de la somatropina sobre otros fármacos*

La hormona de crecimiento puede reducir la actividad del 11  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, una enzima que convierte inactivo a la cortisona en cortisol. En varios pacientes, el inicio del reemplazo de la hormona de crecimiento puede revelar una insuficiencia suprarrenal secundaria. La iniciación del tratamiento con somatropina



en reemplazo del tratamiento con glucocorticoides puede generar síntomas de deficiencia de cortisol. Se puede requerir de un ajuste de dosis del glucocorticoide.

Los datos *in vitro* mostraron que la somatropina puede aumentar la eliminación de sustancias metabolizadas por el citocromo P450 3A4. Estas sustancias incluyen, hormonas sexuales, corticosteroides, anticonvulsivos y ciclosporina. Cuando la somatropina se co-administra con otros fármacos las cuales su metabolismo depende del CYP 3A4, se debe monitorear la eficacia clínica de estos fármacos. Esto se aplica particularmente a las sustancias cuya ventana terapéutica es estrecha.

#### *Impacto de otros fármacos sobre la somatropina*

El tratamiento concomitante con corticosteroides puede reducir el efecto terapéutico de somatropina (ver "Advertencias y precauciones"). Si es necesario el reemplazo de glucocorticoides, la dosis de somatropina debe ajustarse cuidadosamente.

Los estrógenos exógenos pueden, especialmente cuando se dosifica oralmente, reducir las concentraciones séricas de IGF-1 y por consiguiente la eficacia de la somatropina (véase también posología/administración y advertencia y precauciones). Se desconoce el mecanismo de esta interacción. .

Además, las siguientes sustancias pueden influir en la eficacia de somatropina: gonadotropinas, andrógenos y anabólicos.

## **Embarazo/Lactancia**

### *Embarazo*

No se dispone de estudios controlados ni en animales ni en mujeres embarazadas. Este medicamento no debe ser utilizado durante el embarazo debido a la incertidumbre sobre el efecto que tiene un aumento de la concentración de la hormona de crecimiento sobre etapas específicas de la embriogénesis o el crecimiento fetal.

Durante el tratamiento con Saizen, los pacientes deben utilizar un método anticonceptivo seguro, se deben utilizar métodos no hormonales de anticoncepción. En consecuencia, los pacientes deben ser informados. El tratamiento debe interrumpirse en caso de embarazo.

Si el tratamiento en niñas con Saizen continúa después de la menarquia, estas deben ser informadas acerca de la anticoncepción no hormonal.

### *Lactancia*

No se sabe si somatropina pasa a la leche materna. Como medida de precaución, no dar de lactar en caso de administración con Saizen.

## **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no se espera que Saizen afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

## **Efectos adversos**

Los efectos adversos graves durante el tratamiento con hormona de crecimiento se describen en las "Advertencias y precauciones" (ver este punto).

Los efectos adversos se producen principalmente durante la fase inicial del tratamiento y por lo general desaparecen espontáneamente o durante una reducción de la dosis.

Los siguientes efectos no deseados, observados en los estudios clínicos y durante la vigilancia en el mercado en pacientes adultos, se clasifican de acuerdo al sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias de los mismos son definidas de la siguiente manera:

*Muy frecuentes:*  $\geq 1/10$

*Frecuentes:*  $\geq 1/100 - <1/10$

*Poco frecuentes:*  $\geq 1/1'000 - <1/100$

*Raros:*  $\geq 1/10'000 - <1/1'000$

*Muy raros:*  $<1/10'000$

*Frecuencia desconocida:* basada principalmente en los informes espontáneos de la vigilancia en el mercado, la frecuencia exacta no puede ser estimada.

#### Trastornos en el sistema inmunitario

Frecuencia indeterminada: formación de anticuerpos (ver "Advertencias y precauciones"). Reacciones de hipersensibilidad localizadas y generalizadas.

#### Trastornos endocrinos

Muy raros: hipotiroidismo.

#### Trastornos del Metabolismo y nutrición

Frecuencia desconocida: hiperinsulinemia, insulinoresistencia, hiperglucemia (ver "Advertencias y precauciones").

#### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: hipoestesia, parestesia, síndrome del túnel carpiano, cefaleas.

Poco frecuentes: hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral).

#### Trastornos gastrointestinales

Frecuencia desconocida: pancreatitis

#### Trastornos musculoesqueléticos y tejidos conectivos

Muy frecuentes: artralgias (23.3%).

Frecuentes: mialgias, dolor de huesos, rigidez muscular.

Frecuencia desconocida: tumefacciones articulares.

#### Trastornos en el sistema reproductivo y de la mama

Poco frecuente: Ginecomastia

#### Trastornos generales y del lugar de administración

Muy Frecuentes: edema (hasta 15%).

Frecuentes: reacciones en el lugar de inyección, como enrojecimiento, prurito, erupción cutánea, inflamación, hematoma, hinchazón o dolor. Lipoatrofia Local.

Los niños hicieron esencialmente los mismos efectos adversos que los mencionados anteriormente para los adultos. Sin embargo, los siguientes efectos parecen una frecuencia parcialmente diferente, la cual se muestra a continuación:

#### Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: parestesia. Síndrome del túnel carpiano.

#### Trastornos musculoesqueléticos y tejido conectivo

Poco frecuentes: artralgia, mialgia, rigidez muscular, dolor de huesos.

*Muy raros:* deslizamiento de la cabeza femoral, necrosis avascular de la cabeza femoral.

### Trastornos generales y del lugar de administración

Poco frecuentes: edema.

Los pacientes adultos con deficiencia de hormona de crecimiento que ha sido diagnosticada en la infancia comúnmente tienen menos efectos secundarios reportados que los pacientes en los que la deficiencia de la hormona del crecimiento se diagnosticó en la edad adulta.

### Los efectos adversos observados con otras formulaciones de la misma clase terapéutica

Hipertiroidismo, trastornos del equilibrio hídrico, insomnio, convulsiones, apnea del sueño (especialmente en pacientes que padecen el síndrome de Prader-Willi), hipertensión, aparición de múltiple pigmentación nevus, empeoramiento de psoriasis preexistente, ginecomastia, telarca temprana.

**Si cualquiera de estos efectos adversos es grave, comuníquese inmediatamente con su médico.**

**Informe a su médico o farmacéutico acerca de cualquier reacción adversa que no se describa en el inserto.**

### 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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a su autoridad sanitaria o al siguiente email:

farmacovigilancia-peru@merckgroup.com

### **Sobredosis**

La sobredosis aguda puede producir hipoglucemia seguida de hiperglucemia.

La sobredosis crónica puede causar síntomas de gigantismo y/o acromegalia, de conformidad con los efectos conocidos de un exceso a largo plazo de hormona del crecimiento.

Un antídoto específico no existe. En caso de sobredosis aguda, el tratamiento debe ser sintomático. En caso de sobredosis crónica, la dosis debe ser reducida o el producto debe ser discontinuado (temporalmente).

## **Propiedades/Efectos**

Código ATC: H01AC01

### **Mecanismo de acción**

Saizen contiene hormona de crecimiento humana recombinante (somatropina) producida a partir de células de mamíferos genéticamente modificadas.

Somatropina es un polipéptido de 191 aminoácidos cuya composición y estructura química es idéntica a la de la hormona de crecimiento hipofisaria humana endógena.

El efecto farmacológico más importante de la somatropina es la estimulación de la tasa de crecimiento a través de somatomedinas o IGF (factor de crecimiento similar a la insulina). Sin embargo, la somatropina no es eficaz en caso de enanismo causado por la falta de somatomedinas o sus receptores, ni en pacientes con enanismo hipofisario en los cuales ya se ha producido la fusión epifisaria.

### **Farmacodinámica**

La somatropina también ejerce efectos sobre el metabolismo de proteínas (efecto anabólico), de los carbohidratos (modificación de la tolerancia a la glucosa) y de los lípidos (efecto lipolítico). Por otra parte, la somatropina altera la actividad del citocromo P450 3A4 hepático.

### **Eficacia clínica**

#### **Casos de deficiencia de la hormona del crecimiento marcada que comenzó en la infancia o en la edad adulta**

En un estudio pivotal, doble ciego, controlado por placebo, n = 115 pacientes recibieron inicialmente somatropina a una dosis de 0.005 mg/kg/día por vía subcutánea. En caso de buena tolerancia, la dosis se aumentó a 0.01 mg/kg/día después de 4 semanas. Todo el tratamiento duró 6 meses.

El cambio en la masa corporal libre de grasa medido por el método DEXA fue elegido como la variable principal. Esto dio como resultado un aumento estadísticamente significativo de 2,23 kg en promedio, siendo el aumento más marcado en los hombres que en las mujeres

Estos resultados para la variable secundaria fueron consistentes con esta observación. De este modo la disminución de la masa grasa total fue significativamente mayor con somatropina que con el placebo (2.3 kg vs. 0.47 kg). El aumento en la fracción de eyección cardíaca (5.05% vs. 3.01%) y la disminución en el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (4.29 mL vs. 1.14 mL) también fueron mayores con la somatropina.

El rendimiento físico (medido por el consumo de oxígeno en la cinta de correr) y la densidad ósea se mantuvieron sin cambios.

La calidad de vida se analizó mediante el cuestionario de "Perfil de Salud de Nottingham." Esto no ha mostrado ningún efecto del tratamiento, excepto por una mejora en el área de "reacciones emocionales".

#### **Eficacia clínica en los casos de enanismo en niños después de un retraso en el crecimiento intrauterino (SGA = Pequeño para la edad gestacional)**

En un ensayo clínico controlado aleatorizado que se realizó en 101 pacientes, se aplicó un tratamiento de tres años a niños pre-púberes pequeños, nacidos con SGA con una dosis de 0.067 mg/kg/día, lo cual resultó en un incremento promedio en la talla de +1.8 Desviaciones estándares (SDS), siendo la SDS de la altura la variable principal.

Después de tres años de tratamiento en curso, 17 de estos pacientes no recibieron ningún tratamiento adicional. En estos pacientes, la eficacia del tratamiento sufrió una pérdida parcial; pero después de alcanzar el tamaño final, se mantuvo una ganancia significativa en el tamaño final de altura de +0.7 DS ( $p < 0.01$  en comparación con el tamaño inicial).

Después de un período de observación de duración variable, 13 pacientes recibieron un segundo ciclo de tratamiento. En estos pacientes, se produjo una ganancia de la altura total de +1,3 DS de la talla ( $p = 0,001$  en comparación con el tamaño inicial) una vez que el tamaño final fue alcanzado, luego de una duración acumulada media del tratamiento de 6.1 años. La variación en la ganancia de la talla hasta la altura final ha sido estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre los pacientes que recibieron tratamiento durante 3 años y los que recibieron tratamiento adicional de somatropina.

Un ensayo clínico estudió 58 pacientes en dos regímenes intermitentes de tratamiento correspondientes a una dosis acumulada de 0.033 mg/kg/día durante cuatro años, al final del estudio mostró una aceleración similar del crecimiento y una ganancia de la talla significativamente comparable de +1.55 y +1.43 SDS de la talla ( $p < 0.0001$  para ambos regímenes de tratamiento).

### **Farmacocinética**

#### *Absorción*

La concentración plasmática máxima se alcanza entre 4 y 6 horas después de la administración de una dosis única de somatropina que corresponde con los valores publicados para la hormona de crecimiento natural en la literatura.

Las concentraciones volvieron a la línea de base dentro de 24 horas. Esto permite inferir que no hay acumulación de la hormona del crecimiento después de la administración repetida.

La biodisponibilidad absoluta es de 70 a 90%.

Las cinéticas de absorción de la somatropina, administrada como Saizen, es son lineales hasta una dosis de 8 U.I. (2.67 mg). En dosis más altas (60 IU / 20 mg), no se puede excluir una desviación de la linealidad. Sin embargo, esto no tiene importancia desde el punto de vista clínico.

En la administración subcutánea, Saizen (5.83 y 8.00 mg/mL) es bioequivalente a Saizen 8 mg click.easy (preparación inyectable liofilizada y disolvente para inyección [5.83 mg/mL]).

#### *Distribución*

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 7 l.

#### *Metabolismo*

La hormona de crecimiento humana exógena es idéntica a la hormona endógena. Al igual que esta última la hormona de crecimiento exógena, esta inactivada por proteasas, metabolizada en el hígado y los riñones.

#### *Eliminación*

La depuración total es de aproximadamente 15 l/h. La depuración renal es insignificante. La somatropina y sus metabolitos no son detectables en orina. La vida media de eliminación de somatropina tras la administración de Saizen es de 20 a 35 minutos.

Después de la inyección subcutánea de Saizen, la vida media terminal aparente de 2 a 4 horas es significativamente mayor, y se debe a una tasa de absorción limitada.

## *Farmacocinética en grupos especiales de pacientes*

### *Daño hepático*

El aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con enfermedad hepática crónica.

### *Daño renal*

El aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con enfermedad renal crónica.

## **Datos preclínicos**

La tolerancia local de las soluciones Saizen (8 mg/mL, volumen de inyección de 1 mL) en animales de experimentación se considera bueno y apropiado para la administración subcutánea.

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad crónica y genotoxicidad no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

## **Otra información**

### *Incompatibilidades*

No se han realizado estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

### *Influencia sobre los métodos de diagnóstico*

Las concentraciones plasmáticas de fósforo inorgánico, fosfatasa alcalina y IGF-1 pueden aumentar durante el tratamiento con Saizen.

### *Vida útil*

Saizen no debe utilizarse después de la fecha de expira (EXP en el empaque).

### *Vida útil de la solución inyectable en el cartucho iniciado*

La estabilidad en uso química, física y microbiológica ha sido demostrada para un total de 28 días a 2 - 8°C, de los cuales hasta 7 días consecutivos puede estar como máximo a 25 °C. Otros tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Después de la primera inyección, el cartucho de Saizen tiene que ser almacenado en un refrigerador (2 - 8 °C) durante un máximo de 28 días, de los cuales hasta 7 días consecutivos puede estar fuera de un refrigerador como máximo a 25 °C. No congelar. Todas las cantidades restantes deben desecharse después de 28 días. Cuando se utiliza el autoinyector el cartucho será automáticamente expulsado 28 días después de la primera inyección.

Cuando se utiliza el autoinyector, el cartucho se mantiene dentro del dispositivo.

Proteger el cartucho usado de la luz.

### **Precauciones especiales de almacenamiento**

Conservar en refrigeración (2-8 °C).

No congelar.

Conservar el cartucho no utilizado de Saizen en su empaque original para protegerlo de la luz.

Saizen debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

### *Notas acerca de la manipulación*

Para la administración, siga el manual de instrucciones suministrado con cada inyector.

La solución inyectable es de color claro a ligeramente opalescente. Debe estar libre de sólidos en suspensión. Si contiene partículas, no se debe inyectar.

### **Naturaleza y contenido del envase**

#### Saizen 5.3 mg/mL solución inyectable

Caja de cartulina conteniendo 1 cartucho prellenado de vidrio tipo I incoloro x 1.03mL de solución inyectable dentro de una cuna de PET-G incolora

#### Saizen 8 mg/mL solución inyectable

Caja de cartulina conteniendo 1 cartucho prellenado de vidrio tipo I incoloro x 1.5 mL de solución inyectable dentro de una cuna de PET-G incoloro y caja de cartulina conteniendo 1 cartucho prellenado de vidrio tipo I incoloro x 2.5 mL de solución inyectable dentro de una cuna de PET-G incoloro.

### **Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del producto no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con la normativa local.

Fabricado por: Merck Serono S.p.A. – Italia

Acondicionado por: Ares Trading S.A. – Uruguay

Importado por:  
Merck Peruana S.A.

Fecha de revisión del texto:  
Agosto 2021