

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Saizen 8 mg/ml solución inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cartucho contiene 1,50 ml de solución (12 mg de somatropina\*) ó 2,50 ml de solución (20 mg de somatropina\*).\* hormona de crecimiento humana recombinante, producida por tecnología de ADN recombinante en células de mamífero.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución límpida o ligeramente opalescente con pH de 5,6 – 6,6 y osmolalidad de 250 – 450 mOsm/kg.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Saizen 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.
  - 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.

## 4.2. Posología y forma de administración

Saizen 8 mg/ml es un preparado multidosis para ser administrado en un solo paciente.

### Posología

Se recomienda que Saizen se administre a la hora de acostarse de acuerdo con la siguiente posología:

### Niños y adolescentes:

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

- Retraso de crecimiento debido a una secreción inadecuada de hormona de crecimiento endógena: 0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> 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> 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> 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 con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG): La dosis diaria recomendada es de 0,035 mg/kg de peso corporal (ó 1 mg/m<sup>2</sup> 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 con talla baja nacidos PEG, normalmente se recomienda continuar el tratamiento hasta alcanzar la talla adulta. El tratamiento debería interrumpirse después del primer año si la velocidad de crecimiento está por debajo de +1 DE. El tratamiento debería 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 >14 años (niñas) ó >16 años (niños), lo que corresponde al cierre de las placas de crecimiento epifisarias.

### 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 precisar dosis más altas que los hombres, mostrando los hombres un incremento creciente de la sensibilidad al IGF-I con el tiempo. Esto significa que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente las que reciben terapia con estrógenos por vía oral, reciban un tratamiento insuficiente mientras que los hombres reciban 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 5.2 pero no es posible hacer una recomendación de posología.

### Forma de administración

Para la administración de la solución inyectable de Saizen, deben seguirse las instrucciones que figuran en el prospecto y en el manual de instrucciones suministrado con el inyector seleccionado: los autoinyectores sin aguja cool.click, el autoinyector easypod o la pluma aluetta.

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

Para consultar las instrucciones de manipulación, ver sección 6.6.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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 el tratamiento con hormona de crecimiento. Deberá interrumpirse el tratamiento si se observan signos de actividad tumoral.

No debe usarse somatropina 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 debería ser suspendido en el momento del trasplante renal.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

No deberá superarse la dosis máxima diaria recomendada (véase apartado 4.2).

### 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 pacientes que superaron un cáncer durante la infancia, se ha comunicado un riesgo más alto de padecer una segunda neoplasia en aquéllos tratados con somatropina después del primer tumor. De estas segundas neoplasias, las más comunes fueron los tumores intracraneales, en particular meningiomas, en pacientes que fueron tratados con radiación por la primera neoplasia.

### Síndrome de Prader-Willi

La somatropina no está indicada para el tratamiento de larga duración de 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 casos de leucemia en un número reducido 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 predisponentes.

### 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 debería 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, debería considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna (o *pseudotumor cerebri*) y suspender si es necesario el tratamiento con Saizen. Actualmente, no existe un criterio establecido sobre la actitud clínica que debe adoptarse en los pacientes cuya hipertensión intracraneal ha remitido. Si se reinstaura el tratamiento con hormona de crecimiento, es necesario vigilar cuidadosamente la aparición de síntomas de hipertensión intracraneal.

### Pancreatitis

Aunque es raro, puede presentarse pancreatitis en pacientes tratados con somatropina, especialmente en niños que refieren dolor abdominal.

### Escoliosis

La escoliosis es más frecuente en algunos de los grupos de pacientes tratados con somatropina, por ejemplo, síndrome de Turner. Además, el crecimiento rápido en niños puede provocar progresión de la escoliosis. Somatropina no ha demostrado incrementar la incidencia ni la severidad de la escoliosis. Deben monitorizarse los signos de escoliosis durante el tratamiento.

#### Anticuerpos

Al igual que todos los medicamentos 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 presenten fracaso terapéutico.

#### 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.

#### Retraso 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 nacidos pequeños para su edad gestacional

En niños con talla baja nacidos PEG, 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). En caso de diabetes 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 más de 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 adulta.

#### Retención de líquidos

Durante el tratamiento con hormona de crecimiento en adultos puede aparecer retención de líquidos.

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

#### Enfermedad crítica aguda

En todos los pacientes que presenten una enfermedad crítica aguda, debería sopesarse el posible beneficio del tratamiento con somatropina frente al riesgo potencial que comporta.

#### Interacción con glucocorticoides

El inicio de un tratamiento sustitutivo de hormona de crecimiento puede desenmascarar una insuficiencia adrenal secundaria en algunos pacientes, reduciendo la actividad del 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1), un enzima que convierte la cortisona inactiva en cortisol y puede requerir tratamiento sustitutivo con glucocorticoides. El inicio de un tratamiento con somatropina en pacientes que reciben tratamiento sustitutivo con glucocorticoides puede conllevar una manifestación de deficiencia de cortisol. Es posible que se requiera un ajuste de la dosis del glucocorticoide (ver sección 4.5).

#### Uso con terapia de estrógenos vía oral

Si una mujer en tratamiento con somatropina empieza terapia con estrógenos por vía oral, es posible que necesite aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal adecuado para la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina suspende el tratamiento con estrógenos orales, es posible que deba reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o los efectos secundarios (ver sección 4.5).

#### General

Debe alternarse la zona de inyección para evitar la lipoatrofia.

El déficit de hormona de crecimiento en el adulto es una enfermedad 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 de 1 mmol de sodio (23 mg) por cartucho por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe el efecto promotor de crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. Los pacientes con deficiencia de ACTH deberían tener un tratamiento sustitutivo de glucocorticoides ajustado cuidadosamente para evitar efectos inhibidores sobre la hormona de crecimiento.

La hormona de crecimiento disminuye la conversión de cortisona en cortisol y puede desenmascarar un hipoadrenalismo central no conocido o convertir las dosis sustitutivas de glucocorticoides en inefectivas (ver sección 4.4).

En mujeres con terapia de sustitución de estrógenos por vía oral, puede ser necesaria una dosis más alta de hormona de crecimiento para alcanzar el objetivo del tratamiento (ver sección 4.4).

Los datos de estudios de interacción realizados en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, sugieren que la administración de somatropina puede incrementar el aclaramiento de los componentes metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de los componentes metabolizados por P450 3A4 (por ejemplo esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivos y ciclosporina) podría verse especialmente incrementados dando niveles en plasma disminuidos. Se desconoce su significado clínico.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos clínicos disponibles de exposición al medicamento en embarazo. De los estudios reproductivos realizados en animales con medicamentos que contienen somatropina, no hay evidencia de un incremento de riesgo de los efectos adversos para el embrión o el feto (ver sección 5.3). Sin embargo, los medicamentos que contienen somatropina no están recomendados durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos.

##### Lactancia

No se han realizado estudios clínicos con somatropina en mujeres en periodo de lactancia. No se conoce si la somatropina es excretada en la leche materna. Como consecuencia, se debería tener precaución cuando se administra somatropina en mujeres en periodo de lactancia.

##### Fertilidad

Los estudios de toxicidad no clínicos mostraron que la hormona de crecimiento humana recombinante no indujo efectos adversos sobre la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3).

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

La influencia de los medicamentos que contienen somatropina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

#### **4.8. 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 con hormona de crecimiento en adultos. Edemas, inflamación articular, artralgiás, mialgiás 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 diagnosticado 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 porcentaje pequeño de pacientes pueden formarse anticuerpos frente 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.

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

Las siguientes definiciones aplican a la terminología de frecuencia utilizada a continuación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
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 inmunológico				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.



Trastornos del aparato reproductor y de la mama		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			
Trastornos gastrointestinales				Pancreatitis

#### 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 través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9. 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.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

Saizen 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 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 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 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. 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 de niños prepuberales de talla baja nacidos PEG, a dosis de 0,067 mg/kg/día, dio lugar a un aumento medio de talla +1,8 DE. 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 DE al alcanzar la talla adulta ( $p < 0,01$  respecto a la situación basal). Los pacientes que recibieron un segundo ciclo de tratamiento tras un período de observación variable, experimentaron un aumento total de talla de +1,3 DE ( $p < 0,001$  respecto a la situación basal) al alcanzar la talla adulta. (La duración media acumulada del tratamiento en el último grupo fue de 6,1 años). El aumento de talla en DE ( $+1,3 \pm 1,1$ ) al alcanzar la talla adulta en este grupo fue significativamente distinto ( $p < 0,05$ ) de la obtenida en el primer grupo ( $+0,7 \pm 0,8$ ) 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 ( $p < 0,0001$ ) DE de la talla, respectivamente, al final de los cuatro años de duración del estudio. Los datos de seguridad a largo plazo son todavía limitados.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de Saizen 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 vida media de eliminación de 20 a 35 minutos.

Tras la administración subcutánea e intramuscular de Saizen a dosis única, la vida media terminal aparente es mucho más larga, de unas 2 a 4 horas. Ello se debe a una velocidad limitada del proceso de absorción.

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

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

Saizen solución inyectable (5,83 y 8 mg/ml) administrado subcutáneamente ha demostrado ser bioequivalente frente la fórmula liofilizada de 8 mg.

### Insuficiencia renal

Es conocido que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se desconoce su significado clínico.

En niños prepuberales con retraso de crecimiento debido a fallo renal crónico, se recomienda una posología específica (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia hepática

Es conocido que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se desconoce su significado clínico dado que Saizen no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

La tolerabilidad local en animales tras inyección de Saizen solución inyectable ha demostrado ser buena y adecuada para la administración subcutánea, a concentraciones de 8 mg/ml y volúmenes de 1 ml/punto de inyección.

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 individuales o 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 humana recombinante en el crecimiento de tumores preexistentes se han evaluado mediante experimentos *in vitro* e *in vivo* que han demostrado que no se espera que la hormona de crecimiento humana recombinante cause o estimule tumores en pacientes. Los estudios de toxicología reproductiva no indican daño al feto, o alteración de la fertilidad, a pesar de la administración de dosis suficientemente altas para producir algunos efectos farmacológicos sobre el crecimiento.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Sacarosa

Poloxámero 188

Fenol

Ácido cítrico (para ajuste del pH)

Hidróxido sódico (para ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

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

### **6.3. Periodo de validez**

18 meses.

Se ha demostrado estabilidad fisicoquímica y microbiológica en uso durante un total de 28 días entre 2°C y 8°C, de los cuales hasta 7 días puede conservarse a 25°C o por debajo de 25°C. Otros tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar el cartucho de Saizen no utilizado en nevera (2°C – 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Después de la primera inyección, el cartucho de Saizen, el autoinyector easypod que contiene el cartucho de Saizen o la pluma aluetta que contiene el cartucho de Saizen debe conservarse en nevera (2°C – 8°C) durante un máximo de 28 días, de los cuales hasta 7 días puede conservarse fuera de la nevera a 25°C o por debajo de 25°C (ver sección 6.3).

Cuando el cartucho de Saizen se haya conservado fuera de la nevera, hasta 7 días, debe volver a guardarse en la nevera y ser usado en un plazo máximo de 28 días después de la primera inyección.

Cuando se está usando el autoinyector easypod o la pluma aluetta, el cartucho debe mantenerse en el dispositivo. El autoinyector sin aguja cool.click debe conservarse siempre fuera de la nevera de forma separada al cartucho de Saizen. Proteger el cartucho abierto de la luz.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

El recipiente es un cartucho de vidrio incoloro tipo I con un cierre que consiste en un tapón tipo pistón de caucho bromobutílico y una cápsula de plegado de aluminio con un suplemento individual de caucho bromobutílico.

Saizen 8 mg/ml solución inyectable está disponible en los siguientes formatos:

- Estuche de 1 cartucho, conteniendo 1,50 ml de solución (12 mg de somatropina).
- Estuche de 5 cartuchos, conteniendo cada uno 1,50 ml de solución (12 mg de somatropina).
- Estuche de 1 cartucho, conteniendo 2,50 ml de solución (20 mg de somatropina).
- Estuche de 5 cartuchos, conteniendo cada uno 2,50 ml de solución (20 mg de somatropina).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

El cartucho que contiene la solución de Saizen 8 mg/ml sólo debe utilizarse con los autoinyectores sin aguja cool.click o con el autoinyector easypod o con la pluma aluetta.

La pluma aluetta y los cartuchos de Saizen están disponibles en varias presentaciones. Cada pluma aluetta está codificada por color y debe usarse únicamente con el cartucho de Saizen del mismo color para administrar la dosis correcta. La pluma aluetta 12 (rojo) debe usarse con el cartucho que contiene 12 mg de somatropina (rojo). La pluma aluetta 20 (amarillo) debe usarse con el cartucho que contiene 20 mg de somatropina (amarillo).

Para las condiciones de conservación de los inyectores que contienen el cartucho, ver sección 6.4.

La solución inyectable debe ser límpida o ligeramente opalescente, sin partículas ni signos visibles de deterioro. Si la solución contiene partículas no deber ser inyectada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local .

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merck, S.L.

C/ María de Molina, 40

28006 Madrid

Línea de información: 900 200 400

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

73.843

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 11 Abril 2011

Fecha de la última renovación: 29 Octubre 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2018