

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Saizen è indicato nel trattamento del:

Bambini e adolescenti:

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

Adulti:

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

Bambini ed adolescenti

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

- Deficit della crescita dovuto ad un'inadeguata secrezione endogena di ormone somatotropo:
0,7-1,0 mg/m² di superficie corporea al giorno, o 0,025-0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno, per somministrazione sottocutanea.
- Deficit della crescita nelle bambine affette da disgenesia gonadica (sindrome di Turner):
1,4 mg/m² di superficie corporea al giorno, o 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, per somministrazione sottocutanea. La terapia concomitante con steroidi anabolizzanti non androgenici in pazienti affetti dalla sindrome di Turner può aumentare la risposta della crescita.
- Deficit della crescita da insufficienza renale cronica (IRC) in bambini prepuberi:
1,4 mg/m² di superficie corporea al giorno approssimativamente equivalenti a 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, per somministrazione sottocutanea.
- Deficit della crescita in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA):
La dose raccomandata è 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno (oppure 1 mg/m²/die) per somministrazione sottocutanea.

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

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

Adulti

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

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

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

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

Pazienti con insufficienza renale o epatica:

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

Metodo di somministrazione

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

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

Si rimanda al paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla manipolazione.

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

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

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

Neoplasia

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

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

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

Sindrome di Prader-Willi

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

Leucemia

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

Sensibilità all'insulina

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

Retinopatia

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

Funzione tiroidea

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

Ipertensione endocranica benigna

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

Pancreatite

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

Scoliosi

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

Anticorpi

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

Scivolamento dell'epifisi della testa del femore

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

Deficit della crescita dovuto ad insufficienza renale cronica

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

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

Bambini di bassa statura per età gestazionale

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

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

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

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

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

Ritenzione idrica

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

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

Patologie acute gravi

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

Interazioni con glucocorticoidi

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

Uso con terapia orale estrogenica

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

Generale

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

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

Eccipienti

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

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

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette:

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Saccarosio
- Polossamero 188

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni

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

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

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

6.5 Natura e contenuto della confezione

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

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

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

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

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

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

Merck Serono S.p.A., Via Flaminia 970-972, 00189 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Aprile 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 29 Ottobre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2024

Saizen 5,38 mg/mL soluzione iniettabile

Classe A Nota 39 – RRL

1 cartuccia vetro da 6 mg/1,03 mL soluzione

Prezzo al pubblico vigente € 247,48