

Progress *in* Endocrinology®

Vol. 3 • N. 1 • Aprile 2015

GH Research

Literature Update



saizen®



Merck Serono

MERCK

Indice

- Dimetilarginina asimmetrica circolante e profilo lipidico in bambini con deficit di ormone della crescita in età pre-puberale: effetto di 12 mesi di terapia ormonale sostitutiva3
Commento a cura di Alessandra Catucci
- Modificazioni dinamiche dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene durante la terapia con ormone della crescita in bambini con deficit di ormone della crescita: uno studio multicentrico retrospettivo.....9
Commento a cura di Anna Ciampolillo
- L'impatto dell'inappropriatezza della pratica clinica e dell'inefficienza dei dispositivi sulla variabilità del consumo di ormone della crescita..... 13
Commento a cura di Alessandro Ciresi, Carla Giordano
- Trattamento con ormone della crescita (GH) di adolescenti con deficit di GH (GHD) durante il periodo di transizione: risultati di una survey condotta tra endocrinologi dell'adulto ed endocrinologi pediatrici italiani. Approvata da SIEDP/ISPED, AME, SIE, SIMA 19
Commento a cura di Shantal Di Segni

Supplemento n. . del .././.... a "Momenti di Medicina e Chirurgia" n. .. del .././..... Periodico di aggiornamento in farmacoterapia e resoconti congressuali. Aut. Trib. di Salerno n. 657 del 12/02/1987.
Il marchio "Progress in Endocrinology®" è di proprietà della Momento Medico s.r.l.

 Associato all'USPI
Unione Stampa Periodica Italiana

14E1147 - .././2015

Copyright © 2015 Momento Medico S.r.l. - Via Terre Risaie, 13 - Zona Ind.le - 84131 Salerno - Tel. 089/3055511 (r.a.) - Fax 089/302450 - E-mail: momentomedico@momentomedico.it - *Direttore Responsabile* Carlo Giurbino
Coordinamento Editoriale a cura del Dipartimento Medico - *Grafica, Impaginazione, Fotocomposizione, Edizione e Stampa* Momento Medico - *Allestimento* Legatoria Industriale Mediterranea

L'impatto dell'inappropriatezza della pratica clinica e dell'inefficienza dei dispositivi sulla variabilità del consumo di ormone della crescita

Spandonaro F, Cappa M, Castello R et al.

The impact of real practice inappropriateness and devices' inefficiency to variability in growth hormone consumption

J Endocrinol Invest 2014;37:979-90

ABSTRACT

Introduzione: Il consumo di ormone della crescita (GH) è l'oggetto di una particolare attenzione da parte delle autorità regolatorie, a causa del suo impatto economico; ciononostante, il trattamento con GH si è dimostrato costo-efficace e, pertanto, è in genere rimborsato dai sistemi sanitari nazionali. In Italia, sono state registrate significative differenze nel consumo di GH tra le varie regioni. Una possibile spiegazione è una differente appropriatezza nella pratica clinica, ma la percentuale di farmaco sprecato a causa di differenti combinazioni di regimi terapeutici e tipi di dispositivi utilizzati per la somministrazione del farmaco è una spiegazione complementare. Obiettivo dello studio, pertanto, è determinare quanto la variabilità nel consumo di GH è realmente dovuta a differenze nella pratica clinica e quanto a spreco.

Materiali e metodi: È stato definito un modello per stimare la popolazione con indicazione per la somministrazione di GH, distinto per bambini,

soggetti in fase di transizione e adulti, basato sia sull'evidenza scientifica disponibile e sia su valutazioni cliniche raccolte direttamente. È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura nelle banche dati di Cochrane Library (HTA e NHSEE), Medline via Ovid, Econlit via Ovid, Embase.

Conclusioni: Il modello applicato alla popolazione italiana ha dimostrato un'apparentemente inspiegabile sovra-prescrizione e una potenziale sotto-prescrizione in varie regioni, con valori che oscillavano da percentuali del 20-40% inferiori al consumo teorico stimato a percentuali superiori al 200%. Lo spreco, a livello di un singolo dispositivo, poteva ammontare al 15% del consumo, dato che dimostra che il prezzo per mg non è in genere un buon indicatore del costo per mg di terapia. Le nostre stime dello spreco dimostrano un significativo potenziale gap nel modello di valutazione delle agenzie di valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA bodies), in quanto esse non tengono conto chiaramente del problema dello spreco e, di conseguenza, della variabilità reale nella pratica clinica locale.

COMMENTO

A cura di Alessandro Ciresi, Carla Giordano

Sezione di Endocrinologia - Università degli Studi di Palermo

Questo lavoro di Spandonaro e coll. è uno dei pochi lavori scientifici prodotti volti ad analizzare un aspetto poco conosciuto e meritevole di attenzione e opportune riflessioni riguardo alla terapia con ormone somatotropo (GH).

Dal 1985 è disponibile il trattamento con GH biosintetico, che se da un lato ha superato tutte le problematiche esistenti negli anni precedenti con il GH estrattivo, compre-

sa la limitazione nelle prescrizioni, dall'altro ha sollevato gradualmente problematiche di tipo opposto, ossia quelle riguardanti l'appropriatezza di tutte le prescrizioni fatte. Il trattamento con GH è ad oggi rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale in quanto dimostratosi essere costo-efficace e, a causa del suo impatto economico, è oggetto di particolari attenzioni da parte delle autorità regolatorie. Infatti, tra tutti i preparati ormonali distribuiti sul territorio, esclusi gli ormoni sessuali, in Italia il GH si colloca al primo posto per costi (circa 88 milioni di euro/anno) con un trend di incremento negli anni.

Sia questo trend di consumi in aumento, sia la presenza di una disomogeneità regionale di consumi nelle regioni

italiane, risultano particolarmente "strani" e meritevoli di approfondimenti alla luce invece della relativa stabilità e omogeneità, sia temporale che geografica, della prevalenza di soggetti che necessitano di terapia sostitutiva con GH nel territorio italiano, secondo quanto esplicitato dalla nota AIFA 39. In Italia sono state evidenziate infatti, dai registri e database utilizzati, significative differenze regionali nei consumi di GH, e questi dati discrepanti hanno portato a indagare su quali fossero le eventuali cause della diversità dei consumi registrate.

La errata o mancata appropriatezza prescrittiva potrebbe essere una delle principali cause di queste disomogeneità. Sono ben note le difficoltà, derivate sia dalla pratica clinica che dagli studi scientifici esistenti, riguardo ad esempio la scarsa riproducibilità dei test diagnostici ad oggi utilizzati per diagnosticare un deficit di GH, sia in termini di variabilità interindividuale che addirittura intraindividuale, con i diversi test di stimolo impiegati. Inoltre, nonostante la Consensus della GH Research Society indichi delle linee guida per la corretta diagnosi di deficit di GH, ci si affida a dei cut-off non perfettamente standardizzati, che variano in base al test utilizzato, che dovrebbero variare in base alla massa grassa del paziente o al sesso o a tanti altri fattori interferenti, poco tenuti in considerazione.

Gli attuali test di stimolo utilizzati non sempre sono risultati riproducibili o con sensibilità e specificità elevate, per cui il rischio di falsi positivi è elevato e ciò può contribuire notevolmente alla discrepanza di prescrizioni nei vari centri, oltre al fatto che in ogni centro si possa utilizzare un diverso test diagnostico o utilizzare un diverso assay di dosaggio.

Un'altra spiegazione ipotizzata per le discrepanze regionali potrebbe risiedere nella diversa composizione anagrafica nelle regioni del nord, caratterizzate da un minore tasso di natalità, rispetto a quelle del sud, dove la popolazione pediatrica risulta più elevata. Ed essendo proprio l'età pediatrica quella in cui l'utilizzo di terapia con GH è maggiore, ci si dovrebbe aspettare più elevati consumi di GH nelle regioni del sud. Questa ipotesi in realtà non trova un riscontro nella assenza di gradiente nord-sud evidenziata dai dati epidemiologici analizzati, anche se la "migrazione" dei pazienti verso altre regioni con centri di riferimento o di eccellenza per il trattamento con GH è un fenomeno ancora presente che potrebbe falsare o mitigare i dati.

I differenti schemi terapeutici utilizzati e lo spreco di farmaco dovuto alla differenza dei devices di somministra-

zione di GH utilizzati sono considerate senza dubbio le principali cause responsabili della variabilità del consumo di GH nelle varie regioni italiane.

Proprio con la finalità di valutare quanto la variabilità del consumo di GH nella pratica clinica regionale italiana sia dovuta ad una causa piuttosto che ad un'altra tra quelle sopra menzionate, questo studio ha innanzitutto esaminato in modo dettagliato e sistematico la letteratura esistente e i database disponibili per stimare la popolazione italiana avente indicazione al trattamento con GH e gli schemi terapeutici più comunemente utilizzati nelle varie fasi di età (deficit pediatrico, dell'età di transizione, dell'adulto). Successivamente, si è prefissato di comprendere le motivazioni alla base delle discrepanze regionali registrate.

Dall'analisi effettuata, la percentuale di pazienti trattati con GH è risultata di circa il 25% superiore a quella stimata da AIFA (1:1606 soggetti, vs stimata di 1:1200), rispettivamente ripartita per il 59,5% in età pediatrica, 7,4% in età transizionale e 33,1% in età adulta. I dosaggi medi giornalieri utilizzati per le varie indicazioni terapeutiche sono stati di 0.030-0.035 mg/kg nel GHD pediatrico, 0.035-0.040 mg/kg nella Sindrome di Turner, 0.035 mg/kg nella sindrome di Prader Willi e nei nati SGA, 0.045 mg/kg nell'insufficienza renale, quindi sostanzialmente in linea con quelli raccomandati e utilizzati nella nostra pratica clinica quotidiana.

Per quanto riguarda il consumo generale di GH, nelle diverse regioni italiane si sono registrati andamenti totalmente disomogenei, che hanno consentito il raggruppamento di tutte le regioni in 3 grossi gruppi, omogenei per dati di consumo e non per localizzazione geografica, come riassunto nella Tabella 1.

Nel primo gruppo c'è stato un consumo di GH del 15% rispetto a una stimata popolazione da trattare del 20% (basso consumo procapite annuo di GH, pari a 277.7 mg); nel secondo gruppo c'è stato un sostanziale equilibrio tra popolazione stimata da trattare (49%) e consumo di GH (45%), con un consumo procapite annuo di GH medio di 352 mg; mentre nel terzo gruppo, a fronte di una percentuale da trattare del 31%, si è registrato un consumo di GH più elevato (39%), con un consumo procapite annuo di GH pari a 489.7 mg.

Tra le varie cause di discrepanza dei dati regionali, lo spreco di farmaco dovuto al tipo di device utilizzato sembra avere un peso del 15% circa, dimostrando quindi che il prezzo pro/mg di farmaco non risulta essere in generale un indicatore attendibile del costo della terapia.

TABELLA 1. Distribuzione per regione dei soggetti idonei al trattamento con GH e consumo reale.

Regione	Popolazione residente		Numero stimato dei soggetti da trattare			Consumo di GH nel 2011(mg)	Consumo di GH pro capite ^a (mg)
	Totale	5-19 anni	Infanzia	Età di transizione	Età adulta		
Veneto	4.937.854	686.602	543	61	305	228.183	251.0
Campania	5.834.056	1.019.000	802	102	354	371.144	295.0
Friuli VG	1.235.808	152.459	112	17	78	60.038	290.0
Gruppo 1	12.007.718	1.858.061	1.457	180	737	659.365	277.7
	20%	22%	22%	21%	20%	15%	
Lazio	5.728.688	797.283	619	77	354	348.579	332.0
Sicilia	5.051.075	821.678	638	86	311	367.151	354.7
Sardegna	1.675.411	217.191	161	23	106	97.765	337.1
Calabria	2.011.395	310.757	254	34	126	153.135	369.9
Lombardia	9.917.714	1.352.495	1061	118	614	628.091	350.3
Piemonte+ V. d'Aosta	4.585.565	581.475	470	52	285	299.203	370.8
Basilicata	587.517	86.770	60	16	36	42.372	378.3
Gruppo 2	29.557.365	4.167.649	3.263	406	1.832	1.936.295	352.0
	49%	48%	48%	48%	49%	45%	
Puglia	4.091.259	649.934	516	69	252	361.302	431.7
Emilia Romagna	4.432.418	558.835	444	52	273	321.492	418.1
Umbria	906.486	115.154	88	17	56	67.338	418.2
Toscana	3.749.813	464.555	375	39	232	293.181	453.8
Trentino AA	1.037.114	165.301	134	17	64	103.938	483.4
Liguria	1.616.788	188.228	137	17	100	124.646	490.7
Abruzzo Molise	1.662.146	225.650	179	23	103	167.445	549.0
Marche	1.565.335	208.026	153	18	96	252.128	944.3
Gruppo 3	19.061.359	2.575.683	2.026	252	1.176	1.691.469	489.7
	31%	30%	30%	30%	31%	39%	
Italia	60.626.442	8.601.393	6.746	838	3.745	4.287.129	378.4

^aConsumo di GH nel 2011. Stime di soggetti da trattare.

TABELLA 2. Stima degli effetti della dispersione del prodotto correlato al dispositivo sul consumo di ormone della crescita per il trattamento della patologia.

Patologia	Indice di efficienza					
	HAS			NICE		
	Min.	Media	Max.	Min.	Media	Max.
GHD	Non analizzato			1.02	1.05	1.13
TS	1.02	1.05	1.10	1.06	1.14	1.22
PWS	1.04	1.09	1.19	1.05	1.11	1.22
SGA	1.01	1.03	1.10	1.03	1.05	1.13
CRI	1.01	1.04	1.12	1.04	1.07	1.14

Entrando, infatti, in dettaglio nell'analisi dei devices commercializzati ed utilizzati in Italia per la somministrazione di GH, si sono evidenziate significative differenze di efficienza che, conseguentemente, si ripercuotono sulla percentuale di spreco di farmaco, dipendente da diversi fattori quali la potenziale stabilità del prodotto dopo l'apertura o la ricostituzione oppure il dosaggio utilizzato in base alla taratura del device.

Globalmente, lo spreco di farmaco che si verifica per le singole condizioni cliniche trattate con GH è riassunto in Tabella 2, dove l' "efficiency index" pari a 1 indica la potenziale assenza di spreco di farmaco, valutata separatamente da due enti sanitari (HAS e NICE).

È evidente come per tutte le condizioni analizzate esista un considerevole spreco, soprattutto per le condizioni cliniche che necessitano di più elevati dosaggi di GH (sindrome di Turner e sindrome di Prader Willi). Entrando nel dettaglio dei singoli devices, invece, il livello di inefficienza e di potenziale spreco di farmaco sono ben riassunti in Tabella 3 e Tabella 4.

Dai dati analizzati in questo studio deriva la considerazione che esiste una indubbia spropositata prescrizione di GH in alcune regioni, eccedente il reale fabbisogno, con ovvie ripercussioni sulla spesa sanitaria, mentre d'altro canto in altre regioni sembrerebbe registrarsi addirittura una sotto-prescrizione, il che potrebbe impattare negativamente sulla salute dei pazienti in quanto essere la spia di diagnosi misconosciute, dato che potrebbe risultare ancor più grave.

Per ultimo, lo spreco di farmaco dovuto ai differenti devices utilizzati per la somministrazione di GH dovrebbe essere limitato quanto più possibile, se non azzerato, tentando di personalizzare la terapia utilizzando devices consoni al dosaggio necessario per ogni singolo paziente da trattare.

In conclusione, la realtà italiana di prescrizione di GH risulta quanto mai eterogenea per motivazioni svariate che andrebbero attenzionate sempre di più per assicurare uno standard di cure analogo e ottimizzato ai pazienti di qualunque area geografica.

TABELLA 3. Consumo teorico ed effettivo annuale per tipo di dispositivo (dose minima in mg/die).

Consumo teorico annuale (mg)		Infanzia	Età di transizione		Età adulta	Totale	Indice di efficienza
		2.742.464	244.696		536.988	3.524.148	
Nomi commerciali ^a	Confezione	mg/confezione	Infanzia	Età di transizione	Età adulta	Totale	
Consumo effettivo annuale (mg)							
Genotropin	7 sir 0.6 IU/0.2 mg	1.4	2.742.464	244.696	536.988	3.524.148	1.00
	7 sir 1.2 IU/0.4 mg	2.8					
	7 sir 1.8 IU/0.6 mg	4.2					
	7 sir 2.4 IU/0.8 mg	5.6					
	7 sir 3 IU/1 mg	7.0					
	4 sir 3.6 IU/ 1.2 mg	4.8					
	4 sir 4.2 IU/ 1.4 mg	5.6					
	4 sir 4.8 IU/1.6 mg	6.4					
	4 sir 5.4 IU/ 1.8 mg	7.2					
	4 sir 6 IU/2 mg	8.0					
	1 fiala 16 IU/ 5.3 mg	5.3	3.145.962	270.185	566.120	3.982.267	1.13
	1 fiala 32 IU/12 mg	12.0	2.828.042	244.696	640.596	3.713.333	1.05
Humatrope	1 cart 6 mg	6.0	2.975.209	262.174	539.298	3.776.681	1.07
	1 cart 12 mg	12.0	2.828.042	244.696	640.596	3.713.333	1.05
Norditropin	"simplexx"- 1 cart 15 IU/5 mg	5.0	2.885.214	254.892	551.840	3.733.850	1.05
	"simplexx"- 1 cart 15 mg	15.0	2.831.442	254.892	744.882	3.831.216	1.09
Nutropin	AQ 1 cart 30 IU/ 10 mg	10.0	2.885.214	254.892	593.744	3.733.850	1.06
Saizen	1 fiala 24 IU/8 mg	8.0	3.074.651	244.696	557.423	3.876.771	1.10
Omnitrope	1 cart 3.3 mg/ml 1.5 ml	5.0	2.889.536	254.892	551.840	3.696.268	1.05
	6.7 mg/ml 1.5 ml	10.0	2.885.214	254.892	593.744	3.733.850	1.06

^aSolo i dispositivi rimborsati dal SSN italiano considerati oltre Zomacton flaconcino 4 mg non sono stati inclusi in quanto non era possibile una stima accurata della perdita a causa dell'impossibilità di essere ricostituiti in differenti concentrazioni.

TABELLA 4. Consumo teorico ed effettivo annuale per tipo di dispositivo (massima dose in mg/die).

Consumo teorico annuale (mg)		Infanzia	Età di transizione		Età adulta	Totale	Indice di efficienza
		3.098.960	305.870		536.988	3.941.818	
Nomi commerciali	Confezione	mg/confezione	Infanzia	Età di transizione	Età adulta	Totale	
Consumo effettivo annuale (mg)							
Genotropin	7 sir 0.6 IU/0.2 mg	1.4	3.098.960	305.870	536.988	3.941.818	1.00
	7 sir 1.2 IU/0.4 mg	2.8					
	7 sir 1.8 IU/0.6 mg	4.2					
	7 sir 2.4 IU/0.8 mg	5.6					
	7 sir 3 IU/1 mg	7.0					
	4 sir 3.6 IU/1.2 mg	4.8					
	4 sir 4.2 IU/1.4 mg	5.6					
	4 sir 4.8 IU/1.6 mg	6.4					
	4 sir 5.4 IU/ 1.8 mg	7.2					
	4 sir 6 IU/2 mg	8.0					
	1 fiala 16 IU/ 5.3 mg	5.3	3.653.690	324.222	566.120	4.544.032	1.15
	1 fiala 32 IU/12 mg	12.0	3.197.045	305.870	640.596	4.143.511	1.05
Humatrope	1 cart 6 mg	6.0	3.363.488	305.870	539.298	4.208.656	1.07
	1 cart 12 mg	12.0	3.197.045	305.870	640.596	4.143.511	1.05
Norditropin	"simplexx"- 1 cart 15 IU/5 mg	5.0	3.679.109	305.870	551.840	4.536.819	1.15
	"simplexx"- 1 cart 15 mg	15.0	3.285.512	305.870	744.882	4.336.264	1.10
Nutropin	AQ 1 cart 30 IU/ 10 mg	10.0	3.258.873	305.870	593.744	4.158.487	1.05
Saizen	1 fiala 24 IU/8 mg	8.0	3.314.808	305.870	557.423	4.178.101	1.06
Omnitrope	1 cart 3.3 mg/ml 1.5 ml	5.0	3.679.109	305.870	551.840	4.536.819	1.15
	6.7 mg/ml 1.5 ml	10.0	3.258.873	305.870	593.744	4.158.487	1.05

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Saizen® 5,83 mg/ml soluzione iniettabile.
2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Saizen® 5,83 mg/ml soluzione iniettabile. 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. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Soluzione iniettabile. 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. 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 (BSA) o del peso corporeo (BW). — Deficit della crescita dovuto ad un'adeguata secrezione endogena di ormone somatotropo: 0,7-1,0 mg/m² di superficie corporea (BSA) al giorno, o 0,025-0,035 mg/kg di peso corporeo (BW) al giorno, per somministrazione sottocutanea. — Deficit della crescita nelle bambine affette da disgenesia gonadica (Sindrome di Turner): 1,4 mg/m² di superficie corporea (BSA) al giorno, o 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo (BW) 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 (BSA) approssimativamente equivalenti a 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo (BW) 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, equivalente a 0,1 UI/kg/die o 3 UI/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 necessario, 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, somministrate quotidianamente per via sottocutanea. Tale dose deve essere modificata gradualmente, tenendo sotto controllo i livelli del fattore di crescita 1 insulino-simile (IGF-1). La dose finale raccomandata di ormone della crescita raramente è superiore a 1,0 mg/die. In generale si deve somministrare la dose minima efficace. In pazienti anziani o in sovrappeso, possono essere necessari dosaggi più bassi. Per la somministrazione della soluzione di Saizen®, seguire le istruzioni contenute nel foglio illustrativo e nel manuale d'uso dell'autoiniettore utilizzato: autoiniettori senz'ago cool.click o autoiniettore easypod. 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 preparazione. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al

principio attivo o a qualcuno degli altri eccipienti. 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 GH. In caso di crescita tumorale è necessario interrompere il trattamento. Non devono essere trattati con somatropina i pazienti affetti da patologie acute gravi con complicanze a seguito di intervento chirurgico a cuore aperto, chirurgia addominale, traumi accidentali multipli, insufficienza respiratoria acuta o condizioni simili. Nei bambini con malattia renale cronica, il trattamento con somatropina deve essere interrotto al momento del trapianto di rene. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Il trattamento deve essere effettuato sotto il costante controllo di un medico specialista nella diagnosi e nella cura di pazienti con deficit dell'ormone della crescita. È necessario non superare la dose giornaliera massima consigliata (vedere sezione 4.2). 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 pazienti trattati con radioterapia alla testa per la loro prima neoplasia. **Sindrome di Prader-Willi** La somatropina non è indicata per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatrici con deficit della crescita dovuto alla Sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata, a meno che non sia stato diagnosticato anche un deficit dell'ormone della crescita. Sono state riportate segnalazioni di apnea durante il sonno e morte improvvisa dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita in pazienti pediatrici affetti dalla Sindrome di Prader-Willi che avevano uno o più dei seguenti fattori di rischio: grave obesità, precedente storia di ostruzione alle vie aeree superiori o di apnea durante il sonno oppure infezione respiratoria non identificata. **Leucemia** È 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 potrebbe 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. La presenza di retinopatia progressiva non dovrebbe portare all'interruzione del trattamento sostitutivo con somatropina. Nel caso si manifestino cambiamenti di tipo preproliferativo e la presenza di retinopatia proliferativa, la terapia sostitutiva con somatropina deve essere interrotta. **Funzione tiroidea** L'ormone della crescita aumenta la conversione extra-tiroidea da T4 a T3 e può quindi mettere in evidenza un incipiente ipotiroidismo. È 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. **Iperensione 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 venisse ripreso il trattamento con l'ormone della crescita, è necessario un accurato monitoraggio dei sintomi di ipertensione endocranica. **Pancreatite** Sebbene rara, la pancreatite dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti trattati con somatropina, soprattutto i bambini che sviluppano dolore addominale. **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. 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. 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. Nei bambini di bassa statura nati SGA, altre motivazioni mediche o trattamenti che potrebbero 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 periodicamente 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 le misure ripetute dei 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-Russel 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. 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. La sede di iniezione deve essere cambiata al fine di evitare la comparsa di lipoatrofia. Il deficit dell'ormone della crescita negli adulti 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. In tutti i pazienti che sviluppano patologie acute gravi, il possibile beneficio derivante dal trattamento con somatropina deve essere valutato rispetto al potenziale rischio.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce gli effetti stimolatori della crescita dei prodotti contenenti somatropina. Nei pazienti affetti da carenza di ACTH la terapia sostitutiva con glucocorticoidi deve essere attentamente adattata in modo da evitare qualsiasi effetto inibitorio sull'ormone della crescita. 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. È possibile soprattutto un aumento della clearance dei composti metabolizzati dal citocromo P450 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 Gravidanza e allattamento **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. Non sono disponibili dati sull'uso di somatropina durante la gravidanza negli animali (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Pertanto va 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.

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, soprattutto con la somministrazione sottocutanea. 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 collaterali rispetto a quelli con esordio del deficit in età adulta. In alcuni pazienti possono comparire anticorpi contro la somatropina; il significato clinico di questi anticorpi è sconosciuto, tuttavia 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. È 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. In studi post-marketing è stata segnalata pancreatite durante terapia con ormone della crescita. Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Molto raro (<1/10.000)	Non Nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea (casi isolati)	Iperensione endocranica idiopatica (iperensione endocranica benigna) Sindrome del tunnel carpale		
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	
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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni al sito dell'iniezione: lipoatrofia localizzata, che può essere evitata cambiando il sito di iniezione			

4.9 Sovradosaggio Non sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto. Comunque, superare le dosi raccomandate può causare effetti collaterali. 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. Può verificarsi 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 (GH) vengono raggiunte dopo circa 4 ore ed i livelli sierici di GH ritornano ai valori basali entro 24 ore, indicando che non c'è accumulo di GH in seguito a somministrazioni ripetute. Le soluzioni iniettabili di Saizen® (5,83 mg/ml e 8,00 mg/ml) somministrate per via sottocutanea hanno dimostrato di essere bioequivalenti alla formulazione liofilizzata 8 mg. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** La tollerabilità locale di Saizen® soluzione iniettabile, quando somministrata negli animali ad una concentrazione di 8 mg/ml e ad un volume di 1 ml/sito di iniezione, è stata considerata buona e adatta alla somministrazione sottocutanea. I dati non clinici che si basano su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose singola e ripetuta e genotossicità, non evidenziano rischi per l'uomo. Non sono stati condotti test formali di carcinogenicità. Ciò è giustificato, data la natura proteica del farmaco ed i risultati negativi dei test di genotossicità. Gli effetti potenziali di rhGH sulla crescita di tumori pre-esistenti sono stati valutati attraverso esperimenti *in vitro* e *in vivo* che hanno dimostrato che rhGH non causa o stimola tumori nei pazienti. Gli studi di tossicità della riproduzione non indicano alcun effetto avverso sulla fertilità e sulla riproduzione, nonostante la somministrazione di dosi sufficientemente alte e tali da produrre alcuni effetti farmacologici sulla crescita. **6. INFORMAZIONI**

FARMACEUTICHE 6.1 Lista 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** 18 mesi. La stabilità chimico-fisica del prodotto è dimostrata per 28 giorni a $5\pm 3^{\circ}\text{C}$. Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto deve essere conservato per 28 giorni ad una temperatura di $2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$. Condizioni e tempi di conservazione diversi sono sotto la responsabilità del paziente. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Conservare in frigorifero ($2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$). Non congelare. Conservarlo nella confezione originale per proteggerlo dalla luce. L'autoiniettore easypod, quando contiene la cartuccia di Saizen®, deve essere conservato in frigorifero ($2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$). Quando si utilizzano gli autoiniettori senz'ago cool.click, solo la cartuccia di Saizen® deve essere conservata in frigorifero ($2^{\circ}\text{C}-8^{\circ}\text{C}$). **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. Saizen® 5,83 mg/ml soluzione iniettabile 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). È 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 gli autoiniettori senz'ago cool.click o con l'autoiniettore easypod. Per la conservazione degli autoiniettori, 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 medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Merck Serono S.p.A., Via Casilina 125 - 00176 Roma. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** "5,83 mg/ml soluzione iniettabile" 1 cartuccia vetro da 6 mg/1,03 ml soluzione - AIC n° 026863148; "5,83 mg/ml soluzione iniettabile" 5 cartucce vetro da 6 mg/1,03 ml soluzione - AIC n° 026863151. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** 18 Aprile 2013. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 12/2013.

Prezzo al pubblico: "5,83 mg/ml soluzione iniettabile" 1 cartuccia vetro da 6 mg/1,03 ml soluzione, € 274,21.

IL SUDDETTO PREZZO NON È COMPRESIVO DELLE RIDUZIONI DI LEGGE.

Classe di rimborsabilità: A (nota 39).

Classificazione ai fini della fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL) - ricetta accompagnata da prescrizione del centro ipostaturalismi.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Saizen® 8 mg/ml soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Saizen® 8 mg/ml soluzione iniettabile. Ogni cartuccia contiene 1,50 ml di soluzione (12 mg di somatropina*) o 2,50 ml di soluzione (20 mg di somatropina*). *ormone della crescita umano ricombinante, prodotto da cellule di mammifero mediante la tecnica del DNA ricombinante. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Soluzione iniettabile. 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 dei: **Bambini e adolescenti**: — Deficit della crescita nei bambini dovuto a ridotta o mancata secrezione endogena di ormone somatotropo. — Deficit della crescita nelle bambine affette da disgenesia gonadica (Sindrome di Turner), confermata da analisi cromosomica. — Deficit della crescita da insufficienza renale cronica (IRC) in bambini prepuberi. — Disturbo della crescita (altezza corrente espressa in unità di deviazione standard (SDS) $< -2,5$ e altezza corretta in base alla statura dei genitori espressa in SDS < -1) in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA) con un peso e/o una lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (DS), che non hanno evidenziato un sufficiente recupero della crescita (velocità di crescita SDS < 0 nell'ultimo anno) entro il 4° anno di età o successivi. **Adulti**: — Terapia sostitutiva negli adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita diagnosticato mediante un test dinamico per la valutazione del deficit dell'ormone della crescita. I pazienti devono anche rispondere ai seguenti criteri: — Insorgenza in età pediatrica: i pazienti ai quali durante l'infanzia è stato diagnosticato un deficit di ormone della crescita, devono essere nuovamente sottoposti ad accertamento al fine di confermare il deficit di ormone della crescita prima di iniziare una terapia sostitutiva con Saizen®. — Insorgenza in età adulta: i pazienti devono avere un deficit di ormone della crescita conseguente ad una malattia ipotalamica o ipofisaria e devono presentare almeno un altro deficit

ormonale (ad eccezione del deficit di prolattina) che sia sottoposto ad adeguato trattamento terapeutico, prima di iniziare una terapia sostitutiva con ormone della crescita. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Saizen® 8 mg/ml è studiato per l'uso in dosi multiple per il singolo paziente. 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 (BSA) o del peso corporeo (BW). — Deficit della crescita dovuto ad un'adeguata secrezione endogena di ormone somatotropo: 0,7-1,0 mg/m² di superficie corporea (BSA) al giorno, o 0,025-0,035 mg/kg di peso corporeo (BW) al giorno, per somministrazione sottocutanea. — Deficit della crescita nelle bambine affette da disgenesia gonadica (Sindrome di Turner): 1,4 mg/m² di superficie corporea (BSA) al giorno, o 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo (BW) 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 (BSA) approssimativamente equivalenti a 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo (BW) 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, equivalente a 0,1 UI/kg/die o 3 UI/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 < 2 cm/anno), e, se necessario, 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, somministrate quotidianamente per via sottocutanea. Tale dose deve essere modificata gradualmente, tenendo sotto controllo i livelli del fattore di crescita 1 insulino-simile (IGF-1). La dose finale raccomandata di ormone della crescita raramente è superiore a 1,0 mg/die. In generale si deve somministrare la dose minima efficace. In pazienti anziani o in sovrappeso, possono essere necessari dosaggi più bassi. Per la somministrazione della soluzione di Saizen®, seguire le istruzioni contenute nel foglio illustrativo e nel manuale d'uso dell'autoiniettore utilizzato: autoiniettori senz'ago cool.click o autoiniettore easypod. 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 preparazione.

4.3 Controindicazioni Ipersensibilità al principio attivo o a qualcuno degli altri eccipienti. 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 GH. In caso di crescita tumorale è necessario interrompere il trattamento. 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 similari. Nei bambini con malattia renale cronica, il trattamento con somatropina deve essere interrotto al momento del trapianto di rene. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Il trattamento deve essere effettuato sotto il costante controllo di un medico specialista nella diagnosi e nella cura di pazienti con deficit dell'ormone della crescita. È necessario non superare le dosi giornaliere massima consigliata (vedere sezione 4.2). 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 pazienti trattati con radioterapia alla testa per la loro prima neoplasia. **Sindrome di Prader-Willi** La somatropina non è indicata per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatrici con deficit della crescita dovuto alla Sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata, a meno che non sia stato diagnosticato anche un deficit dell'ormone della crescita. Sono state riportate segnalazioni di apnea durante il sonno e morte improvvisa dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita in pazienti pediatrici affetti dalla Sindrome di Prader-Willi che avevano uno o più dei seguenti fattori di rischio: grave obesità, precedente storia di ostruzione alle vie aeree superiori o di apnea durante il sonno oppure infezione respiratoria non identificata. **Leucemia** È 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 potrebbe 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. La presenza di retinopatia progressiva non dovrebbe portare all'interruzione del trattamento sostitutivo con somatropina. Nel caso si manifestino cambiamenti di tipo preproliferativo e la presenza di retinopatia proliferativa, la terapia sostitutiva con somatropina deve essere interrotta. **Funzione tiroidea** L'ormone della crescita aumenta la conversione extra-tiroidea da T4 a T3 e può quindi mettere in evidenza un incipiente ipotiroidismo. È 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. **Iperensione 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 venisse ripreso il trattamento con l'ormone della crescita, è necessario un accurato monitoraggio dei sintomi di ipertensione endocranica. **Pancreatite** Sebbene rara, la pancreatite dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti trattati con somatropina, soprattutto in bambini che sviluppano dolore addominale. **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. 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. 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. Nei bambini di bassa statura nati SGA, altre motivazioni mediche o trattamenti che potrebbero 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 periodicamente 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 le misure ripetute dei 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 nell'inizio del 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-Russel 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. 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. La sede di iniezione deve essere cambiata al fine di evitare la comparsa di lipatrofia. Il deficit dell'ormone della crescita negli adulti 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. In tutti i pazienti che sviluppano patologie acute gravi, il possibile beneficio derivante dal trattamento con somatropina deve essere valutato rispetto al potenziale rischio. **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione** Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce gli effetti stimolatori della crescita dei prodotti contenenti somatropina. Nei pazienti affetti da carenza di ACTH la terapia sostitutiva con glucocorticoidi deve essere attentamente adattata in modo da evitare qualsiasi effetto inibitorio sull'ormone della crescita. 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. È possibile soprattutto un aumento della clearance dei composti metabolizzati dal citocromo P450 3A4 (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 Gravidanza e allattamento** **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. Non sono disponibili dati sull'uso di somatropina durante la gravidanza negli animali (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Pertanto va 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. **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, soprattutto con la somministrazione sottocutanea. 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 collaterali rispetto a quelli con esordio del deficit in età adulta. In alcuni pazienti possono comparir-

re anticorpi contro la somatropina; il significato clinico di questi anticorpi è sconosciuto, tuttavia 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. È 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. In studi post-marketing è stata segnalata pancreatite durante terapia con ormone della crescita. Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Molto raro (<1/10.000)	Non Nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea (casi isolati)	Iperensione endocranica idiopatica (iperensione endocranica benigna) Sindrome del tunnel carpale		
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	
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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni al sito dell'iniezione: lipatrofia localizzata, che può essere evitata cambiando il sito di iniezione			

4.9 Sovradosaggio Non sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto. Comunque, superare le dosi raccomandate può causare effetti collaterali. 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. Può verificarsi una saturazione relativa degli effetti di Saizen® in seguito alla somministrazione di alte dosi. Ciò non si verifica per la glicemia e l'escrezione urinaria del peptide C, i cui valori sono significativamente elevati solo dopo la somministrazione di elevati dosaggi (20 mg). In uno studio clinico randomizzato, dove sono stati trattati bambini di bassa statura nati SGA in età prepuberale per 3 anni con un dosaggio di 0,067 mg/kg al giorno, è risultato un guadagno medio di altezza espressa in unità di deviazione standard (SDS)

pari a +1,8. I bambini che non sono stati trattati per più di tre anni, hanno perso parte dei benefici del trattamento, tuttavia è stato riscontrato un guadagno significativo dell'altezza pari a +0,7, espresso in unità di deviazione standard (SDS), al raggiungimento dell'altezza finale (p<0,01 confrontato con il basale). I pazienti che hanno ricevuto un secondo trattamento, dopo un periodo variabile di osservazione, hanno mostrato un guadagno totale in altezza che, espresso in unità di deviazione standard (SDS), è stato pari a +1,3 al raggiungimento dell'altezza finale (p=0,001 confrontato con il basale). (La media cumulata della durata del trattamento nel secondo gruppo è stata di 6,1 anni). Il guadagno dell'altezza espressa in unità di deviazione standard (SDS) (+1,3±1,1) al raggiungimento dell'altezza finale è stato in questo gruppo significativamente diverso (p<0,05) rispetto al guadagno in altezza espressa in unità di deviazione standard (SDS) (+0,7±0,8) ottenuta 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 (GH) vengono raggiunte dopo circa 4 ore ed i livelli sierici di GH ritornano ai valori basali entro 24 ore, indicando che non c'è accumulo di GH in seguito a somministrazioni ripetute. Le soluzioni iniettabili di Saizen® (5,83 mg/ml e 8,00 mg/ml) somministrate per via sottocutanea hanno dimostrato di essere bioequivalenti alla formulazione liofilizzata 8 mg. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** La tollerabilità locale di Saizen® soluzione iniettabile, quando somministrata negli animali ad una concentrazione di 8 mg/ml e ad un volume di 1 ml/sito di iniezione, è stata considerata buona e adatta alla somministrazione sottocutanea. I dati non clinici che si basano su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose singola e ripetuta e genotossicità, non evidenziano rischi per l'uomo. Non sono stati condotti test formali di carcinogenicità. Ciò è giustificato, data la natura proteica del farmaco ed i risultati negativi dei test di genotossicità. Gli effetti potenziali di rhGH sulla crescita di tumori pre-esistenti sono stati valutati attraverso esperimenti *in vitro* e *in vivo* che hanno dimostrato che rhGH non causa o stimola tumori nei pazienti. Gli studi di tossicità della riproduzione non indicano alcun effetto avverso sulla fertilità e sulla riproduzione, nonostante la somministrazione di dosi sufficientemente alte e tali da produrre alcuni effetti farmacologici sulla crescita. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE** **6.1 Lista degli eccipienti** Saccarosio; Polossamerio 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** 18 mesi. La stabilità chimico-fisica del prodotto è dimostrata per 28 giorni a 5±3°C. Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto deve essere conservato per 28 giorni ad una temperatura di 2°C-8°C. Condizioni e tempi di conservazione diversi sono sotto la responsabilità del paziente. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. Conservarlo nella confezione originale per proteggerlo dalla luce. L'autoiniettore easypod, quando contiene la cartuccia di Saizen®, deve essere conservato in frigorifero (2°C-8°C). Quando si utilizzano gli autoiniettori senz'ago cool.click, solo la cartuccia di Saizen® deve essere conservata in frigorifero (2°C-8°C). **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. Saizen® 8mg/ml soluzione iniettabile è disponibile nelle seguenti confezioni: Confezione con 1 cartuccia, ognuna contenente 1,50 ml di soluzione (12 mg di somatropina). Confezione con 5 cartucce, ognuna contenente 1,50 ml di soluzione (12 mg di somatropina). Confezione con 1 cartuccia, ognuna contenente 2,50 ml di soluzione (20 mg di somatropina). Confezione con 5 cartucce, ognuna contenente 2,50 ml di soluzione (20 mg di somatropina). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** La cartuccia contenente la soluzione di Saizen® 8 mg/ml deve essere utilizzata esclusivamente con gli autoiniettori senz'ago cool.click o con l'autoiniettore easypod. Per la conservazione degli autoiniettori, 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 medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Merck Serono S.p.A., Via Casilina 125 - Roma **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** "8 mg/ml soluzione iniettabile" 1 cartuccia vetro da 12 mg/1,50 ml soluzione - AIC n° 026863163; "8 mg/ml soluzione iniettabile" 5 cartucce vetro da 12 mg/1,50 ml soluzione - AIC n° 026863175; "8 mg/ml soluzione iniettabile" 1 cartuccia vetro da 20 mg/2,50 ml soluzione - AIC n° 026863187; "8 mg/ml soluzione iniettabile" 5 cartucce vetro da 20 mg/2,50 ml soluzione - AIC n° 026863199. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** 18 Aprile 2013. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 12/2013.

Prezzo al pubblico: "8 mg/ml soluzione iniettabile" 1 cartuccia vetro da 12 mg/1,50 ml soluzione, € 548,43.

IL SUDDETTO PREZZO NON È COMPRENSIVO DELLE RIDUZIONI DI LEGGE.

Classe di rimborsabilità: A (nota 39).

Classificazione ai fini della fornitura: Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL) - ricetta accompagnata da prescrizione del centro ipostaturalismi.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Saizen® 8 mg click easy polvere e solvente per soluzione iniettabile. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni flaconcino di Saizen® 8 mg click.easy contiene 8 mg di somatotropina* (ormone della crescita umano ricombinante). *prodotto da cellule di mammifero mediante la tecnica del DNA ricombinante. La ricostituzione con il solvente batteriostatico contenuto nella cartuccia porta ad una concentrazione di 5,83 mg/ml. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Polvere e solvente per soluzione iniettabile. Aspetto della polvere: polvere bianca liofilizzata. Aspetto del solvente: Soluzione chiara ed incolore. Il pH della soluzione ricostituita è 6.5-8.5. **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 disgenesi gonadica (Sindrome di Turner), confermata da analisi cromosomica. — Deficit della crescita da insufficienza renale cronica (IRC) in bambini prepuberi. — Disturbo della crescita (altezza corrente espressa in unità di deviazione standard (SDS) < -2.5 e altezza corretta in base alla statura dei genitori espressa in SDS < -1) in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA) con un peso e/o una lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (DS), che non hanno evidenziato un sufficiente recupero della crescita (velocità di crescita SDS < 0 nell'ultimo anno) entro il 4° anno di età o successivi. **Adulti:** — Terapia sostitutiva negli adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita diagnosticato mediante un test dinamico per la valutazione del deficit dell'ormone della crescita. I pazienti devono anche rispondere ai seguenti criteri: — Insorgenza in età pediatrica: i pazienti ai quali durante l'infanzia è stato diagnosticato un deficit di ormone della crescita, devono essere nuovamente sottoposti ad accertamento al fine di confermare il deficit di ormone della crescita prima di iniziare una terapia sostitutiva con Saizen®. — Insorgenza in età adulta: i pazienti devono avere un deficit di ormone della crescita conseguente ad una malattia ipotalamica o ipofisaria e devono presentare almeno un altro deficit ormonale (ad eccezione del deficit di prolattina) che sia sottoposto ad adeguato trattamento terapeutico, prima di iniziare una terapia sostitutiva con ormone della crescita. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Saizen® 8 mg click.easy è studiato per l'uso in dosi multiple. Il dosaggio di Saizen® deve essere adattato per ogni singolo paziente in funzione dell'area della sua superficie corporea (BSA) o del peso corporeo (BW). Si raccomanda che Saizen® sia somministrato prima di andare a letto secondo il seguente dosaggio: **Bambini ed adolescenti:** — Deficit della crescita dovuto ad un'adeguata secrezione endogena di ormone somatotropo: 0,7-1,0 mg/m² di superficie corporea (BSA) al giorno, o 0,025-0,035 mg/kg di peso corporeo (BW) al giorno, per somministrazione sottocutanea. — Deficit della crescita nelle bambine affette da disgenesi gonadica (Sindrome di Turner): 1,4 mg/m² di superficie corporea (BSA) al giorno, o 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo (BW) al giorno, per somministrazione sottocutanea. La terapia concomitante con steroidi anabolizzanti non androgenici in pazienti affetti da con la 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 (BSA) approssimativamente equivalenti a 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo (BW) 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, equivalente a 0,1 UI/kg/die o 3 UI/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 < 2 cm/anno), e, se necessario, quando l'età ossea è > 14 anni (femmine) o > 16 anni (maschi), corrispondente alla chiusura delle cartilagini epifisarie di accrescimento. **Adulti:** — Deficit dell'ormone della crescita negli adulti. All'inizio della terapia è raccomandato l'utilizzo di basse dosi di somatotropina, pari a 0,15-0,3 mg, somministrate quotidianamente per via sottocutanea. Tale dose deve essere modificata gradualmente, tenendo sotto

controllo i livelli del fattore di crescita 1 insulino-simile (IGF-1). La dose finale raccomandata di ormone della crescita raramente è superiore a 1,0 mg/die. In generale si deve somministrare la dose minima efficace. In pazienti anziani o in sovrappeso, possono essere necessari dosaggi più bassi. Per la somministrazione della soluzione ricostituita di Saizen® 8 mg click.easy, seguire le istruzioni contenute nel foglio illustrativo e nel manuale d'uso dell'autoiniettore utilizzato: autoiniettore one.click, autoiniettore senz'ago cool.click o autoiniettore easypod. 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. La polvere per ottenere la soluzione iniettabile deve essere ricostituita utilizzando l'occluso solvente batteriostatico (0,3% (p/v) metacresolo in acqua per preparazioni iniettabili) per uso parenterale, utilizzando il dispositivo per la ricostituzione click.easy. Si rimanda al paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla preparazione. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o a qualcuno degli altri eccipienti. La somatotropina non deve essere usata per promuovere la crescita in bambini in cui si sia verificata la saldatura completa delle epifisi. La somatotropina 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 GH. In caso di crescita tumorale è necessario interrompere il trattamento. Non devono essere trattati con somatotropina 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 somatotropina deve essere interrotto al momento del trapianto di rene. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Il trattamento deve essere effettuato sotto il costante controllo di un medico specialista nella diagnosi e nella cura di pazienti con deficit dell'ormone della crescita. È necessario non superare la dose giornaliera massima consigliata (vedere sezione 4.2). 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 somatotropina dopo la prima neoplasia. Tumori intracranici, in particolare meningiomi, sono stati la più comune di queste seconde neoplasie in pazienti trattati con radioterapia alla testa per la loro prima neoplasia. **Sindrome di Prader-Willi** Saizen® non è indicato per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatrici con deficit della crescita dovuto alla Sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata, a meno che non sia stato diagnosticato anche un deficit dell'ormone della crescita. Sono state riportate segnalazioni di apnea durante il sonno e morte improvvisa dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita in pazienti pediatrici affetti dalla Sindrome di Prader-Willi 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** È stata segnalata leucemia in un piccolo numero di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatotropina. 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 somatotropina 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 potrebbe richiedere un aggiustamento una volta iniziata la terapia con prodotti contenenti somatotropina. I pazienti diabetici o intolleranti al glucosio devono essere strettamente monitorati durante il trattamento con somatotropina. La presenza di retinopatia pregressa non dovrebbe portare all'interruzione del trattamento sostitutivo con somatotropina. Nel caso si manifestino cambiamenti di tipo preproliferativo e la presenza di retinopatia proliferativa, la terapia sostitutiva con somatotropina deve essere interrotta. **Funzione tiroidea** L'ormone della crescita aumenta la conversione extra-tiroidea da T4 a T3 e può quindi mettere in evidenza un incipiente ipotiroidismo. È 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 somatotropina. **Iperensione 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 venisse ripreso il trattamento con l'ormone della crescita, è necessario un accurato monitoraggio dei sintomi di ipertensione endocranica. **Pancreatite** Sebbene rara, la pancreatite dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti trattati con somatropina, soprattutto i bambini che sviluppano dolore addominale. **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. 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. 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. Nei bambini di bassa statura nati SGA, altre motivazioni mediche o trattamenti che potrebbero spiegare i disturbi della crescita dovrebbero 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 periodicamente 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 manifestato, il trattamento con l'ormone della crescita non deve essere effettuato. Per i pazienti SGA è raccomandato misurare i livelli di IGF-I prima di cominciare il trattamento e due volte l'anno durante la terapia. Se le misure ripetute dei livelli di IGF-I 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-I/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-Russel 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. 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. La sede di iniezione deve essere cambiata al fine di evitare la comparsa di lipatrofia. Il deficit dell'ormone della crescita negli adulti 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. In tutti i pazienti che sviluppano patologie acute gravi, il possibile beneficio derivante dal trattamento con somatropina deve essere valutato rispetto al potenziale rischio. **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione** Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce gli effetti stimolatori della crescita dei prodotti contenenti somatropina. Nei pazienti affetti da carenza di ACTH la terapia sostitutiva con glucocorticoidi dovrà essere attentamente adattata in modo da evitare qualsiasi effetto inibitorio sull'ormone della crescita. 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. È possibile soprattutto un aumento della clearance dei composti metabolizzati dal citocromo P 450 3 A4 (ad es steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) con conseguente abbassamento dei loro livelli plasmatici. Il significato clinico di questo fenomeno non è noto. **4.6 Gravidanza e allattamento** **Gravidanza:** Gli studi condotti sugli animali sono insufficienti e/o non sono disponibili relativamente agli effetti su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione al Saizen® durante la gravidanza, pertanto va evitata la somministrazione di prodotti contenenti somatropina durante la gravidanza ed in donne potenzialmente fertili che non fanno uso di con-

traccettivi. **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. **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, soprattutto con la somministrazione sottocutanea. 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 collaterali rispetto a quelli con esordio del deficit in età adulta. In alcuni pazienti possono comparire anticorpi contro la somatropina; il significato clinico di questi anticorpi è sconosciuto, tuttavia 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. È 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. In studi post-marketing è stata segnalata pancreatite durante terapia con ormone della crescita. Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non Comune (≥1/1.000, <1/100)	Molto raro (<1/10.000)	Non Nota
Patologie del sistema nervoso		Iperensione endocranica idiopatica (ipertensione endocranica benigna). Sindrome del tunnel carpale		Cefalea (casi isolati)
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	
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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni al sito dell'iniezione: lipatrofia localizzata, che può essere evitata cambiando il sito di iniezione			

4.9 Sovradosaggio Non sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto. Comunque superare le dosi raccomandate può causare effetti collaterali. 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, IGF-1R, IGF-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. Può verificarsi 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 che espresso in unità di deviazione standard (SDS) è stato pari a +0,7 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 stato di 6,1 anni). Il guadagno dell'altezza espressa in unità di deviazione standard (SDS) (+1,3±1,1) al raggiungimento dell'altezza finale è stato in questo gruppo significativamente diverso ($p<0.05$) rispetto al guadagno in altezza espressa in unità di deviazione standard (SDS) (+0,7±0,8) ottenuto dal primo gruppo che ha ricevuto solamente un trattamento medio di 3 anni. Un secondo studio clinico ha investigato due diversi schemi posologici per quattro anni. Un gruppo è stato trattato con 0,067 mg/kg al giorno per 2 anni e poi tenuto in osservazione, senza trattamento, per due anni. Il secondo gruppo ha ricevuto 0,067 mg/kg al giorno nel primo e nel terzo anno e non ha ricevuto trattamento nel secondo e nel quarto anno. I due regimi di trattamento hanno portato ad una dose somministrata cumulativa pari a 0,033 mg/kg al giorno, tenendo in considerazione i quattro anni totali di periodo dello studio. Entrambi i gruppi, alla fine dei 4 anni di studio, hanno mostrato un incremento nella velocità di crescita sovrapponibile ed un significativo aumento dell'altezza espressa in unità di deviazione standard (SDS) pari a +1,55 ($p<0.0001$) e +1,43 ($p<0.0001$) rispettivamente. I dati di sicurezza a lungo termine sono ancora limitati. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** La farmacocinetica di Saizen® è lineare almeno fino alla dose di 8 UI (2,67 mg). A dosi superiori (60 UI/20 mg) non si possono escludere andamenti non-lineari, benché privi di rilevanza clinica. In volontari sani dopo somministrazione endovenosa il volume di distribuzione allo stato stazionario (steady-state) è di 7 l, la clearance metabolica totale è di circa 15 l/ora mentre la clearance renale è trascurabile ed il farmaco mostra un'emivita di eliminazione tra i 20 ed i 35 minuti. Dopo somministrazione di una dose singola di Saizen® per via sottocutanea e intramuscolare, l'emivita terminale apparente è molto più lunga, tra le 2 e le 4 ore. Ciò è dovuto ad un più limitato processo di assorbimento. Le massime concentrazioni sieriche di ormone della crescita (GH) vengono raggiunte dopo circa 4 ore ed i livelli sierici di GH ritornano ai valori basali entro 24 ore, indicando che non c'è accumulo di GH in seguito a somministrazioni ripetute. La biodisponibilità assoluta è del 70-90% con entrambe le vie di somministrazione. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** La tollerabilità locale delle soluzioni di Saizen®, contenenti 0,3% di metacresolo, quando somministrate negli animali, è stata considerata buona e adatta alla somministrazione s.c. ed i.m. I dati non clinici che si basano su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose singola e genotossicità

non evidenziano rischi per l'uomo. Non sono stati condotti tests formali di carcinogenicità. Ciò è giustificato data la natura proteica del farmaco ed i risultati negativi dei test di genotossicità. Gli effetti potenziali di rhGH sulla crescita di tumori pre-esistenti sono stati valutati attraverso esperimenti *in vitro* e *in vivo*, che hanno mostrato che rhGH non causa o stimola tumori nei pazienti. Gli studi di tossicità della riproduzione non indicano alcun effetto avverso sulla fertilità e sulla riproduzione, nonostante la somministrazione di dosi sufficientemente alte e tali da produrre alcuni effetti farmacologici sulla crescita. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE** **6.1 Lista degli eccipienti** Polvere: Saccarosio; Acido fosforico (per l'aggiustamento del pH); Idrossido di sodio (per adattamento del pH). Solvente: Soluzione di metacresolo (0.3% p/v come conservante) in 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** 3 anni. Dopo la ricostituzione, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni in frigorifero (2°C-8°C). **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Conservare ad una temperatura inferiore a 25°C. Non congelare. Conservarlo nella confezione originale per proteggerlo dalla luce. Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito vedi paragrafo 6.3. Gli autoiniettori easypod e one.click, quando contengono una cartuccia ricostituita di Saizen®, devono essere conservati in frigorifero (2°C-8°C). Quando si utilizza l'autoiniettore senz'ago cool.click, solo la cartuccia ricostituita di Saizen® deve essere conservata in frigorifero (2°C-8°C). **6.5 Natura e contenuto della confezione** I flaconcini DIN 2R da 3 ml contenenti 8 mg di polvere e le cartucce da 3 ml contenenti 1,37 ml di solvente sono in vetro neutro (tipo I). I flaconcini e le cartucce sono chiusi con tappi in gomma. Saizen® 8 mg click.easy è disponibile nelle seguenti confezioni: 1 flaconcino di Saizen® 8 mg e 1 cartuccia di solvente batteriostatico inseriti in 1 dispositivo per la ricostituzione (click.easy) costituito da un alloggiamento del dispositivo e una cannula sterile per il trasferimento. 5 flaconcini di Saizen® 8 mg e 5 cartucce di solvente batteriostatico inseriti in 5 dispositivi per la ricostituzione (click.easy) costituiti ciascuno da un alloggiamento del dispositivo ed una cannula sterile per il trasferimento. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** La cartuccia contenente la soluzione ricostituita di Saizen® 8 mg click.easy deve essere utilizzata esclusivamente con l'autoiniettore one.click, con l'autoiniettore senz'ago cool.click o con l'autoiniettore easypod. Per la conservazione degli autoiniettori, contenenti la cartuccia, vedere il paragrafo 6.4. La soluzione ricostituita deve essere limpida, senza particelle. Se la soluzione contiene particelle, non deve essere somministrata. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Merck Serono S.p.A., Via Casilina 125 - Roma. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** 1 flaconcino di Saizen®, 1 cartuccia di solvente batteriostatico inseriti in 1 dispositivo per la ricostituzione (click.easy) costituito da un alloggiamento del dispositivo ed una cannula sterile per il trasferimento - AIC 026863100. 5 flaconcini di Saizen®, 5 cartucce di solvente batteriostatico inseriti in 5 dispositivi per la ricostituzione (click.easy) costituiti ciascuno da un alloggiamento del dispositivo ed una cannula sterile per il trasferimento - AIC 026863112. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** 05/07/2001– 03/04/2009. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 12/2013.

Classe A - RRL - Nota 39 - Prezzo al pubblico: € 382,63 - Il prezzo indicato non comprende le riduzioni temporanee (determinazioni AIFA 2006 - 2007).

