

Progress *in* Endocrinology

Vol. 4 • N. 2 • Dicembre 2016

GH Research

LITERATURE UPDATE



MERCK

Indice

- Un esame degli effetti di differenti dosi di ormone della crescita umano ricombinante su bambini con deficit di ormone della crescita **3**
*Commento a cura di **Maria Erminia Camarca***
- Il deficit di ormone della crescita durante la giovane età adulta (transizione) ed i benefici della terapia con ormone della crescita **7**
*Commento a cura di **Daniela Cioffi***
- Resistina, visfatina, leptina e omentina sono differentemente correlate a parametri ormonali e metabolici in bambini con deficit di ormone della crescita..... **13**
*Commento a cura di **Alessandro Ciresi, Carla Giordano***
- Effetti dell'ormone della crescita sull'osso **16**
*Commento a cura di **Mara Ferrari***
- L'aggiunta del test di stimolo con glucagone al test del digiuno diagnostico favorisce l'identificazione dei bambini con livelli sufficienti di GH **20**
*Commento a cura di **Francesco Lanzafame***

Supplemento n. .. del .././2016 a "Momenti di Medicina e Chirurgia" n. .. del .././2016. 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

15E1171 - 11/16

Copyright © 2017 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, Stampa ed Allestimento Momento Medico*

Resistina, visfatina, leptina e omentina sono differenzialmente correlate a parametri ormonali e metabolici in bambini con deficit di ormone della crescita

Ciresi A, Pizzolanti G,
Leotta M et al.

Resistin, visfatin, leptin and omentin are differently related to hormonal and metabolic parameters in growth hormone-deficient children.

J Endocrinol Invest
2016; 39(9):1023-30.

ABSTRACT

Background Nonostante siano ampiamente riconosciuti gli effetti del GH sul tessuto adiposo e il ruolo metabolico delle adipocitochine, i dati in letteratura sono piuttosto discordanti.

Obiettivo Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'impatto della terapia con GH su una serie di adipocitochine aventi un chiaro ruolo metabolico ma poco studiate in questo contesto clinico.

Materiali e metodi In questo studio prospettico sono stati valutati 31 bambini prepuberi (25 M, 6 F; età media di 8.5 ± 1.6 anni) affetti da deficit di GH (GHD) isolato e trattati con GH per almeno 12 mesi consecutivi e 30 controlli sani appaiati per età e sesso. Sia in baseline (in tutti i soggetti) che dopo 12 mesi di terapia (nel gruppo GHD) sono stati valutati parametri auxologici e metabolici, indici di insulino-sensibilità, leptina, recettore solubile della leptina, adiponectina, visfatina, resistina, omentina, la adipocyte fatty acid-binding protein e la retinol-binding protein-4.

Risultati In baseline non si è evidenziata nessuna differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda la maggior parte dei parametri metabolici, ad eccezione di più elevati livelli di colesterolo LDL ($p=0.004$) nel gruppo GHD. All'analisi multivariata, i livelli di LDL sono risultati indipendentemente associati con quelli di resistina ($B 0.531$; $p=0.002$), mentre i livelli di IGF-I sono stati gli unici a risultare indipendentemente associati con quelli di visfatina ($B 0.688$; $p<0.001$). Dopo 12 mesi di terapia si è evidenziato un aumento significativo dei livelli di insulinemia a digiuno ($p=0.008$), Homa-IR ($p=0.007$) e visfatina ($p<0.001$), con una concomitante riduzione di colesterolo LDL ($p=0.015$), QUICKI ($p=0.001$), ISI Matsuda ($p=0.006$), leptina ($p=0.015$) e omentina ($p=0.003$). All'analisi multivariata, il BMI è risultata l'unico parametro indipendentemente associato con i livelli di leptina ($B 0.485$; $p=0.040$).

Conclusioni Il trattamento con GH modifica il profilo delle adipocitochine e queste modifiche possono contribuire ai cambiamenti clinici e metabolici osservati in corso di terapia con GH.

COMMENTO

A cura di Alessandro Ciresi, Carla Giordano

Sezione di Endocrinologia, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS), Università degli Studi di Palermo

Questo studio è mirato ad una migliore comprensione degli effetti della terapia sostitutiva con GH su alcuni parametri metabolici e sul tessuto adiposo, inteso come organo endocrino sede di

sintesi e secrezione di una serie di molecole ad attività metabolica, le adipocitochine (1). Il deficit di GH è infatti associato ad un cluster di fattori di rischio cardiovascolare, tra cui un'anomala distribuzione della massa corporea con predominanza di massa grassa rispetto a massa magra, aumento di markers infiammatori, alterazioni del metabolismo glicidico e della sensibilità insulinica, alterato profilo lipidico, e la terapia sostit-

tutiva con GH spesso esercita effetti favorevoli su questo quadro clinico (2-4). Se questi effetti sono ampiamente studiati nel paziente adulto, nel quale l'aspetto metabolico risulta di fondamentale importanza sia in corso di deficit di GH che durante il trattamento sostitutivo, nel bambino gli aspetti metabolici legati al deficit di GH e i cambiamenti che si verificano in corso di trattamento sono stati meno studiati.

È ampiamente documentato come il GH espliciti la sua azione metabolica su una serie di organi bersaglio e il tessuto adiposo rappresenti uno dei principali target di questa azione. La stretta relazione tra GH, adipocitochine e metabolismo è quindi stata ipotizzata e parzialmente dimostrata in alcuni studi presenti in letteratura. Tuttavia, quasi tutti gli studi si sono limitati ad analizzare le due più note adipocitochine, ossia leptina e adiponectina, e spesso i risultati sono stati discordanti.

I risultati di questo studio confermano alcuni dati già parzialmente noti in letteratura, ossia quelli riguardanti l'azione diretta del GH sul tessuto adiposo inteso come organo endocrino, e pone luce su alcuni meccanismi innovativi e ancora non del tutto noti che potrebbero spiegare i significativi effetti metabolici conseguenti alla terapia con GH, con un meccanismo probabilmente mediato dalle modificazioni dei livelli circolanti di alcune adipocitochine (Tabella 1).

La mancata azione lipolitica del GH è infatti responsabile della redistribuzione corporea con accumulo di massa grassa che si verifica in corso di GHD, ben rappresentato dall'aumento dei livelli di **leptina** che diminuiscono in seguito alla terapia con GH. La leptina rappresenta infatti una affidabile stima della massa grassa, pertanto risulta quasi in tutti gli studi aumentata in corso di GHD e progressivamente ridotta in corso di terapia con GH, ad indicare l'effetto lipolitico e di rimodulazione della composizione corporea esercitato dal GH.

I risultati di questo studio confermano l'effetto della terapia con GH sulla riduzione della leptinemia, strettamente correlata con i valori di BMI, dopo 12 mesi di trattamento.

L'**adiponectina** rappresenta invece un indicatore della insulino-sensibilità periferica. Pertanto, i suoi livelli circolanti risultano ridotti in condizione di ridotta insulino-sensibilità, come potrebbe verificarsi nella condizione di GHD, anche se non tutti i dati esistenti sono concordanti o univoci in tal senso.

Anche in questo studio gli Autori hanno evidenziato una correlazione significativa dell'adiponectina con gli indici di insulino-sensibilità, avvalorando ulteriormente dati già esistenti in letteratura.

Meno studiate nel GHD sono state invece altre adipocitochine, note per svolgere un importante ruolo metabolico in condizioni fisiologiche.

Inoltre, la gran parte degli studi ad orientamento metabolico nel GHD sono stati condotti su popolazione adulta e raramente in età pediatrica, ove i principali outcomes analizzati sono stati quelli clinico-auxologici e non quelli metabolici. L'ipotesi di base degli Autori di questo studio è stata quella di individuare un legame tra la condizione di GHD e/o la terapia sostitutiva con GH con una serie di adipocitochine, al fine di comprendere meglio gli effetti metabolici del GH.

Tra queste adipocitochine poco studiate in questo contesto clinico figura la visfatina. I livelli di **visfatina** sono risultati ridotti nei pazienti con GHD alla diagnosi.

La visfatina è un'adipocitochina ad azione insulino-mimetica risultata in questo studio inversamente correlata ai livelli di IGF-I, ad indicare un effetto dell'asse GH-IGF-I nel modularla. Infatti, dopo 12 mesi di terapia con GH, i livelli di visfatina sono risultati significativamente aumentati rispetto alla visita di baseline.

L'aumento dei livelli di visfatina è da considerarsi un effetto metabolico favorevole della terapia con GH, correlato all'aumento dei livelli di IGF-I e indipendente dal grado di insulino-sensibilità. Ma la terapia con GH non è associata esclusivamente ad effetti metabolici positivi, evidenziati dal cambiamento dei livelli di leptina e visfatina. Infatti, se da un lato il GH esercita effetti metabolici favorevoli tramite l'azione lipolitica esercitata sul tessuto adiposo e determinando una rimodulazione metabolicamente favorevole della composizione corporea, dall'altro lato si deve sempre tener conto del ruolo controregolatore del GH e del suo effetto di riduzione dell'insulino-sensibilità sistemica.

Infatti gli Autori hanno evidenziato, in linea con altri studi esistenti in letteratura, come la condizione di GHD sia associata a più elevati livelli di **resistina**, adipocitochina indice di uno stato di insulino-resistenza, che in un quadro clinico caratterizzato da un eccesso di adiposità addominale, come quello che si verifica in corso di GHD, risulta essere un dato atteso.



Inoltre, la terapia con GH, probabilmente anche in conseguenza degli effetti controregolatori e iperinsulinemizzanti, è risultata associata ad un trend in aumento della resistina, ad indicare la tendenza al peggioramento di una condizione di insulino-resistenza già presente in questi pazienti. Quindi, un possibile mediatore dell'insulino-sensibilità GH-mediata può essere rappresentato dalla resistina.

In conclusione, se questo studio da un lato risulta essere abbastanza confermativo di alcuni dati già esistenti in letteratura, quali le modifiche dell'insulino-sensibilità e il ruolo metabolico di leptina e adiponectina nel GHD e in corso di terapia con GH, dall'altro lato per la prima volta esso pone luce sul ruolo metabolico di altre adipocitochine, quali soprattutto visfatina e resistina, in questo contesto clinico.

Il GH agisce infatti modificando la secrezione di diverse adipocitochine e questa azione sul tessuto adiposo è responsabile delle alterazioni cliniche e metaboliche tipicamente riscontrate in pazienti affetti da GHD in corso di trattamento. Sicuramente questi dati necessitano di essere confermati da ulteriori studi da condurre su più

numerose casistiche di pazienti, sia adulti che pediatrici, e per più lunghi periodi di trattamento per meglio evidenziare gli effetti non solo a breve termine, ma soprattutto a lungo termine della terapia con GH, che risulta sempre essere, in quanto terapia sostitutiva, una terapia da praticare cronicamente per lunghi periodi di tempo.

Bibliografia

1. Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, et al. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20(1):1-7.
2. Capalbo D, Esposito A, Di Mase R, et al. Update on early cardiovascular and metabolic risk factors in children and adolescents affected with growth hormone deficiency. *Minerva Endocrinol* 2012; 37:379-389.
3. Salerno M, Esposito V, Farina V, et al. Improvement of cardiac performance and cardiovascular risk factors in children with GH deficiency after 2 years of GH replacement therapy: an observational, open, prospective, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1288-1295.
4. van der Sluis IM, Boot AM, Hop WC, et al. Long-term effects of growth hormone therapy on bone mineral density, body composition, and serum lipid levels in growth hormone deficient children: a 6-year follow-up study. *Horm Res* 2002; 58:207-214.

TABELLA 1. Livelli circolanti di adipocitochine nel gruppo di controlli sani e nel gruppo di pazienti affetti da GHD alla diagnosi e dopo 12 mesi di terapia con GH

	Gruppo controllo (n=30) Media±SD	GHD al basale (n=31) Media±SD	GHD a 12 mesi (n=31) Media±SD	p	p*
Leptina (ng/ml)	1.5 (0.9-6.6)	1.5 (0.1-11.2)	1 (0.01-7.4)	0.980	0.015
Recettore della leptina (sOB-R) (ng/ml)	26.2 (4.6-40)	21.4 (7.5-49)	20 (10.8-48.3)	0.721	0.189
Rapporto leptina sOB-R	0.05 (0.02-0.6)	0.05 (0-0.6)	0.05 (0-0.5)	0.316	0.891
Adiponectina (µg/ml)	14.35±3.84	13.14±4.72	13.37±5.09	0.310	0.716
Resistina (ng/ml)	3 (1-4.3)	3.7 (1.4-7.8)	4.5 (2.4-20.1)	0.007	0.075
Visfatina (ng/ml)	2.9 (0.1-15.1)	0.4 (0-10.1)	3.4 (0-14.6)	0.011	<0.001
RBP4 (µg/ml)	18.17±7.73	17.92±6.23	17.10±5.61	0.492	0.539
AFABP (ng/ml)	12.20±4.40	13.77±8.36	14.72±8.57	0.939	0.483
Omentina (ng/ml)	334 (20.9-450)	304 (214-427)	283 (168-395)	0.221	0.003

I dati sono presentati come media ± deviazione standard (SD) o mediana ± range interquartile (IR), quando appropriato. RBP4 retinol-binding protein-4, AFABP adipocyte fatty acid-binding protein.

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 <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 raccomandata 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 es-

sere 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 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 pregressa 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 esse-

re 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 imbisce 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 P 450 3 A4 (ad esempio steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) con conseguente abbassamento dei loro livelli plasmatici. Il significato clinico di questo fenomeno non è noto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento **Gravidanza:** Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione durante la gravidanza. Dagli studi di riproduzione condotti sugli animali con prodotti contenenti somatropina, non ci sono evidenze dell'aumento del rischio di reazioni avverse per l'embrione o il feto (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia deve essere evitata la somministrazione di prodotti contenenti somatropina durante la gravidanza ed in donne potenzialmente fertili che non fanno uso di contraccettivi. **Allattamento:** Non sono stati condotti studi clinici con somatropina in donne che allattano al seno. Non è noto se la somatropina viene escreta nel latte materno. Si richiede pertanto cautela quando prodotti contenenti somatropina vengono somministrati a donne che allattano al seno. **Fertilità** Studi preclinici sulla tossicità hanno mostrato che l'ormone della crescita umano ricombinante non ha indotto effetti negativi sulla fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari I prodotti contenenti somatropina non influenzano la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati Fino al 10% dei pazienti può manifestare arrossamento e prurito nella sede di iniezione, 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 indesiderati 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			

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite Agenzia Italiana del Farmaco sito web: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio Non sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto. Comunque, superare le dosi raccomandate può causare effetti indesiderati. Il sovradosaggio può provocare ipoglicemia e, successivamente, iperglicemia. Inoltre, un sovradosaggio di somatropina è probabilmente causa di manifestazioni di ritenzione idrica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Gruppo farmacoterapeutico: Ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi, codice ATC: H01AC01. Saizen contiene ormone della crescita umano ricombinante ottenuto da cellule di mammifero mediante tecniche di ingegneria genetica. Si tratta di un peptide di 191 aminoacidi, identico all'ormone della crescita umano ipofisario sia nella sequenza che nella composizione aminoacidica, come anche mappa peptidica, punto isoelettrico, peso molecolare, struttura isomerica e bioattività. L'ormone della crescita viene prodotto da una linea di cellule murine geneticamente modificate in seguito all'introduzione del gene per l'ormone ipofisario della crescita. Saizen è una molecola con caratteristiche anaboliche e anticataboliche i cui effetti si esercitano non solo sulla crescita ma anche sulla composizione corporea e sul metabolismo. Essa interagisce con specifici recettori presenti su vari tipi di cellule compresi miociti, 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) 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 r-hGH sulla crescita di tumori pre-esistenti sono stati valutati attraverso esperimenti *in vitro* e *in vivo* che hanno dimostrato che r-hGH non causa o stimola tumori nei pazienti. Gli studi di tossicità della riproduzione non indicano effetti avversi per il feto o per la fertilità, 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 man-

canza 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 e microbiologica del prodotto in uso è dimostrata per un totale di 28 giorni tra 2°C e 8°C e, all'interno di quell'intervallo di tempo, può essere conservato ad una temperatura pari o inferiore a 25°C per un massimo di 7 giorni consecutivi. Condizioni e tempi di conservazione diversi sono sotto la responsabilità del paziente. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Conservare la cartuccia inutilizzata di Saizen in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Dopo la prima iniezione, la cartuccia di Saizen (o l'autoiniettore easypod contenente la cartuccia di Saizen), deve essere conservata in frigorifero (2°C-8°C) per un massimo di 28 giorni e, all'interno di quell'intervallo di tempo, può essere conservata fuori dal frigorifero ad una temperatura pari o inferiore a 25°C per un massimo di 7 giorni consecutivi (vedere paragrafo 6.3). Se conservata fuori dal frigorifero per un massimo di 7 giorni consecutivi, la cartuccia di Saizen deve essere riposta in frigorifero ed utilizzata entro 28 giorni dalla prima iniezione. Quando si utilizza l'autoiniettore easypod, la cartuccia viene lasciata nel dispositivo. L'autoiniettore senz'ago cool.click deve essere conservato fuori dal frigorifero sempre separatamente dalla cartuccia di Saizen. Proteggere la cartuccia utilizzata dalla luce. **6.5 Natura e contenuto della confezione** Cartuccia preimpilata di vetro trasparente di tipo I, con un tappo stantuffo di gomma bromobutolica e una capsula di chiusura ghierata in alluminio e gomma bromobutolica. 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** 06/2016.

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

IL SUDETTO 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/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 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 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 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 similari. 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** La somatotropina è indicata per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatriche con deficit della crescita dovuto alla Sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata, a meno che non sia stato diagnosticato anche un deficit dell'ormone della crescita. Sono state riportate segnalazioni di apnea durante il sonno e morte improvvisa dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita in pazienti pediatriche affetti dalla Sindrome di Prader-Willi che avevano uno o più dei seguenti fattori di rischio: grave obesità, precedente storia di ostruzione alle vie aeree superiori o di apnea durante il sonno oppure infezione respiratoria non identificata. **Leucemia** 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 progressiva 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 somatotropina, soprattutto in bambini che sviluppano dolore addominale. **Anticorpi** Come nel caso di tutti i prodotti contenenti somatotropina, una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi alla somatotropina. 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 somatotropina. 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 e 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 somatotropina 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 somatotropina 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 somatotropina. 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 somatotropina 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 esempio steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) con conseguente abbassamento dei loro livelli plasmatici. Il significato clinico di questo fenomeno non è noto. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza:** Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione durante la gravidanza. Dagli studi di riproduzione condotti sugli animali con prodotti contenenti somatotropina, non ci sono evidenze dell'aumento del rischio di reazioni avverse per l'embrione o il feto (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia deve essere evitata la somministrazione di prodotti contenenti somatotropina durante la gravidanza ed in donne potenzialmente fertili che non fanno uso di contraccettivi. **Allattamento:** Non sono stati condotti studi clinici con somatotropina in donne che allattano al seno. Non è noto se la somatotropina viene escreta nel latte materno. Si richiede pertanto cautela quando prodotti contenenti somatotropina vengono somministrati a donne che allattano al seno. **Fertilità** Studi preclinici sulla tossicità hanno mostrato che l'ormone della crescita umano ricombinante non ha indotto effetti negativi sulla fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** I prodotti contenenti somatotropina 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 indesiderati rispetto a quelli con esordio del deficit in età adulta. In alcuni pazienti possono comparire anticorpi contro la somatotropina; 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 somatotropina. 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: lipotrofia localizzata, che può essere evitata cambiando il sito di iniezione			

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite Agenzia Italiana del Farmaco sito web: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9 Sovradosaggio** Non sono stati riportati casi di sovradosaggio acuto. Comunque, superare le dosi raccomandate può causare effetti indesiderati. Il sovradosaggio può provocare ipoglicemia e, successivamente, iperglicemia. Inoltre, un sovradosaggio di somatotropina 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) 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 r-hGH sulla crescita di tumori pre-esistenti sono stati valutati attraverso esperimenti *in vitro* e *in vivo* che hanno dimostrato che r-hGH non causa o stimola tumori nei pazienti. Gli studi di tossicità della riproduzione non indicano effetti avversi per il feto o per la fertilità, 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 e microbiologica del prodotto in uso è dimostrata per un totale di 28 giorni tra 2°C e 8°C e, all'interno di quell'intervallo di tempo, può essere conservato ad una temperatura pari o inferiore a 25°C per un massimo di 7 giorni consecutivi. Condizioni e tempi di conservazione diversi sono sotto la responsabilità del paziente. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Conservare la cartuccia inutilizzata di Saizen in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Dopo la prima iniezione, la cartuccia di Saizen (o, l'autoiniettore easypod contenente la cartuccia di Saizen), deve essere conservato in frigorifero (2°C-8°C) per un massimo di 28 giorni e, all'interno di quell'intervallo di tempo, può essere conservata fuori dal frigorifero ad una temperatura pari o inferiore a 25°C per un massimo di 7 giorni consecutivi (vedere paragrafo 6.3). Se conservata fuori dal frigorifero per un massimo di 7 giorni consecutivi, la cartuccia di Saizen deve essere riposta in frigorifero ed utilizzata entro 28 giorni dalla prima iniezione. Quando si utilizza l'autoiniettore easypod, la cartuccia viene lasciata nel dispositivo. L'autoiniettore senz'ago cool.click deve essere conservato fuori dal frigorifero sempre separatamente dalla cartuccia di Saizen. Proteggere la cartuccia utilizzata dalla luce. **6.5 Natura e contenuto della confezione** Cartuccia preimpilata 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 8 mg/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** 06/2016.

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

IL SUDETTO 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 somatropina* (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 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 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). Posologia 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 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 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 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. Modo di somministrazione 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'accluso solvente batteriostatico (0,3% (p/v) metacresolo in acqua per preparazioni iniettabili) per uso parenterale, utilizzando il dispositivo per la ricostituzione one.click.easy. Si rimanda al paragrafo 6.6 per le istruzioni sulla preparazione. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1. La somatropina non deve essere usata per promuovere la crescita in bambini in cui si sia verificata la saldatura completa delle epifisi. La somatropina non deve essere utilizzata se vi è evidenza di un'attività tumorale. I tumori intracranici devono essere inattivi e la terapia antitumorale deve essere completata prima di iniziare la terapia con l'ormone della crescita. 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 d'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** 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 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 tiro-**

degli ormoni 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. **Iper-tensione 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 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 ormoni 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 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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, anticonvulsivi e ciclosporina) con conseguente abbassamento dei loro livelli plasmatici. Il significato clinico di questo fenomeno non è noto. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza:** Non sono disponibili dati clinici sull'esposizione durante la gravidanza. Dagli studi di riproduzione condotti sugli animali con

prodotti contenenti somatropina, non ci sono evidenze dell'aumento del rischio di reazioni avverse per l'embrione o il feto (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia deve essere evitata la somministrazione di prodotti contenenti somatropina durante la gravidanza ed in donne potenzialmente fertili che non fanno uso di contraccettivi. **Allattamento:** Non sono stati condotti studi clinici con somatropina in donne che allattano al seno. Non è noto se la somatropina viene escreta nel latte materno. Si richiede pertanto cautela quando prodotti contenenti somatropina vengono somministrati a donne che allattano al seno. **Fertilità** Studi preclinici sulla tossicità hanno mostrato che l'ormone della crescita umano ricombinante non ha indotto effetti negativi sulla fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** I prodotti contenenti somatropina non influenzano la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Fino al 10% dei pazienti può manifestare arrossamento e prurito nella sede di iniezione, 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. Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non Comune	Molto raro	Non Nota
Patologie del sistema nervoso		Iper-tensione 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: Lipoatrofia localizzata, che può essere evitata cambiando il sito di iniezione			

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite Agenzia Italiana del Farmaco sito web: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **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 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 r-hGH sulla crescita di tumori pre-esistenti sono stati valutati attraverso esperimenti *in vitro* e *in vivo*, che hanno mostrato che r-hGH non causa o stimola tumori nei pazienti. Gli studi di tossicità della riproduzione non indicano effetti avversi per il feto o per la fertilità, nonostante la somministrazione di dosi sufficientemente alte e tali da produrre alcuni effetti farmacologici sulla crescita. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE** **6.1 Elenco 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** In assenza di studi di compatibilità, questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. **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 Precauzioni particolari 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 del contenitore** 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** Data della prima autorizzazione: 05/07/2001 Data del rinnovo più recente: 03/04/2009. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 06/2016.

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



Cod. ...

Depositato presso AIFA in data .../2016

