

**MERCK**

**SAIZEN<sup>®</sup>**  
somatropina

**Merck S/A**

**Solução injetável**

**6 mg (5,83 mg/ml x 1,03 ml)**

**12 mg (8 mg/ml x 1,5 ml)**

**20 mg (8 mg/ml x 2,5 ml)**

**saizen®**

somatropina

**APRESENTAÇÕES**

Solução injetável

Saizen® 6 mg (5,83 mg/mL de somatropina)

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 1,03 mL

Saizen® 12 mg (8 mg/mL de somatropina)

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 1,5 mL

Saizen® 20 mg (8 mg/mL de somatropina)

Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 2,5 mL

**USO SUBCUTÂNEO**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

Substância-ativa: somatropina	6 mg	12 mg	20 mg
Excipientes	Sacarose, Poloxâmer 188, fenol, ácido cítrico 2,5%, tampão citrato 10mM, água para injeção.		

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**Saizen® é indicado em crianças para o tratamento de:**

- Deficiência de crescimento provocada por diminuição ou ausência de secreção do hormônio de crescimento endógeno. Esta deficiência é manifestada clinicamente pela redução significativa do crescimento, com retardo na maturação óssea, bem como pelo aumento mínimo, ou nenhum aumento no geral, do nível sanguíneo de hormônio do crescimento durante o teste de estimulação com indução hipoglicêmica, por exemplo, pela clonidina ou insulina.
- Deficiência de crescimento em meninas com disgenesia gonadal (Síndrome de Turner), confirmada por análise cromossômica.
- Deficiência de crescimento associado à insuficiência renal crônica em crianças em idade pré-puberal.  
Até o momento não existem dados disponíveis sobre a altura final alcançada na idade adulta de pacientes com Síndrome de Turner ou em crianças com deficiência de crescimento resultante de insuficiência renal crônica após o tratamento com somatropina.

- Deficiência de crescimento em crianças nascidas pequenas para idade gestacional. Esta deficiência é definida como:
  - altura atual < -2,5 SDS e o SDS da altura ajustada dos pais < -1;
  - peso e/ou altura no nascimento < -2 SDS, em crianças que não alcançaram a taxa normal de crescimento até os 4 anos de idade ou mais (ou seja, com taxa de crescimento < 0 SDS durante o último ano).

**Saizen® é indicado em adultos para o tratamento de:**

Deficiência acentuada do hormônio do crescimento com início na infância ou na fase adulta. A deficiência deve ser confirmada por dois testes dinâmicos, incluindo preferencialmente o teste de GHRH + arginina. Se a deficiência pituitária for detectada, um único teste é suficiente. O teste deve ser realizado sob adequada substituição de deficiência de outros hormônios. Antes que seja iniciada a terapia de substituição utilizando hormônio de crescimento, os pacientes devem ter deficiência de hormônio de crescimento como resultado de disfunção hipotalâmica ou pituitária e pelo menos uma outra deficiência hormonal diagnosticada (com exceção de prolactina), além de terem uma terapia de substituição adequada instituída.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Eficácia clínica nos casos de deficiência acentuada de hormônio do crescimento iniciada na infância ou na fase adulta**

Os efeitos da deficiência do hormônio do crescimento em adultos são influenciados por Saizen® como descrito a seguir.

Em um estudo duplo-cego, controlado por placebo com 115 pacientes, conduzido por um período de 6 meses foram observados os seguintes parâmetros:

No início do tratamento, foi administrada uma injeção subcutânea de 0,005 mg/kg/dia. Após 4 semanas de tratamento, se a tolerabilidade fosse boa, a dose era aumentada para 0,01mg/kg/dia.

**Avaliação primária:** alteração na massa magra corporal (medida pela média do DEXA - absorciometria por raios-X de dupla energia): aumento estatisticamente significativo de 2,23 kg, na média. Os homens apresentaram um aumento mais pronunciado que as mulheres.

**Avaliação secundária:** alteração na massa gorda total (medida pela média de DEXA): redução média de 2,3 kg no grupo tratado com r-hGH, comparado a 0,47 kg do grupo tratado com placebo (estatisticamente significativo). Função cardíaca: a ecocardiografia bi-dimensional mostra um aumento médio da porcentagem da fração de ejeção de 5,05% no grupo tratado com r-hGH, comparada com 3,01% no grupo tratado com placebo, e diminuição média do volume do ventrículo esquerdo no final da sístole de 4,29 mL no grupo de r-hGH, comparado com 1,14 mL no grupo placebo. Qualidade de vida: além da melhora estatisticamente significativa (de 11% no grupo tratado com r-hGh) nas áreas das “reações emocionais” (p = 0,017) o resultado do questionário do perfil de saúde de Nottingham (mobilidade, sono, energia, dor, isolamento social) não apresentou melhora. Performance física: a performance física (medida com base no consumo de oxigênio na esteira ergométrica) permaneceu inalterada. Densidade óssea: A densidade óssea permaneceu inalterada.

### **Eficácia clínica nos casos de deficiência de hormônio de crescimento em crianças nascidas pequenas para idade gestacional (PIG)**

Em um ensaio clínico randomizado, o tratamento de três anos com uma dose de 0,067 mg/kg/dia de crianças baixas pré-púberes nascidas com PIG resultou em um ganho médio em altura de +1,8 SDS.

Os pacientes que não receberam nenhum tratamento adicional mantiveram um ganho em altura de + 0,7 S na altura final ( $p < 0,01$  em comparação com o período inicial).

Os pacientes que receberam um segundo curso do tratamento após um período variável de observação experimentaram um ganho total em altura de +1,3 S ( $p = 0,001$  em relação ao período inicial) na altura final, após o tratamento com duração média cumulativa de 6,1 anos. O ganho em altura (+1,3 S  $\pm$  1,1) final deste grupo foi significativamente ( $p < 0,05$ ) diferente do ganho em altura obtido no primeiro grupo (+0,7 S  $\pm$  0,8) que recebeu somente 3,0 anos de tratamento em média.

Um segundo ensaio clínico investigou dois esquemas diferentes de dose ao longo de quatro anos. Um grupo foi tratado com 0,067 mg/kg/dia durante 2 anos e, depois, foi observado sem tratamento durante 2 anos. O segundo grupo recebeu 0,067 mg/kg/dia no primeiro e no terceiro ano e sem tratamento no segundo e no quarto ano. Qualquer um dos esquemas de tratamento resultou em uma dose administrada cumulativa de 0,033 mg/kg/dia ao longo do período de quatro anos do estudo. Os dois grupos apresentaram uma aceleração comparável de crescimento e uma melhora significativa em altura de +1,55 S ( $p < 0,0001$ ) e + 1,43 S ( $p < 0,0001$ ), respectivamente, no final do período de quatro anos do estudo.

Dados de segurança em longo prazo ainda são limitados.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Grupo fármaco-terapêutico: hormônios e análogos do lóbulo pituitário anterior, código ATC: H01AC01.

O hormônio de crescimento Saizen<sup>®</sup> (somatropina r-hGH) é um peptídeo de 191 aminoácidos idêntico ao hormônio de crescimento pituitário humano.

O hormônio de crescimento é sintetizado em uma linhagem celular murina transformada que foi modificada pela adição do hormônio de crescimento humano.

#### **Farmacodinâmica**

O efeito farmacológico mais importante resultante da administração parenteral de somatropina é a estimulação dos níveis de crescimento por intermédio de somatomedinas ou IGF. Entretanto, a somatropina é ativa tanto na presença do crescimento retardado resultado de uma deficiência de somatomedinas ou de seus receptores, quanto em pacientes de baixa estatura devido a uma deficiência pituitária, cujas epífises já tenham fechado.

A somatropina também tem efeito sobre o metabolismo de proteínas (efeito anabólico), do metabolismo da glicose (alteração da tolerância à glicose) e do metabolismo de lipídios (efeito lipolítico). Adicionalmente, a somatropina modula a atividade do citocromo hepático P450 3 A4.

#### **Farmacocinética**

Após a administração de uma dose única de r-hGH em voluntários saudáveis, a concentração plasmática máxima ( $t_{max}$ ) é alcançada 3 horas após a administração intramuscular, e entre 4 e 6 horas após a administração subcutânea.

As áreas sob a curva (AUC) são comparáveis para as 2 rotas de administração. Os valores de  $t_{max}$  são semelhantes ao do hormônio do crescimento natural, de acordo com o publicado na literatura.

A farmacocinética de Saizen<sup>®</sup> é linear pelo menos até doses de 8 UI (2,67 mg). Com doses mais altas (60 UI/20 mg), não pode ser descartado certo grau de não-linearidade, embora sem relevância clínica.

Após a administração IV em voluntários saudáveis, o volume de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 7 L, o clearance metabólico total é de aproximadamente 15 L/h, ao passo que a depuração renal é desprezível, e o medicamento exibe uma meia-vida de eliminação de 20 a 35 min.

Após a administração SC e IM de dose única de Saizen<sup>®</sup>, a meia-vida terminal aparente é bem mais longa, ao redor de 2 a 4 horas. Isso se deve a uma frequência que limita o processo de absorção.

As concentrações séricas máximas do hormônio de crescimento (GH) são alcançadas após aproximadamente 4 horas e os níveis séricos de GH voltam para os níveis iniciais dentro de um período de 24 horas, indicando que não ocorrerá nenhum acúmulo de GH durante as administrações repetidas.

A biodisponibilidade absoluta de ambas as vias de administração é de 70-90 %.

O hormônio de crescimento exógeno segue a mesma rota de metabolização do hormônio de crescimento endógeno: é inativado por proteases e metabolizado no fígado e nos rins, seguindo as rotas de metabolização das proteínas. Ele não é recuperado na urina.

Cinética em grupos especiais de pacientes: Em pacientes com insuficiência hepática ou renal crônica, a depuração da somatropina é reduzida.

### **Segurança não clínica**

Dados não clínicos não revelaram riscos especiais para seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, de toxicidade de dose única e repetida e de genotoxicidade.

Bioensaios de carcinogenicidade formal não foram realizados. Isto se justifica em função da natureza proteica do princípio ativo e do resultado negativo para o teste de genotoxicidade. Os efeitos potenciais do r-hGH no crescimento de tumores preexistentes foram avaliados através de experimentos *in vitro* e *in vivo*, que mostraram que não se espera que o r-hGH possa causar ou estimular tumores nos pacientes. Estudos de toxicologia reprodutiva não indicam qualquer efeito adverso na fertilidade e na reprodução, apesar da administração de doses suficientemente elevadas para produzir alguns efeitos farmacológicos no crescimento.

A tolerabilidade local de Saizen<sup>®</sup> demonstrou ser boa e adequada para administração subcutânea.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Saizen<sup>®</sup> é contraindicado em:

- pacientes hipersensíveis à somatropina e a qualquer excipiente da formulação casos com evidência de qualquer progressão ou recorrência de uma lesão intracraniana subjacente;
- quantidades farmacológicas em pacientes com doença aguda sofrendo de complicações após cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo, insuficiência respiratória aguda ou condições semelhantes;

- retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa;
- em crianças com doença renal crônica, o tratamento com somatropina deve ser descontinuado no momento do transplante renal;
- Gravidez e lactação.

Como a deficiência do hormônio do crescimento pode, raramente, ser um dos primeiros sinais da presença de tumores cerebrais, tumores deste tipo devem ser descartados antes do início do tratamento. Qualquer tumor já existente deve ser inativo e o tratamento deve ser terminado antes do início do tratamento com Saizen®.

Saizen® não deve ser usado em crianças nas quais ocorreu fusão epifisária.

### **Contraindicações relativas**

Pacientes com Síndrome de Down, Síndrome de Bloom e Anemia de Fanconi não devem ser tratados com Saizen®.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

A idade óssea deve ser periodicamente determinada durante o tratamento com Saizen®, especialmente em pacientes puberais e /ou em pacientes que recebem terapia de substituição tireoidiana, porque nestes pacientes a maturação das epífises pode ocorrer rapidamente.

Em casos de deficiência de somatropina secundária à terapia antitumoral, é recomendado procurar por possíveis sinais de recorrência do processo de malignidade, mesmo sabendo que a taxa de reaparecimento do tumor não é aumentada com a terapia com somatropina. Caso haja evidência de recorrência, o tratamento com Saizen® deve ser suspenso.

Pacientes com deficiência de hormônio do crescimento devida à lesão intracraniana devem ser avaliados periodicamente, a fim de detectar alguma progressão da doença.

Durante a terapia de reposição em adultos, é esperado que ocorra retenção de líquidos.

### **Doenças agudas críticas**

Os efeitos da somatropina no restabelecimento foram estudados em dois estudos controlados com placebo envolvendo pacientes adultos em estado crítico, sofrendo de complicações pós cirurgia de coração aberto, cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda. A mortalidade foi maior nos pacientes tratados com 5,3 mg ou 8 mg de somatropina por dia em comparação com pacientes que receberam placebo.

Com base nesta informação, estes pacientes não devem ser tratados com somatropina. Como não há dados disponíveis sobre a segurança da terapia de substituição hormonal de crescimento em pacientes com doença aguda crítica, os benefícios do tratamento contínuo nesta situação devem ser pesados contra os potenciais riscos envolvidos.

### **Síndrome de Prader-Willi**

Saizen® não é indicado para o tratamento a longo prazo de pacientes pediátricos que sofrem de insuficiência do crescimento devido à Síndrome de Prader-Willi geneticamente confirmada, a menos que eles também apresentem um diagnóstico de deficiência de hormônio de crescimento. Houve relatos de apneia do sono e morte súbita após início da terapia com hormônio de crescimento em pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi que tinham um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade grave, história de obstrução das vias aéreas superiores ou apneia do sono, ou infecção respiratória não identificada.

### **Leucemia**

Leucemia foi relatada em um pequeno número de pacientes com deficiência de hormônio do crescimento, alguns dos quais tratados com somatropina. No entanto, não há evidência de que a incidência de leucemia é aumentada nos pacientes receptores de hormônio do crescimento, sem fatores predisponentes.

### **Hipotireoidismo**

Durante o tratamento com Saizen<sup>®</sup> o nível de hormônios tireoidianos no sangue pode diminuir como o resultado do aumento da deionização periférica de T4 para T3. Pode ocorrer o desenvolvimento de hipotireoidismo que, se não tratado, pode diminuir a ação do Saizen<sup>®</sup>. Devem ser realizados testes regulares da função da tireoide durante o tratamento com Saizen<sup>®</sup>. Caso ocorra o aparecimento de hipotireoidismo durante o tratamento com hormônio do crescimento, este deve ser substituído pela administração do hormônio tireoidiano, a fim de se obter um efeito terapêutico adequado.

### **Hipertensão intracraniana benigna**

No caso de dor de cabeça severa ou recorrente, problemas visuais, náusea e/ou vômito, recomenda-se a realização de fundoscopia para detecção de papiledema. Se for confirmado um papiledema, deve ser considerado um diagnóstico de hipertensão intracraniana benigna (ou pseudotumor cerebral), devendo ser interrompido o tratamento com Saizen<sup>®</sup>.

No momento, não há evidência suficiente para orientar uma tomada de decisão clínica em pacientes com hipertensão intracraniana resolvida. Se for reiniciado o tratamento com hormônio de crescimento, é necessário um monitoramento cuidadoso por sintomas da hipertensão intracraniana, devendo ser interrompido o tratamento se houver recorrência da hipertensão intracraniana.

### **Anticorpos**

Tal como acontece com todos os produtos contendo somatropina, uma pequena porcentagem dos pacientes pode desenvolver anticorpos contra a somatropina. A capacidade de ligação destes anticorpos é baixa e não há nenhum efeito sobre a taxa de crescimento. Teste para detecção de anticorpos à somatropina deve ser realizado em qualquer paciente que não responda à terapia.

### **Resistência à insulina**

A administração do hormônio do crescimento é seguida por uma fase transitória de hipoglicemia de aproximadamente 2 horas. Após 2-4 horas em diante ocorre um aumento nos níveis de glicose no sangue apesar das altas concentrações de insulina. A somatropina pode induzir a um estado de resistência à insulina, o que pode resultar em hiperinsulinismo e, em alguns pacientes, em hiperglicemia. Para detectar resistência à insulina, os pacientes devem ser monitorados quanto à evidência de intolerância à glicose. Fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de diabetes durante o tratamento com somatropina são: obesidade, predisposição familiar, tratamento com esteroides ou existência de tolerância a glicose reduzida. Pacientes com um destes fatores devem ser observados durante o tratamento com Saizen<sup>®</sup>. Saizen<sup>®</sup> deve ser utilizado com precaução em pacientes com *diabetes mellitus* ou com histórico familiar desta doença. Em pacientes diabéticos é necessário fazer o ajuste da terapia antidiabética adequadamente.

### **Ocorrência e recorrência de tumor**

Os dados disponíveis são limitados em relação ao risco de aparecimento do tumor sob tratamento do hormônio de crescimento. Portanto, pacientes em tratamento com hormônio de crescimento devem ser cuidadosamente monitorados.

Em sobreviventes de câncer infantil, foi relatado um aumento do risco de uma segunda neoplasia em pacientes tratados com hormônio de crescimento. Os tumores intracranianos, principalmente os meningiomas, foram os mais comuns entre as segundas neoplasias em pacientes que receberam radioterapia, na região da cabeça.

No entanto, em sobreviventes de câncer infantil que receberam o hormônio de crescimento, nenhum aumento do risco da recorrência do câncer primário foi relatado. Em função dos dados limitados disponíveis, pacientes sob terapia com hormônio de crescimento devem ser cuidadosamente monitorados para a progressão ou recorrência do tumor.

### **Pancreatite**

Em pacientes tratados com somatropina que apresentam dor abdominal, especialmente crianças, pancreatite deve ser considerada.

### **Deslocamento da epífise femoral**

O deslocamento da epífise femoral capital frequentemente está associado com distúrbios endócrinos tais como deficiência de hormônio do crescimento e hipotireoidismo, e com surtos de crescimento. Em crianças tratadas com hormônio de crescimento, o deslocamento da epífise femoral capital pode ser decorrente de distúrbios endócrinos subjacentes ou do aumento da velocidade de crescimento causado pelo tratamento. Surtos de crescimento podem aumentar o risco de problemas relacionados com as articulações, com a articulação do quadril estando especialmente sob esforço durante o surto pré-púbere de crescimento. Os médicos e os pais devem ficar em alerta para o desenvolvimento do mancar ou para queixas de dor no quadril ou no joelho em crianças tratadas com Saizen<sup>®</sup>.

Pacientes com deficiência de crescimento associada à insuficiência renal crônica devem ser regularmente avaliados para possível progressão da osteodistrofia renal. Em crianças com osteodistrofia renal avançada deve ser observada a ocorrência de deslocamento da epífise femoral ou uma necrose avascular da cabeça do fêmur. A ligação com a terapia com hormônio do crescimento não pode ser comprovada. Uma radiografia dos quadris deve ser realizada antes do início do tratamento.

### **Crianças com insuficiência renal crônica**

Em casos de crianças com insuficiência renal crônica, a função renal deve ser reduzida a pelo menos 50% em relação ao normal antes do início do tratamento. A fim de confirmar a deficiência na taxa de crescimento, o crescimento do paciente deve ser monitorado por um ano antes do início do tratamento. O tratamento da insuficiência renal deve continuar normalmente durante a terapia com hormônio do crescimento. O tratamento deve ser interrompido na ocasião do transplante renal.

### **Crianças nascidas pequenas para idade gestacional**

Em crianças nascidas pequenas para idade gestacional, antes de iniciar o tratamento, devem ser descartados outros motivos ou tratamentos médicos que poderiam explicar o distúrbio de crescimento.

Para pacientes nascidos pequenos para idade gestacional, recomenda-se medir a insulina em jejum e a glicemia antes de iniciar o tratamento e anualmente depois disso. Em pacientes com

aumento do risco de *diabetes mellitus* (por exemplo, história familiar de diabetes, obesidade, aumento no índice da massa corporal, resistência severa à insulina, acanthosis nigricans), devem ser realizados testes de tolerância à glicose (TOTG). Caso ocorra manifestação de diabetes, não deve ser administrado hormônio de crescimento.

Para os pacientes nascidos pequenos para idade gestacional, recomenda-se medir o nível de IGF-1 antes de iniciar o tratamento e, depois disso, duas vezes ao ano. Se, depois de repetidas medições, os níveis de IGF-1 excederem +2 SDS em comparação com as referências quanto à idade e ao estado de puberdade, a proporção IGF-1/IGFBP-3 poderia ser levada em conta para considerar o ajuste da dose.

As experiências na iniciação do tratamento em pacientes nascidos pequenos para idade gestacional próximo ao início da puberdade são limitadas. Portanto, não se recomenda iniciar o tratamento próximo ao início da puberdade.

Há experiência limitada com pacientes portadores da Síndrome de Silver-Russel.

Parte do ganho de altura obtido com o tratamento de crianças de baixa estatura nascidas pequenas para idade gestacional com somatropina pode ser perdido caso o tratamento for suspenso antes de atingir a altura final.

### **Síndrome de Turner**

Pacientes com Síndrome de Turner devem ser examinados regularmente pelo médico para possíveis sinais da doença de Scheuermann, especialmente com o aparecimento de dores ósseas.

### **Deficiência antipituitária**

Na presença de deficiência da adeno-hipófise total ou parcial, é necessário a realização de uma terapia de substituição com hormônios adicionais (ex: glicocorticoides). Nestes casos, a dosagem do tratamento concomitante deve ser cuidadosamente ajustada, a fim de prevenir qualquer efeito de inibição do crescimento.

### **Populações especiais**

Pacientes com insuficiência renal: Sabe-se que a depuração de somatropina está reduzida em pacientes com insuficiência renal. No entanto, com base nos dados clínicos, não há necessidade de ajuste da dose.

Pacientes com insuficiência hepática: Sabe-se que a depuração de somatropina está reduzida em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, como o Saizen<sup>®</sup> não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática, a importância clínica desta condição é desconhecida.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos formais sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Com base no mecanismo de ação do hormônio de crescimento, o uso de Saizen<sup>®</sup> não deve afetar a habilidade do paciente para dirigir e utilizar máquinas.

### **Gravidez e lactação**

Não estão disponíveis dados clínicos sobre gravidez em mulheres ou animais. Este medicamento não deve ser administrado durante a gravidez, já que o efeito de uma elevada

concentração de hormônio do crescimento em fases específicas da embriogênese ou do crescimento fetal é desconhecido.

As pacientes devem ser informadas sobre os possíveis métodos não-hormonais de contracepção e, em caso de gravidez, o tratamento com Saizen® deve ser interrompido.

Não se sabe se o hormônio do crescimento é excretado no leite materno. No entanto, como medida de precaução, o desmame é indicado antes do início do tratamento com Saizen®.

Fertilidade: estudos de toxicidade não-clínicos evidenciaram que o hormônio de crescimento humano recombinante não induziu efeitos adversos sobre a fertilidade de machos e fêmeas.

### **Idosos**

Embora a deficiência de hormônio do crescimento em adultos seja uma condição que dura a vida toda e que deve ser tratada de acordo, a experiência com pacientes com mais de 60 anos de idade é limitada. A experiência com tratamento prolongado em adultos é, também, limitada.

### **Este medicamento pode causar doping.**

Este medicamento contém SACAROSE.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Tratamento concomitante com glicocorticoides pode reduzir o efeito de promoção de crescimento da somatropina. Se terapia de reposição com glicocorticoides for necessária, a dose de somatropina deve ser cuidadosamente ajustada.

Além disso, o início da reposição do hormônio do crescimento pode desmascarar a insuficiência adrenal secundária em alguns pacientes, reduzindo a atividade da 11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1), uma enzima que converte a cortisona inativa em cortisol. O início de uso da somatropina em pacientes que recebem terapia de reposição com glicocorticoides pode levar à manifestação de deficiência de cortisol. Pode ser necessário ajustar a dose do glicocorticoide.

Uma vez que os estrogênios orais podem reduzir a resposta sérica do IGF-1 ao tratamento com somatropina, pacientes que recebem reposição oral de estrogênio podem requerer doses mais elevadas de somatropina.

Dados *in vitro* publicados indicam que o hormônio de crescimento pode ser um indutor do citocromo P450 3A4. A significância clínica dessa observação é desconhecida. Entretanto, quando a somatropina é administrada em combinação com medicamentos metabolizados por enzimas hepáticas CYP P450 3A4, é aconselhável monitorar a eficácia clínica desses medicamentos.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Saizen® tem prazo de validade de 24 meses.

Conservar em temperatura entre 2 e 8°C, na embalagem original para proteger da luz. Não congelar.

A administração do produto pode ser realizada com uma seringa apropriada (ex. seringa de insulina) ou com o autoaplicador Easypod<sup>®</sup>, sem consequência para a efetividade do medicamento, sendo que o frasco-ampola, em ambos os casos, ou seja, mediante aplicação com seringa ou com autoaplicador, deve ser armazenado na geladeira. Ao utilizar o autoaplicador Easypod<sup>®</sup>, o frasco-ampola é mantido no aplicador, que deve ser armazenado na geladeira enquanto perdurar o uso do produto.

Esclarecimento importante: tanto a seringa apropriada quanto o autoaplicador Easypod<sup>®</sup> não estão incluídos nas embalagens no produto Saizen<sup>®</sup>

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Depois da primeira aplicação, este medicamento deve ser utilizado em até 28 dias.**

Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o produto pode ser armazenado por um período máximo de 28 dias entre 2°C e 8°C. Outros tipos de armazenagem em uso são de responsabilidade do usuário.

A administração de Saizen<sup>®</sup> é realizada com o autoaplicador Easypod<sup>®</sup> ou, de forma alternativa, utilizando-se seringa apropriada (ex. seringa de insulina).

A solução deve ser límpida, não devendo apresentar partículas nem sinais visíveis de deterioração. Se a solução contiver partículas, ela não deve ser injetada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Posologia**

Antes do início do tratamento, é necessário um diagnóstico claro e uma investigação detalhada da função hipofisária.

A dosagem de Saizen<sup>®</sup> deve ser individualizada para cada paciente com base na área da superfície corporal (ASC) ou no peso corporal (PC).

### **Crianças e adolescentes**

Recomenda-se a administração de Saizen<sup>®</sup> na hora de dormir de acordo com a seguinte dosagem:

- Deficiência de crescimento decorrente de secreção inadequada de hormônio de crescimento endógeno: 0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal (ASC) por dia ou 0,025-0,035 mg/kg do peso corporal (PC) por dia com administração subcutânea Deficiência de crescimento em garotas com disgenesia gonadal (Síndrome de Turner): 1,4 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal (ASC) por dia ou 0,045-0,050 mg/kg do peso corporal (PC) por dia com administração subcutânea.

Em pacientes com síndrome de Turner, ainda não foi definido em que idade o tratamento deve iniciar. Ainda não há dados disponíveis que demonstrem um melhor resultado com relação à altura em adultos quando o tratamento é iniciado na infância ou na adolescência. O uso de uma terapia concomitante com esteroides anabólicos não androgênicos em pacientes com Síndrome de Turner pode aumentar taxa de crescimento.

- Deficiência de crescimento associado a insuficiência renal crônica: 1,4 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal ou 0,045-0,050 mg/kg de peso corpóreo por dia, administrado por via subcutânea.  
Em pacientes com insuficiência renal crônica, o tratamento deve iniciar assim que possível após o diagnóstico de retardo no crescimento.
- Déficit de crescimento em crianças baixas nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG): 1,0-2,0 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal ou 0,035-0,067 mg/kg de peso corpóreo por dia, administrado por via subcutânea.

### **Duração do tratamento em crianças**

O tratamento é geralmente contínuo por muitos anos. A duração do tratamento depende do desenvolvimento da altura do paciente e do objetivo terapêutico a ser atingido.

O tratamento deve ser interrompido quando o paciente tiver atingido uma altura adulta satisfatória ou quando as epífises tiverem fechado.

Em crianças com insuficiência renal crônica o tratamento deve ser interrompido quando for realizado o transplante renal.

No caso do distúrbio de crescimento em crianças nascidas pequenas para idade gestacional, normalmente se recomenda o tratamento até que a altura final seja atingida. O tratamento deve ser interrompido após o primeiro ano caso a velocidade da altura seja menor do que +1 S. O tratamento deve ser interrompido quando se atinge a altura final (definida como velocidade de altura < 2 cm/ano), e se for necessária confirmação caso a idade óssea > 14 anos (garotas) ou > 16 anos (garotos), correspondendo ao fechamento das placas de crescimento epifisário.

### **Adultos**

- Deficiência de hormônio do crescimento em adultos: No início da terapia com somatropina, são recomendadas doses baixas de 0,15-0,3 mg, ministradas na forma de uma injeção subcutânea diária. A dose deve ser ajustada gradualmente, levando em consideração as reações clínicas, os eventos adversos que aparecerem e a concentração de IGF-1 no sangue. Se necessário, a dose deve ser aumentada uma vez ao mês. A dose final recomendada do hormônio de crescimento raramente ultrapassa 1,0 mg/dia. Geralmente, deve se administrar a menor dose eficaz. Em pacientes mais velhos ou com sobrepeso, podem ser necessárias doses menores.

### **Duração do tratamento em adultos**

A duração do tratamento em adultos é normalmente de muitos anos. A duração ótima de tratamento não é definida.

É recomendado avaliar, durante a avaliação médica anual, se o tratamento deve ser continuado.

### **Modo e via de administração**

A dose e a frequência de administração de Saizen<sup>®</sup> serão decididas pelo médico e dependerão da superfície ou peso corporal. Em geral, Saizen<sup>®</sup> deve ser administrado todos os dias por injeção subcutânea. Recomenda-se que Saizen<sup>®</sup> seja administrado ao deitar.

O frasco-ampola que contém a solução de Saizen<sup>®</sup> é pronto para uso com uma seringa apropriada (ex. seringa de insulina) ou com o autoaplicador Easypod<sup>®</sup>.

Colocar todos os elementos necessários para a aplicação em uma superfície limpa e lave as mãos com água e sabão.

Caso seja utilizada a seringa para a administração do produto, seguir as instruções descritas mais adiante.

Caso seja utilizado o autoaplicador Easypod<sup>®</sup>, leia atentamente o manual de instruções fornecido com o autoaplicador para obter instruções sobre como carregar o cartucho no autoaplicador e como injetar a solução de Saizen<sup>®</sup>. Easypod<sup>®</sup> é utilizado principalmente com pacientes a partir de 7 anos de idade até a idade adulta. O uso dos aplicadores por crianças deve sempre ser feito sob a supervisão de um adulto

### **Informação importante**

Quando o medicamento é injetado no mesmo local por um longo período de tempo, pode causar danos. É importante alterar constantemente o local de aplicação. Não aplicar em locais que apresentem nódulos, endurecimento, depressão cutânea ou dor. Neste caso, o médico deve ser informado.

Os seguintes locais podem ser utilizados para aplicação do Saizen<sup>®</sup>:

Abdome: lateral do abdome, manter distância de três dedos longe do umbigo e na altura da cintura.

Braços: face externa e lateral externa do braço, manter distância de quatro dedos abaixo do ombro e quatro dedos acima do cotovelo.

Coxas: região frontal e lateral externa da coxa, manter distância de quatro dedos abaixo da virilha e quatro dedos acima do joelho.

Nádegas: região superior lateral externa das nádegas.

Costas: região próxima da cintura (recomendável auxílio de uma pessoa para aplicação).

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas abaixo foram identificadas durante o tratamento com Saizen<sup>®</sup>:

As seguintes definições aplicam-se à frequência das reações adversas:

Muito comuns ( $\geq 1/10$ )

Comuns ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Incomuns ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Muito raras ( $< 1/10.000$ )

Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

### **Distúrbios endócrinos**

Frequência desconhecida: Hipotireoidismo.

### **Distúrbios gastrointestinais**

Frequência desconhecida: Pancreatite.

### **Distúrbios gerais e do local de administração**

Comuns: Reações no local de aplicação (por exemplo, eritema, prurido, edema, rash, urticária, dor, inflamação, sangramento, hematoma).

Comuns (em adultos): retenção de fluido, com sintomas como edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

Incomuns (em pacientes pediátricos): retenção de fluido, com sintomas como edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

Frequência desconhecida: lipoatrofia localizada.

### **Distúrbios do sistema imune**

Frequência desconhecida: reações de hipersensibilidade, localizadas e generalizadas.

### **Distúrbios do metabolismo e da nutrição**

Frequência desconhecida: hiperglicemia, hiperinsulinemia, resistência à insulina.

### **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo**

Frequência desconhecida: Epifisiólise da cabeça femoral.

### **Distúrbios do Sistema Nervoso**

Comuns: Cefaleia, síndrome do túnel do carpo (em adultos).

Incomuns: Hipertensão intracraniana idiopática; síndrome do túnel do carpo (em pacientes pediátricos).

### **Distúrbios da mama e sistema reprodutor**

Incomuns: ginecomastia.

Retenção de líquidos é esperada durante a terapia de reposição hormonal com hormônio do crescimento em adultos. Edema, edema articular, artralgia, mialgia e parestesia podem ser as manifestações clínicas da retenção de líquidos. No entanto, estes sinais/sintomas são geralmente transitórios e dose-dependentes.

Pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento diagnosticada na infância relataram menos reações adversas que os adultos com deficiência de hormônio de crescimento diagnosticada na vida adulta.

Em alguns pacientes, pode haver formação de anticorpos à somatropina. A relevância clínica destes anticorpos é desconhecida, embora até hoje os anticorpos têm sido de baixa capacidade de ligação e não têm sido associados com a atenuação do crescimento, exceto em pacientes com a deleção do gene. Em casos muito raros, onde a baixa estatura é devido à deleção do complexo do gene do hormônio do crescimento, o tratamento pode induzir o crescimento de anticorpos atenuantes.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração e nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

É conhecido um relato de superdose crônica. Um paciente com deficiência de hormônio do crescimento tratado com hormônio do crescimento recombinante desenvolveu acromegalia. Superdose por um período prolongado pode resultar em sinais e sintomas de gigantismo e/ou acromegalia, efeitos conhecidos de superdose de hormônio do crescimento.

Exceder a dose recomendada pode causar eventos adversos. O uso de hormônio do crescimento em grande quantidade pode levar a um baixo nível de glicose no sangue (hipoglicemia) e posteriormente a um aumento (hiperglicemia).

Exceder a dose recomendada pode causar efeitos colaterais. A superdose pode levar à hipoglicemia e, subsequentemente, à hiperglicemia. Além disso, a superdose de hormônio do crescimento é suscetível de causar manifestações graves da retenção de líquidos.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **DIZERES LEGAIS**

MS 1.0089.0350

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

#### **Fabricado por:**

Merck Serono S.p.A.

Bari – Itália

#### **Embalado por:**

Ares Trading Uruguay S.A.

Montevideu – Uruguai

#### **Importado por:**

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 727-7293

[www.merck.com.br](http://www.merck.com.br)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 26/07/2017.**



**saizen<sup>®</sup>**

somatropina

**PREPARO E APLICAÇÃO COM A SERINGA**

1. Lave cuidadosamente as mãos e reúna todo o material necessário: seringa, agulhas (descartáveis e estéreis), algodão e álcool 70%



2. Realize a desinfecção da tampa emborrachada do frasco-ampola com algodão embebido em álcool 70 %

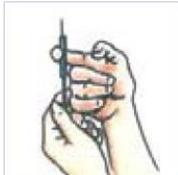
3. Puncione cuidadosamente o frasco ampola com a seringa.



4. Vire o frasco de cabeça para baixo e aspire a solução.

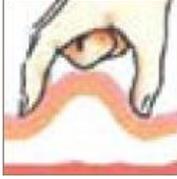


5. Retire as bolhas da seringa dando toques suaves, porém firmes ..

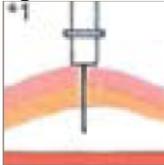


6. Limpe o local da injeção com algodão e álcool. ..

7. Faça a prega cutânea pressionando entre os dedos polegar e indicador uma camada de pele e gordura



8. A aplicação deve ser feita no tecido subcutâneo. Para injeção, manter a agulha perpendicular à pele, em ângulo de 90°



Armazenar o frasco ampola sob refrigeração (entre 2° – 8°C) após o uso.

Descartar os frascos ampola vazios e a seringa em recipiente e local adequados . Não descartar em lixo doméstico.

Equivalência entre : mg/UI/seringa graduada em UI (ex. seringa de insulina)

\*(1 cc) = 1 ml

<b>SAIZEN® 6 mg (5,83 mg/mL)</b>		
<b>Prescrição de Saizen® em mg</b>	<b>Prescrição de Saizen® em UI</b>	<b>Equivalência na seringa de insulina de 100 unidades</b>
0,21	0,63	4
0,22	0,66	4
0,23	0,69	4
0,24	0,72	4
0,25	0,75	4
0,26	0,78	4
0,27	0,81	5
0,29	0,87	5
0,3	0,9	5
0,32	0,96	5
0,33	0,99	6
0,35	1,05	6
0,38	1,14	7
0,4	1,2	7
0,43	1,29	7
0,46	1,38	8
0,5	1,5	9
0,55	1,65	9
0,6	1,8	10
0,67	2,01	11
0,75	2,25	13
0,86	2,58	15
1	3	17
1,2	3,6	21
1,5	4,5	26
2	6	34
3	9	51
5,83	17,49	100

<b>SAIZEN® 12 mg (8 mg/mL)</b>		
<b>Prescrição de Saizen® em mg</b>	<b>Prescrição de Saizen® em UI</b>	<b>Equivalência na seringa de insulina de 100 unidades</b>
0,42	1,26	5
0,44	1,32	6
0,46	1,38	6
0,48	1,44	6
0,5	1,5	6
0,52	1,56	7
0,55	1,65	7
0,57	1,71	7
0,6	1,8	8
0,63	1,89	8
0,66	1,98	8
0,7	2,1	9
0,75	2,25	9
0,8	2,4	10
0,85	2,55	11
0,93	2,79	12
1	3	13
1,1	3,3	14
1,2	3,6	15
1,3	3,9	16
1,5	4,5	19
1,7	5,1	21
2	6	25
2,4	7,2	30
3	9	38
4	12	50
6	18	75
8	24	100

<b>SAIZEN® 20 mg (8 mg/mL)</b>		
<b>Prescrição de Saizen® em mg</b>	<b>Prescrição de Saizen® em UI</b>	<b>Equivalência na seringa de insulina de 100 unidades</b>
0,71	2,13	9
0,74	2,22	9
0,77	2,31	10
0,8	2,4	10
0,83	2,49	10
0,87	2,61	11
0,91	2,73	11
0,95	2,85	12
1	3	13
1,05	3,15	13
1,11	3,33	14
1,18	3,54	15
1,25	3,75	16
1,33	3,99	17
1,43	4,29	18
1,54	4,62	19
1,67	5,01	21
1,82	5,46	23
2	6	25
2,22	6,66	28
2,5	7,5	31
2,86	8,58	36
3,33	9,99	42
4	12	50
5	15	63
6,67	20,01	83
8	24	100

**MERCK**

**SAIZEN<sup>®</sup>**  
somatropina

Merck S/A

**Pó liofilizado para solução injetável**

**1,33 mg (4 UI)**

**8 mg**

**saizen®**

# somatropina

## APRESENTAÇÕES

Saizen® 1,33 mg (4 UI) - caixa com 1 frasco-ampola de pó liofilizado e 1 ampola de solvente de 1mL.

Saizen® 8 mg “click.easy®” - caixa com 1 frasco-ampola de pó liofilizado e 1 cartucho de solvente bacteriostático em 1 kit de reconstituição.

## USO SUBCUTÂNEO OU INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Saizen® 1,33 mg (4 UI) contém:

Somatropina (r-hGH) - 1,33 mg (4 UI)

Excipientes: manitol, fosfato dissódico dihidratado, fosfato monossódico monohidratado.

Cada ampola de solvente contém 1 mL de solução fisiológica.

Cada frasco-ampola de Saizen® 8 mg “click. easy®” contém:

Somatropina (r-hGH) - 8,0 mg (24 UI)

Excipientes: sacarose, ácido fosfórico e hidróxido de sódio para acertar o pH

Cada mL de solvente bacteriostático para Saizen® 8 mg “click.easy” contém:

Metacresol - 3 mg

Água bidestilada estéril q.s.p.1 mL

Saizen® 8 mg “click.easy®” é formulado para conter 8,8 mg de somatropina por frasco-ampola, com margem de sobra de 10 %.

1 mL de solução reconstituída, contém cerca de 5,83 mg de somatropina, reconstituída com o conteúdo do cartucho de solvente bacteriostático.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Saizen® é indicado em crianças para o tratamento de:**

- Deficiência de crescimento provocada por diminuição ou ausência de secreção do hormônio de crescimento endógeno. Esta deficiência é manifestada clinicamente pela redução significativa do crescimento, com retardo na maturação óssea, bem como pelo aumento mínimo, ou nenhum aumento no geral, do nível sanguíneo de hormônio do crescimento durante o teste de estimulação com indução hipoglicêmica, por exemplo, pela clonidina ou insulina.
- Deficiência de crescimento em meninas com disgenesia gonadal (Síndrome de Turner), confirmada por análise cromossômica.

- Deficiência de crescimento associado à insuficiência renal crônica em crianças em idade pré-puberal.  
Até o momento não existem dados disponíveis sobre a altura final alcançada na idade adulta de pacientes com Síndrome de Turner ou em crianças com deficiência de crescimento resultante de insuficiência renal crônica após o tratamento com somatropina.
- Deficiência de crescimento em crianças nascidas pequenas para idade gestacional. Esta deficiência é definida como:
  - altura atual < -2,5 SDS e o SDS da altura ajustada dos pais < -1;
  - peso e/ou altura no nascimento < -2 SDS, em crianças que não alcançaram a taxa normal de crescimento até os 4 anos de idade ou mais (ou seja, com taxa de crescimento < 0 SDS durante o último ano).

**Saizen® é indicado em adultos para o tratamento de:**

Deficiência acentuada do hormônio do crescimento com início na infância ou na fase adulta. A deficiência deve ser confirmada por dois testes dinâmicos, incluindo preferencialmente o teste de GHRH + arginina. Se a deficiência pituitária for detectada, um único teste é suficiente. O teste deve ser realizado sob adequada substituição de deficiência de outros hormônios. Antes que seja iniciada a terapia de substituição utilizando hormônio de crescimento, os pacientes devem ter deficiência de hormônio de crescimento como resultado de disfunção hipotalâmica ou pituitária e pelo menos uma outra deficiência hormonal diagnosticada (com exceção de prolactina), além de terem uma terapia de substituição adequada instituída.

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Eficácia clínica nos casos de deficiência acentuada de hormônio do crescimento iniciada na infância ou na fase adulta**

Os efeitos da deficiência do hormônio do crescimento em adultos são influenciados por Saizen® como descrito a seguir.

Em um estudo duplo-cego, controlado por placebo com 115 pacientes, conduzido por um período de 6 meses foram observados os seguintes parâmetros:

No início do tratamento, foi administrada uma injeção subcutânea de 0,005 mg/kg/dia. Após 4 semanas de tratamento, se a tolerabilidade fosse boa, a dose era aumentada para 0,01mg/kg/dia.

**Avaliação primária:** alteração na massa magra corporal (medida pela média do DEXA - absorciometria por raios-X de dupla energia): aumento estatisticamente significativo de 2,23 kg, na média. Os homens apresentaram um aumento mais pronunciado que as mulheres.

**Avaliação secundária:** alteração na massa gorda total (medida pela média de DEXA): redução média de 2,3 kg no grupo tratado com r-hGH, comparado a 0,47 kg do grupo tratado com placebo (estatisticamente significativo). Função cardíaca: a ecocardiografia bi-dimensional mostra um aumento médio da porcentagem da fração de ejeção de 5,05% no grupo tratado com r-hGH, comparada com 3,01% no grupo tratado com placebo, e diminuição média do volume do ventrículo esquerdo no final da sístole de 4,29 mL no grupo de r-hGH, comparado com 1,14 mL no grupo placebo. Qualidade de vida: além da melhora estatisticamente significativa (de 11% no grupo tratado com r-hGh) nas áreas das “reações emocionais” (p = 0,017) o resultado do questionário do perfil de saúde de Nottingham (mobilidade, sono, energia, dor, isolamento social) não apresentou melhora. Performance física: a performance física (medida com base no consumo de oxigênio na esteira ergométrica) permaneceu inalterada. Densidade óssea: A densidade óssea permaneceu inalterada.

### **Eficácia clínica nos casos de deficiência de hormônio de crescimento em crianças nascidas pequenas para idade gestacional (PIG)**

Em um ensaio clínico randomizado, o tratamento de três anos com uma dose de 0,067 mg/kg/dia de crianças baixas pré-púberes nascidas com PIG resultou em um ganho médio em altura de +1,8 SDS.

Os pacientes que não receberam nenhum tratamento adicional mantiveram um ganho em altura de + 0,7 S na altura final ( $p < 0,01$  em comparação com o período inicial).

Os pacientes que receberam um segundo curso do tratamento após um período variável de observação experimentaram um ganho total em altura de +1,3 S ( $p = 0,001$  em relação ao período inicial) na altura final, após o tratamento com duração média cumulativa de 6,1 anos. O ganho em altura (+1,3 S  $\pm$  1,1) final deste grupo foi significativamente ( $p < 0,05$ ) diferente do ganho em altura obtido no primeiro grupo (+0,7 S  $\pm$  0,8) que recebeu somente 3,0 anos de tratamento em média.

Um segundo ensaio clínico investigou dois esquemas diferentes de dose ao longo de quatro anos. Um grupo foi tratado com 0,067 mg/kg/dia durante 2 anos e, depois, foi observado sem tratamento durante 2 anos. O segundo grupo recebeu 0,067 mg/kg/dia no primeiro e no terceiro ano e sem tratamento no segundo e no quarto ano. Qualquer um dos esquemas de tratamento resultou em uma dose administrada cumulativa de 0,033/mg/kg/dia ao longo do período de quatro anos do estudo. Os dois grupos apresentaram uma aceleração comparável de crescimento e uma melhora significativa em altura de +1,55 S ( $p < 0,0001$ ) e + 1,43 S ( $p < 0,0001$ ), respectivamente, no final do período de quatro anos do estudo.

Dados de segurança em longo prazo ainda são limitados.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Grupo fármaco-terapêutico: hormônios e análogos do lóbulo pituitário anterior, código ATC: H01AC01.

O hormônio de crescimento Saizen<sup>®</sup> (somatropina r-hGH) é um peptídeo de 191 aminoácidos idêntico ao hormônio de crescimento pituitário humano.

O hormônio de crescimento é sintetizado em uma linhagem celular murina transformada que foi modificada pela adição do hormônio de crescimento humano.

#### **Farmacodinâmica**

O efeito farmacológico mais importante resultante da administração parenteral de somatropina é a estimulação dos níveis de crescimento por intermédio de somatomedinas ou IGF. Entretanto, a somatropina é ativa tanto na presença do crescimento retardado resultado de uma deficiência de somatomedinas ou de seus receptores, quanto em pacientes de baixa estatura devido a uma deficiência pituitária, cujas epífises já tenham fechado.

A somatropina também tem efeito sobre o metabolismo de proteínas (efeito anabólico), do metabolismo da glicose (alteração da tolerância à glicose) e do metabolismo de lipídios (efeito lipolítico). Adicionalmente, a somatropina modula a atividade do citocromo hepático P450 3 A4.

#### **Farmacocinética**

Após a administração de uma dose única de r-hGH em voluntários saudáveis, a concentração plasmática máxima ( $t_{max}$ ) é alcançada 3 horas após a administração intramuscular, e entre 4 e 6 horas após a administração subcutânea.

As áreas sob a curva (AUC) são comparáveis para as 2 rotas de administração. Os valores de  $t_{\max}$  são semelhantes ao do hormônio do crescimento natural, de acordo com o publicado na literatura.

A farmacocinética de Saizen<sup>®</sup> é linear pelo menos até doses de 8 UI (2,67 mg). Com doses mais altas (60 UI/20 mg), não pode ser descartado certo grau de não-linearidade, embora sem relevância clínica.

Após a administração IV em voluntários saudáveis, o volume de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 7 L, o clearance metabólico total é de aproximadamente 15 L/h, ao passo que a depuração renal é desprezível, e o medicamento exibe uma meia-vida de eliminação de 20 a 35 min.

Após a administração SC e IM de dose única de Saizen<sup>®</sup>, a meia-vida terminal aparente é bem mais longa, ao redor de 2 a 4 horas. Isso se deve a uma frequência que limita o processo de absorção.

As concentrações séricas máximas do hormônio de crescimento (GH) são alcançadas após aproximadamente 4 horas e os níveis séricos de GH voltam para os níveis iniciais dentro de um período de 24 horas, indicando que não ocorrerá nenhum acúmulo de GH durante as administrações repetidas.

A biodisponibilidade absoluta de ambas as vias de administração é de 70-90 %.

O hormônio de crescimento exógeno segue a mesma rota de metabolização do hormônio de crescimento endógeno: é inativado por proteases e metabolizado no fígado e nos rins, seguindo as rotas de metabolização das proteínas. Ele não é recuperado na urina.

Cinética em grupos especiais de pacientes: Em pacientes com insuficiência hepática ou renal crônica, a depuração da somatropina é reduzida.

### **Segurança não clínica**

Dados não clínicos não revelaram riscos especiais para seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, de toxicidade de dose única e repetida e de genotoxicidade.

Bioensaios de carcinogenicidade formal não foram realizados. Isto se justifica em função da natureza proteica do princípio ativo e do resultado negativo para o teste de genotoxicidade. Os efeitos potenciais do r-hGH no crescimento de tumores preexistentes foram avaliados através de experimentos *in vitro* e *in vivo*, que mostraram que não se espera que o r-hGH possa causar ou estimular tumores nos pacientes. Estudos de toxicologia reprodutiva não indicam qualquer efeito adverso na fertilidade e na reprodução, apesar da administração de doses suficientemente elevadas para produzir alguns efeitos farmacológicos no crescimento.

A tolerabilidade local de Saizen<sup>®</sup> demonstrou ser boa e adequada para administração subcutânea.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Saizen<sup>®</sup> é contraindicado em:

- pacientes hipersensíveis à somatropina e a qualquer excipiente da formulação casos com evidência de qualquer progressão ou recorrência de uma lesão intracraniana subjacente;

- quantidades farmacológicas em pacientes com doença aguda sofrendo de complicações após cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo, insuficiência respiratória aguda ou condições semelhantes;
- retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa;
- em crianças com doença renal crônica, o tratamento com somatropina deve ser descontinuado no momento do transplante renal;
- Gravidez e lactação.

Como a deficiência do hormônio do crescimento pode, raramente, ser um dos primeiros sinais da presença de tumores cerebrais, tumores deste tipo devem ser descartados antes do início do tratamento. Qualquer tumor já existente deve ser inativo e o tratamento deve ser terminado antes do início do tratamento com Saizen®.

Saizen® não deve ser usado em crianças nas quais ocorreu fusão epifisária.

### **Contraindicações relativas**

Pacientes com Síndrome de Down, Síndrome de Bloom e Anemia de Fanconi não devem ser tratados com Saizen®.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

A idade óssea deve ser periodicamente determinada durante o tratamento com Saizen®, especialmente em pacientes puberais e /ou em pacientes que recebem terapia de substituição tiroídiana, porque nestes pacientes a maturação das epífises pode ocorrer rapidamente.

Em casos de deficiência de somatropina secundária à terapia antitumoral, é recomendado procurar por possíveis sinais de recorrência do processo de malignidade, mesmo sabendo que a taxa de reaparecimento do tumor não é aumentada com a terapia com somatropina. Caso haja evidência de recorrência, o tratamento com Saizen® deve ser suspenso.

Pacientes com deficiência de hormônio do crescimento devida à lesão intracraniana devem ser avaliados periodicamente, a fim de detectar alguma progressão da doença.

Durante a terapia de reposição em adultos, é esperado que ocorra retenção de líquidos.

### **Doenças agudas críticas**

Os efeitos da somatropina no restabelecimento foram estudados em dois estudos controlados com placebo envolvendo pacientes adultos em estado crítico, sofrendo de complicações pós cirurgia de coração aberto, cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda. A mortalidade foi maior nos pacientes tratados com 5,3 mg ou 8 mg de somatropina por dia em comparação com pacientes que receberam placebo.

Com base nesta informação, estes pacientes não devem ser tratados com somatropina. Como não há dados disponíveis sobre a segurança da terapia de substituição hormonal de crescimento em pacientes com doença aguda crítica, os benefícios do tratamento contínuo nesta situação devem ser pesados contra os potenciais riscos envolvidos.

### **Síndrome de Prader-Willi**

Saizen® não é indicado para o tratamento a longo prazo de pacientes pediátricos que sofrem de insuficiência do crescimento devido à Síndrome de Prader-Willi geneticamente confirmada, a menos que eles também apresentem um diagnóstico de deficiência de hormônio de crescimento. Houve relatos de apneia do sono e morte súbita após início da terapia com hormônio de crescimento em pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi que tinham

um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade grave, história de obstrução das vias aéreas superiores ou apneia do sono, ou infecção respiratória não identificada.

### **Leucemia**

Leucemia foi relatada em um pequeno número de pacientes com deficiência de hormônio do crescimento, alguns dos quais tratados com somatropina. No entanto, não há evidência de que a incidência de leucemia é aumentada nos pacientes receptores de hormônio do crescimento, sem fatores predisponentes.

### **Hipotireoidismo**

Durante o tratamento com Saizen<sup>®</sup> o nível de hormônios tireoidianos no sangue pode diminuir como o resultado do aumento da deionização periférica de T4 para T3. Pode ocorrer o desenvolvimento de hipotireoidismo que, se não tratado, pode diminuir a ação do Saizen<sup>®</sup>. Devem ser realizados testes regulares da função da tireoide durante o tratamento com Saizen<sup>®</sup>. Caso ocorra o aparecimento de hipotireoidismo durante o tratamento com hormônio do crescimento, este deve ser substituído pela administração do hormônio tireoidiano, a fim de se obter um efeito terapêutico adequado.

### **Hipertensão intracraniana benigna**

No caso de dor de cabeça severa ou recorrente, problemas visuais, náusea e/ou vômito, recomenda-se a realização de fundoscopia para detecção de papiledema. Se for confirmado um papiledema, deve ser considerado um diagnóstico de hipertensão intracraniana benigna (ou pseudotumor cerebral), devendo ser interrompido o tratamento com Saizen<sup>®</sup>.

No momento, não há evidência suficiente para orientar uma tomada de decisão clínica em pacientes com hipertensão intracraniana resolvida. Se for reiniciado o tratamento com hormônio de crescimento, é necessário um monitoramento cuidadoso por sintomas da hipertensão intracraniana, devendo ser interrompido o tratamento se houver recorrência da hipertensão intracraniana.

### **Anticorpos**

Tal como acontece com todos os produtos contendo somatropina, uma pequena porcentagem dos pacientes pode desenvolver anticorpos contra a somatropina. A capacidade de ligação destes anticorpos é baixa e não há nenhum efeito sobre a taxa de crescimento. Teste para detecção de anticorpos à somatropina deve ser realizado em qualquer paciente que não responda à terapia.

### **Resistência à insulina**

A administração do hormônio do crescimento é seguida por uma fase transitória de hipoglicemia de aproximadamente 2 horas. Após 2-4 horas em diante ocorre um aumento nos níveis de glicose no sangue apesar das altas concentrações de insulina. A somatropina pode induzir a um estado de resistência à insulina, o que pode resultar em hiperinsulinismo e, em alguns pacientes, em hiperglicemia. Para detectar resistência à insulina, os pacientes devem ser monitorados quanto à evidência de intolerância à glicose. Fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de diabetes durante o tratamento com somatropina são: obesidade, predisposição familiar, tratamento com esteroides ou existência de tolerância a glicose reduzida. Pacientes com um destes fatores devem ser observados durante o tratamento com Saizen<sup>®</sup>. Saizen<sup>®</sup> deve ser utilizado com precaução em pacientes com *diabetes mellitus* ou com histórico familiar desta doença. Em pacientes diabéticos é necessário fazer o ajuste da terapia antidiabética adequadamente.

### **Ocorrência e recorrência de tumor**

Os dados disponíveis são limitados em relação ao risco de aparecimento do tumor sob tratamento do hormônio de crescimento. Portanto, pacientes em tratamento com hormônio de crescimento devem ser cuidadosamente monitorados.

Em sobreviventes de câncer infantil, foi relatado um aumento do risco de uma segunda neoplasia em pacientes tratados com hormônio de crescimento. Os tumores intracranianos, principalmente os meningiomas, foram os mais comuns entre as segundas neoplasias em pacientes que receberam radioterapia, na região da cabeça.

No entanto, em sobreviventes de câncer infantil que receberam o hormônio de crescimento, nenhum aumento do risco da recorrência do câncer primário foi relatado. Em função dos dados limitados disponíveis, pacientes sob terapia com hormônio de crescimento devem ser cuidadosamente monitorados para a progressão ou recorrência do tumor.

### **Pancreatite**

Em pacientes tratados com somatropina que apresentam dor abdominal, especialmente crianças, pancreatite deve ser considerada.

### **Deslocamento da epífise femoral**

O deslocamento da epífise femoral capital frequentemente está associado com distúrbios endócrinos tais como deficiência de hormônio do crescimento e hipotireoidismo, e com surtos de crescimento. Em crianças tratadas com hormônio de crescimento, o deslocamento da epífise femoral capital pode ser decorrente de distúrbios endócrinos subjacentes ou do aumento da velocidade de crescimento causado pelo tratamento. Surtos de crescimento podem aumentar o risco de problemas relacionados com as articulações, com a articulação do quadril estando especialmente sob esforço durante o surto pré-púbere de crescimento. Os médicos e os pais devem ficar em alerta para o desenvolvimento do mancar ou para queixas de dor no quadril ou no joelho em crianças tratadas com Saizen<sup>®</sup>.

Pacientes com deficiência de crescimento associada à insuficiência renal crônica devem ser regularmente avaliados para possível progressão da osteodistrofia renal. Em crianças com osteodistrofia renal avançada deve ser observada a ocorrência de deslocamento da epífise femoral ou uma necrose avascular da cabeça do fêmur. A ligação com a terapia com hormônio do crescimento não pode ser comprovada. Uma radiografia dos quadris deve ser realizada antes do início do tratamento.

### **Crianças com insuficiência renal crônica**

Em casos de crianças com insuficiência renal crônica, a função renal deve ser reduzida a pelo menos 50% em relação ao normal antes do início do tratamento. A fim de confirmar a deficiência na taxa de crescimento, o crescimento do paciente deve ser monitorado por um ano antes do início do tratamento. O tratamento da insuficiência renal deve continuar normalmente durante a terapia com hormônio do crescimento. O tratamento deve ser interrompido na ocasião do transplante renal.

### **Crianças nascidas pequenas para idade gestacional**

Em crianças nascidas pequenas para idade gestacional, antes de iniciar o tratamento, devem ser descartados outros motivos ou tratamentos médicos que poderiam explicar o distúrbio de crescimento.

Para pacientes nascidos pequenos para idade gestacional, recomenda-se medir a insulina em jejum e a glicemia antes de iniciar o tratamento e anualmente depois disso. Em pacientes com aumento do risco de *diabetes mellitus* (por exemplo, história familiar de diabetes, obesidade, aumento no índice da massa corporal, resistência severa à insulina, acanthosis nigricans), devem ser realizados testes de tolerância à glicose (TOTG). Caso ocorra manifestação de diabetes, não deve ser administrado hormônio de crescimento.

Para os pacientes nascidos pequenos para idade gestacional, recomenda-se medir o nível de IGF-1 antes de iniciar o tratamento e, depois disso, duas vezes ao ano. Se, depois de repetidas medições, os níveis de IGF-1 excederem +2 SDS em comparação com as referências quanto à idade e ao estado de puberdade, a proporção IGF-1/IGFBP-3 poderia ser levada em conta para considerar o ajuste da dose.

As experiências na iniciação do tratamento em pacientes nascidos pequenos para idade gestacional próximo ao início da puberdade são limitadas. Portanto, não se recomenda iniciar o tratamento próximo ao início da puberdade.

Há experiência limitada com pacientes portadores da Síndrome de Silver-Russel.

Parte do ganho de altura obtido com o tratamento de crianças de baixa estatura nascidas pequenas para idade gestacional com somatropina pode ser perdido caso o tratamento for suspenso antes de atingir a altura final.

### **Síndrome de Turner**

Pacientes com Síndrome de Turner devem ser examinados regularmente pelo médico para possíveis sinais da doença de Scheuermann, especialmente com o aparecimento de dores ósseas.

### **Deficiência antipituitária**

Na presença de deficiência da adeno-hipófise total ou parcial, é necessário a realização de uma terapia de substituição com hormônios adicionais (ex: glicocorticoides). Nestes casos, a dosagem do tratamento concomitante deve ser cuidadosamente ajustada, a fim de prevenir qualquer efeito de inibição do crescimento.

### **Populações especiais**

Pacientes com insuficiência renal: Sabe-se que a depuração de somatropina está reduzida em pacientes com insuficiência renal. No entanto, com base nos dados clínicos, não há necessidade de ajuste da dose.

Pacientes com insuficiência hepática: Sabe-se que a depuração de somatropina está reduzida em pacientes com insuficiência hepática. No entanto, como o Saizen<sup>®</sup> não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática, a importância clínica desta condição é desconhecida.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos formais sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Com base no mecanismo de ação do hormônio de crescimento, o uso de Saizen<sup>®</sup> não deve afetar a habilidade do paciente para dirigir e utilizar máquinas.

### **Gravidez e lactação**

Não estão disponíveis dados clínicos sobre gravidez em mulheres ou animais. Este medicamento não deve ser administrado durante a gravidez, já que o efeito de uma elevada concentração de hormônio do crescimento em fases específicas da embriogênese ou do crescimento fetal é desconhecido.

As pacientes devem ser informadas sobre os possíveis métodos não-hormonais de contracepção e, em caso de gravidez, o tratamento com Saizen® deve ser interrompido.

Não se sabe se o hormônio do crescimento é excretado no leite materno. No entanto, como medida de precaução, o desmame é indicado antes do início do tratamento com Saizen®.

Fertilidade: estudos de toxicidade não-clínicos evidenciaram que o hormônio de crescimento humano recombinante não induziu efeitos adversos sobre a fertilidade de machos e fêmeas.

### **Idosos**

Embora a deficiência de hormônio do crescimento em adultos seja uma condição que dura a vida toda e que deve ser tratada de acordo, a experiência com pacientes com mais de 60 anos de idade é limitada. A experiência com tratamento prolongado em adultos é, também, limitada.

### **Este medicamento pode causar doping.**

Este medicamento contém SACAROSE.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Tratamento concomitante com glicocorticoides pode reduzir o efeito de promoção de crescimento da somatropina. Se terapia de reposição com glicocorticoides for necessária, a dose de somatropina deve ser cuidadosamente ajustada.

Além disso, o início da reposição do hormônio do crescimento pode desmascarar a insuficiência adrenal secundária em alguns pacientes, reduzindo a atividade da 11 $\beta$ -hidroxisteroide desidrogenase tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1), uma enzima que converte a cortisona inativa em cortisol. O início de uso da somatropina em pacientes que recebem terapia de reposição com glicocorticoides pode levar à manifestação de deficiência de cortisol. Pode ser necessário ajustar a dose do glicocorticoide.

Uma vez que os estrogênios orais podem reduzir a resposta sérica do IGF-1 ao tratamento com somatropina, pacientes que recebem reposição oral de estrogênio podem requerer doses mais elevadas de somatropina.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Saizen® 1,33 mg (4 UI) pó liofilizado é válido por 24 meses, quando mantido no frasco-ampola fechado e em temperatura entre 2 °C e 8 °C.

Saizen® 8 mg “click.easy®” pó liofilizado é válido por 36 meses, quando mantido no frasco-ampola fechado e em temperatura entre 15°C e 30°C.

### **Após reconstituição:**

Saizen® 1,33 mg (4 UI) deve ser conservado sob refrigeração, protegido da luz, em temperatura entre 2° e 8°C. Não congelar. ESTE MEDICAMENTO, DEPOIS DE RECONSTITUIDO, DEVERÁ SER CONSUMIDO EM ATÉ 24 HORAS.

Saizen® 8mg “click.easy” deve ser conservado sob refrigeração, protegido da luz, em temperatura entre 2° e 8°C. Não congelar. ESTE MEDICAMENTO, DEPOIS DE RECONSTITUÍDO, DEVERÁ SER CONSUMIDO EM NO MÁXIMO 28 DIAS.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Modo de usar**

**Saizen® 1,33 mg (4 UI)** é indicado para dose única e, preferencialmente, por via subcutânea.

Reconstituição: O pó liofilizado deve ser reconstituído com o solvente incluso. A solução reconstituída para injeção deve ser clara e isenta de partículas. Se a solução contiver partículas, ela não deve ser injetada.

Para reconstituir Saizen®, injete o solvente no frasco-ampola de Saizen® 1,33 mg apontando o líquido contra a parede de vidro. Gire o frasco-ampola cuidadosamente em movimentos rotatórios suaves até que o conteúdo seja completamente dissolvido. Evite agitar vigorosamente. Jogue fora qualquer solvente que não for utilizado. O local da injeção deve ser variado a fim de evitar lipoatrofia.

**Saizen® 8 mg** é indicado para doses múltiplas por via subcutânea.

O cartucho contendo a solução reconstituída de Saizen® 8 mg click.easy é somente para uso com o autoaplicador One.Click®. Para administração, siga as instruções contidas no Manual de Instruções contido na embalagem do autoaplicador One.click®.

Reconstituição: O produto deve ser dissolvido com o solvente bacteriostático incluso metacresol em água para injeção 0,3% (p/v), utilizando o dispositivo para reconstituição click.easy®. A solução reconstituída para injeção deve ser clara e sem partículas. Se a solução apresentar partículas, esta não deve ser utilizada. O local da injeção deve ser variado a fim de evitar lipoatrofia.

### **Posologia**

A dosagem de Saizen® deve ser individualizada para cada paciente com base na área da superfície corporal (ASC) ou no peso corporal (PC). Recomenda-se a administração de Saizen® na hora de dormir de acordo com a seguinte dosagem:

Deficiência de crescimento decorrente de secreção inadequada de hormônio de crescimento endógeno

0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> da área de superfície corporal (ASC) por dia ou 0,025-0,035 mg/kg do peso corporal (PC) por dia com administração subcutânea ou intramuscular.

Deficiência de crescimento em garotas com disgenesia gonadal (Síndrome de Turner)

1,4 mg/m<sup>2</sup> da área de superfície corporal (ASC) por dia ou 0,045-0,050 mg/kg do peso corporal (PC) por dia com administração subcutânea. Em pacientes com síndrome de Turner, ainda não foi definido em que idade o tratamento deve iniciar. Ainda não há dados disponíveis que demonstrem um melhor resultado com relação à altura em adultos quando o tratamento é

iniciado na infância ou na adolescência. O uso de uma terapia concomitante com esteroides anabólicos não androgênicos em pacientes com Síndrome de Turner pode aumentar taxa de crescimento.

**Deficiência de crescimento associado a insuficiência renal crônica**

1,4 mg/m<sup>2</sup> de área corpórea ou 0,045 – 0,050 mg/kg de peso corpóreo por dia, administrado por via subcutânea. Em pacientes com insuficiência renal crônica o tratamento deve iniciar assim que possível após o diagnóstico de retardo no crescimento.

**Déficit de crescimento em crianças baixas nascidas pequenas para a idade gestacional (SGA)**  
Dose diária e 0,035 a 0,067 mg/kg de peso corpóreo (ou 1 – 2 mg/m<sup>2</sup> por dia), administrado por via subcutânea.

### **Duração do tratamento em crianças**

O tratamento é geralmente contínuo por muitos anos. A duração do tratamento depende do desenvolvimento da altura do paciente e do objetivo terapêutico a ser atingido.

O tratamento deve ser interrompido quando o paciente tiver atingido uma altura adulta satisfatória ou quando as epífises tiverem fechado. Em crianças com insuficiência renal crônica o tratamento deve ser interrompido quando for realizado o transplante renal. No caso do distúrbio de crescimento em crianças baixas nascidas pequenas para idade gestacional, normalmente se recomenda o tratamento até que a altura final seja atingida. O tratamento deve ser interrompido após o primeiro ano caso a velocidade da altura seja menor do que +1 S. O tratamento deve ser interrompido quando se atinge a altura final (definida como velocidade de altura < 2 cm/ano), e se for necessária confirmação caso a idade óssea > 14 anos (garotas) ou > 16 anos (garotos), correspondendo ao fechamento das placas de crescimento epifisário.

### **Deficiência do Hormônio de Crescimento em adultos**

No início da terapia com somatropina, são recomendadas doses baixas de 0,15-0,3 mg, ministradas na forma de uma injeção subcutânea diária. A dose deve ser ajustada gradualmente, levando em consideração as reações clínicas, os eventos adversos que aparecerem e a concentração de IGF-1 no sangue. Se necessário, a dose deve ser aumentada uma vez ao mês. A dose final recomendada do hormônio de crescimento raramente ultrapassa 1,0 mg/dia. Geralmente, deve se administrar a menor dose eficaz. Em pacientes mais velhos ou com sobrepeso, podem ser necessárias doses menores.

### **Duração do tratamento em adultos**

A duração do tratamento em adultos é normalmente de muitos anos. A duração ótima de tratamento não é definida. É recomendado avaliar, durante a avaliação médica anual, se o tratamento deve ser continuado.

### **Informação importante**

Quando o medicamento é injetado no mesmo local por um longo período de tempo, pode causar danos. É importante alterar constantemente o local de aplicação. Não aplicar em locais que apresentem nódulos, endurecimento, depressão cutânea ou dor. Neste caso, o médico deve ser informado.

Os seguintes locais podem ser utilizados para aplicação do Saizen®:

Abdome: lateral do abdome, manter distância de três dedos longe do umbigo e na altura da cintura.

Braços: face externa e lateral externa do braço, manter distância de quatro dedos abaixo do ombro e quatro dedos acima do cotovelo.

Coxas: região frontal e lateral externa da coxa, manter distância de quatro dedos abaixo da virilha e quatro dedos acima do joelho.

Nádegas: região superior lateral externa das nádegas.

Costas: região próxima da cintura (recomendável auxílio de uma pessoa para aplicação).

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

As reações adversas abaixo foram identificadas durante o tratamento com Saizen®:

As seguintes definições aplicam-se à frequência das reações adversas:

Muito comuns ( $\geq 1/10$ )

Comuns ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Incomuns ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Muito raras ( $< 1/10.000$ )

Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

### **Distúrbios endócrinos**

Frequência desconhecida: Hipotireoidismo.

### **Distúrbios gastrointestinais**

Frequência desconhecida: Pancreatite.

### **Distúrbios gerais e do local de administração**

Comuns: Reações no local de aplicação (por exemplo, eritema, prurido, edema, rash, urticária, dor, inflamação, sangramento, hematoma).

Comuns (em adultos): retenção de fluido, com sintomas como edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

Incomuns (em pacientes pediátricos): retenção de fluido, com sintomas como edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

Frequência desconhecida: lipoatrofia localizada.

### **Distúrbios do sistema imune**

Frequência desconhecida: reações de hipersensibilidade, localizadas e generalizadas.

### **Distúrbios do metabolismo e da nutrição**

Frequência desconhecida: hiperglicemia, hiperinsulinemia, resistência à insulina.

### **Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo**

Frequência desconhecida: Epifisiólise da cabeça femoral.

### **Distúrbios do Sistema Nervoso**

Comuns: Cefaleia, -síndrome do túnel do carpo (em adultos).

Incomuns: Hipertensão intracraniana idiopática; síndrome do túnel do carpo (em pacientes pediátricos).

### **Distúrbios da mama e sistema reprodutor**

Incomuns: ginecomastia.

Retenção de líquidos é esperada durante a terapia de reposição hormonal com hormônio do crescimento em adultos. Edema, edema articular, artralgia, mialgia e parestesia podem ser as manifestações clínicas da retenção de líquidos. No entanto, estes sinais/sintomas são geralmente transitórios e dose-dependentes.

Pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento diagnosticada na infância relataram menos reações adversas que os adultos com deficiência de hormônio de crescimento diagnosticada na vida adulta.

Em alguns pacientes, pode haver formação de anticorpos à somatropina. A relevância clínica destes anticorpos é desconhecida, embora até hoje os anticorpos têm sido de baixa capacidade de ligação e não têm sido associados com a atenuação do crescimento, exceto em pacientes com a deleção do gene. Em casos muito raros, onde a baixa estatura é devido à deleção do complexo do gene do hormônio do crescimento, o tratamento pode induzir o crescimento de anticorpos atenuantes.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária -NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa) ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

É conhecido um relato de superdose crônica. Um paciente com deficiência de hormônio do crescimento tratado com hormônio do crescimento recombinante desenvolveu acromegalia. Superdose por um período prolongado pode resultar em sinais e sintomas de gigantismo e/ou acromegalia, efeitos conhecidos de superdose de hormônio do crescimento.

Exceder a dose recomendada pode causar eventos adversos. O uso de hormônio do crescimento em grande quantidade pode levar a um baixo nível de glicose no sangue (hipoglicemia) e posteriormente a um aumento (hiperglicemia).

Exceder a dose recomendada pode causar efeitos colaterais. A superdose pode levar à hipoglicemia e, subsequentemente, à hiperglicemia. Além disso, a superdose de hormônio do crescimento é suscetível de causar manifestações graves da retenção de líquidos.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

MS 1.0089.0350

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

**Fabricado por:**

Saizen<sup>®</sup> 1,33 mg (4 UI):

Merck Serono S.A.

Aubonne – Suíça

ou

Merck Serono S.p.A.

Bari - Itália

Saizen<sup>®</sup> 8 mg “click.easy<sup>®</sup>”:

Merck Serono S.p.A

Bari – Itália

**Embalado por:**

Ares Trading Uruguay S.A.

Montevideu – Uruguai

**Importado por:**

MERCK S.A.

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 727-7293

[www.merck.com.br](http://www.merck.com.br)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 26/07/2017.**



**SAIZEN® - Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/07/2017		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/07/2017		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP &amp; VPS:</b> Seção “PREPARO E APLICAÇÃO COM A SERINGA” (presente somente na forma de SOL INJ)	VP/VPS	<b>SOL INJ</b> 6 mg (5,83 mg/ml x 1,03 ml) 12 mg (8 mg/ml x 1,5 ml) 20 mg (8 mg/ml x 2,5 ml) <b>PÓ LIOF SOL INJ</b> 1,33 mg (4 UI) 8 mg
12/12/2016	2591243/16-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/12/2016	2591243/16-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP:</b> Quais os males que este medicamento pode me causar? (sol inj e pó liof) / Guia de instruções (pó liof). <b>VPS:</b> Apresentações (sol inj) / Reações adversas (sol inj e pó liof).	VP/VPS	<b>SOL INJ</b> 6 mg (5,83 mg/ml x 1,03 ml) 12 mg (8 mg/ml x 1,5 ml) 20 mg (8 mg/ml x 2,5 ml) <b>PÓ LIOF SOL INJ</b> 1,33 mg (4 UI) 8 mg
21/11/2016	2511232/16-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2016	2511232/16-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP:</b> O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? (somente para sol inj) Como devo usar este medicamento? (somente para sol inj) Quais os males que este medicamento pode me causar? <b>VPS:</b> Características farmacológicas / Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Cuidados de armazenamento do medicamento / Posologia e modo de usar / Reações adversas	VP/VPS	<b>SOL INJ</b> 6 mg (5,83 mg/ml x 1,03 ml) 12 mg (8 mg/ml x 1,5 ml) 20 mg (8 mg/ml x 2,5 ml) <b>PÓ LIOF SOL INJ</b> 1,33 mg (4 UI) 8 mg

**SAIZEN® - Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/09/2016	2274292/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/09/2016	2274292/16-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP &amp; VPS:</b> PREPARO E APLICAÇÃO COM A SERINGA	VP/VPS	<b>SOL INJ</b> 6 mg (5,83 mg/ml x 1,03 ml) 12 mg (8 mg/ml x 1,5 ml) 20 mg (8 mg/ml x 2,5 ml)
25/08/2016	2220559/16-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2016	1429293/16-9	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	11/08/2015, por meio do Ofício nº 2168469163/16, da Gerência de Produtos Biológicos da Anvisa	<b>VP:</b> Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Como devo usar este medicamento? <b>VPS:</b> Resultados de eficácia / Cuidados de armazenamento do medicamento / Posologia e modo de usar <b>VP &amp; VPS:</b> Dizeres legais (Farm. Resp.).	VP/VPS	<b>SOL INJ</b> 6 mg (5,83 mg/ml x 1,03 ml) 12 mg (8 mg/ml x 1,5 ml) 20 mg (8 mg/ml x 2,5 ml) <b>PÓ LIOF SOL INJ</b> 1,33 mg (4 UI) 8 mg
10/12/2015	1075712/15-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2015	1075712/15-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP:</b> O que devo saber antes de usar este medicamento? / Quais os males que este medicamento pode me causar? <b>VPS:</b> Advertências e precauções / Reações adversas	VP/VPS	<b>SOL INJ</b> 6 mg (5,83 mg/ml x 1,03 ml) 12 mg (8 mg/ml x 1,5 ml) 20 mg (8 mg/ml x 2,5 ml) <b>PÓ LIOF SOL INJ</b> 1,33 mg (4 UI) 8 mg
04/08/2014	0628208/14-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/08/2014	0628208/14-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	<b>VP / VPS:</b> Composição	VP/VPS	<b>SOL INJ</b> 6 mg (5,83 mg/ml x 1,03 ml) 12 mg (8 mg/ml x 1,5 ml) 20 mg (8 mg/ml x 2,5 ml)

**SAIZEN® - Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0512049/14-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	0512049/14-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	<p><b>OBS:</b> O deferimento da apresentação sol. Inj. em formulação líquida foi publicado no DOU de 06/12/13 (Resolução-RE 4607/2013) O lançamento dessa apresentação se deu em junho 2014.</p>	<p><b>VP:</b> Quando não devo usar este medicamento?</p> <p><b>VPS:</b> Contraindicações / Advertências e precauções</p> <p><b>VP/VPS:</b> Dizeres legais (Responsável técnico)</p>	VP/VPS	<p><b>SOL INJ</b> 6 mg (5,83 mg/ml x 1,03 ml) 12 mg (8 mg/ml x 1,5 ml) 20 mg (8 mg/ml x 2,5 ml)</p> <p><b>PÓ LIOF SOL INJ</b> 1,33 mg (4 UI) 8 mg</p>
			27/072010	614730/10-5	10271 - PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009	<p>Não se aplica (Adequação à RDC 47/09 transformada em notificação, conforme permitido pela RDC 60/2012</p>	<p>Não se aplica (versão inicial)</p>	VP/VPS	<p><b>PÓ LIOF SOL INJ</b> 1,33 mg (4 UI) 8 mg</p>