



SAIZEN®
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)

Merck Serono



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 2,5,03 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 inicio 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 gorda livre (medida pela média do DEXA - absorciometria por raios-X de dupla energia): aumento estatisticamente significante 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 media 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 bidimensional 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 significante (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 ($+1,3 \text{ S} \pm 1,1$) final deste grupo foi significativamente ($p<0,05$) diferente do ganho em altura obtido no primeiro grupo ($+0,7 \text{ S} \pm 0,8$) 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® (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® 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®, 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Saizen® 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 accidental 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 tiroidiana, 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 accidental 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.

Hipotiroidismo

Durante o tratamento com Saizen® o nível de hormônios tiroidianos no sangue pode diminuir como o resultado do aumento da deionização periférica de T4 para T3. Pode ocorrer o desenvolvimento de hipotiroidismo que, se não tratado, pode diminuir a ação do Saizen®.

Devem ser realizados testes regulares da função da tireoide durante o tratamento com Saizen®. Caso ocorra o aparecimento de hipotiroidismo durante o tratamento com hormônio do crescimento, este deve ser substituído pela administração do hormônio tiroïdiano, 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®.

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®. Saizen® 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.

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®.

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 inicio 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 inicio do tratamento. A fim de confirmar a deficiência na taxa de crescimento, o crescimento do paciente deve ser monitorado por um ano antes do inicio 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-1I/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.

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® 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®.

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

A terapia concomitante com corticosteroides pode inibir a resposta de Saizen®. Além disso substâncias como: gonadotropinas, estrógenos, andrógenos e agentes anabólicos podem influenciar na eficácia da 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.

Ao utilizar o autoaplicador Easypod®, frasco-ampola é mantido no aplicador, que deve ser armazenado na geladeira.

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.

Saizen® é destinado ao uso com o autoaplicador Easypod®, apenas.

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® 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® 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/m² 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/m² 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/m² 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/m² 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® serão decididas pelo médico e dependerão da superfície ou peso corporal. Em geral, Saizen® deve ser administrado todos os dias por injeção subcutânea. Recomenda-se que Saizen® seja administrado ao deitar.

O frasco-ampola que contém a solução de Saizen® é pronto para uso com seu autoaplicador Easypod®.

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

Para obter instruções sobre como carregar o frasco-ampola no autoplicador Easypod® e como injetar a solução de Saizen®, ler atentamente o manual de instruções fornecido com o autoaplicador. Easypod® 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 medico 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®:

Tipo	Comum (≥1/100, <1/10)	Incomum (≥1/1.000, <1/100)	Muito rara<br (<1="" 10.000)<="" b=""/>	Frequência desconhecida
Doenças do Sistema Nervoso	Cefaleia (isolada)	Hipertensão intracraniana idiopática (hipertensão intracraniana benigna) Síndrome do túnel do carpo		
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Epifisiólise da cabeça femoral ou necrose avascular da cabeça femoral.	
Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Em adultos: retenção de líquidos (edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia).	Em crianças: retenção de líquidos (edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia).		Resistência à insulina, que pode resultar em hiperinsulinemia e, em casos raros, em hiperglicemias.

Tipo	Comum (≥1/100, <1/10)	Incomum (≥1/1.000, <1/100)	Muito rara (<1/10.000)	Frequência desconhecida
Problemas no local de administração	Reações no local de aplicação: lipoatrofia localizada (que pode ser evitada através da variação do local da injeção), vermelhidão e coceira no local da injeção (particularmente quando a via subcutânea é utilizada)			

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, 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

Farmacêutica Responsável: Fernanda P. Rabello – CRF-RJ 16979

Fabricado por:

Merck Serono S.p.A.
Bari – Itália

Embalado por:

Ares Trading Uruguay S.A.
Montevidéu – 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
Merck Serono é uma divisão de Merck S.A.

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800 727-7293
www.merck.com.br

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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 04/08/2014.





SAIZEN®
somatropina

Merck S/A

Pó liofilizado para solução injetável
1,33 mg (4 UI)
8 mg

Merck Serono

MERCK

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 inicio 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 gorda livre (medida pela média do DEXA - absorciometria por raios-X de dupla energia): aumento estatisticamente significante 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 media 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 bidimensional 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 significante (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 ± 1,1) final deste grupo foi significativamente ($p < 0,05$) diferente do ganho em altura obtido no primeiro grupo (+0,7 S ± 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® (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® 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®, 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Saizen® 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 accidental 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 accidental 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.

Hipotiroidismo

Durante o tratamento com Saizen® o nível de hormônios tiroidianos no sangue pode diminuir como o resultado do aumento da deionização periférica de T4 para T3. Pode ocorrer o desenvolvimento de hipotiroidismo que, se não tratado, pode diminuir a ação do Saizen®. Devem ser realizados testes regulares da função da tireoide durante o tratamento com Saizen®. Caso ocorra o aparecimento de hipotiroidismo durante o tratamento com hormônio do crescimento, este deve ser substituído pela administração do hormônio tiroidiano, 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®.

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®. Saizen® 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.

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®.

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 inicio 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 inicio do tratamento. A fim de confirmar a deficiência na taxa de crescimento, o crescimento do paciente deve ser monitorado por um ano antes do inicio 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.

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® 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®.

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

A terapia concomitante com corticosteroides pode inibir a resposta de Saizen®. Além disso substâncias como: gonadotropinas, estrógenos, andrógenos e agentes anabólicos podem influenciar na eficácia da 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® 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/m² 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/m² 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 esteróides 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/m² 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/m² 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®:

Tipo	Comum (≥1/100, <1/10)	Incomum (≥1/1.000, <1/100)	Muito rara<br (<1="" 10.000)<="" b=""/>	Frequência desconhecida
Doenças do Sistema Nervoso	Cefaleia (isolada)	Hipertensão intracraniana idiopática (hipertensão intracraniana benigna) Síndrome do túnel do carpo		
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Epifisiólise da cabeça femoral ou necrose avascular da cabeça femoral.	
Doenças endócrinas			Hipotiroidismo	

Tipo	Comum (≥1/100, <1/10)	Incomum (≥1/1.000, <1/100)	Muito rara<br (<1="" 10.000)<="" b=""/>	Frequência desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição	Em adultos: retenção de líquidos (edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia).	Em crianças: retenção de líquidos (edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia).		Resistência à insulina, que pode resultar em hiperinsulinemia e, em casos raros, em hiperglicemias.
Problemas no local de administração	Reações no local de aplicação: lipoatrofia localizada (que pode ser evitada através da variação do local da injeção), vermelhidão e coceira no local da injeção (particularmente quando a via subcutânea é utilizada)			

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 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

Farmacêutica Responsável: Fernanda P. Rabello – CRF-RJ 16979

Fabricado por:

Saizen® 1,33 mg (4 UI):

Merck Serono S.A.

Aubonne – Suíça

ou

Merck Serono S.p.A.

Bari - Itália

Saizen® 8 mg “click.easy®”:

Merck Serono S.p.A

Bari – Itália

Embalado por:

Ares Trading Uruguay S.A.

Montevidéu – 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

Merck Serono é uma divisão de Merck S.A.

SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE

0800 727-7293

www.merck.com.br

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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 04/08/2014.



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
04/08/2014		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/08/2014		10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	.	VP / VPS: Composição	VP/VPS	SOL INJ 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)
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	OBS: O deferimento da apresentação sol. Inj. em formulação líquida foi publicado no DOU de 06/12/13 (Resolução-RE 4607/2013) OBS: O lançamento dessa apresentação se deu em junho 2014.	VP: Quando não devo usar este medicamento? VPS: Contraindicações / Advertências e precauções VP/VPS: Dizeres legais (Responsável técnico)	VP/VPS	SOL INJ 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) PÓ LIOF SOL INJ 1,33 mg (4 UI) 8 mg
			27/07/2010	614730/10-5	10271 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009	Não se aplica (Adequação à RDC 47/09 transformada em notificação, conforme permitido pela RDC 60/2012)	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	PÓ LIOF SOL INJ 1,33 mg (4 UI) 8 mg