



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 12764

BUENOS AIRES, 15 NOV. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013669-16-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto SAIZEN / SOMATOTROPINA (r-hGH), forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMATOTROPINA (r-hGH) 6 mg, 12 mg y 20 mg, autorizado por el Certificado N° 40.871.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que a fojas 215 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Handwritten signatures and initials: LP, U, V.F., and a large stylized signature.



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 12764

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos de fojas 68 a 121, desglosándose de fojas 68 a 85; e información para el paciente de fojas 129 a 155; desglosándose de fojas 129 a 137, para la Especialidad Medicinal denominada SAIZEN / SOMATOTROPINA (r-hGH), forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, SOMATOTROPINA (r-hGH) 6 mg, 12 mg y 20 mg, propiedad de la firma MERCK S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.871 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-013669-16-7

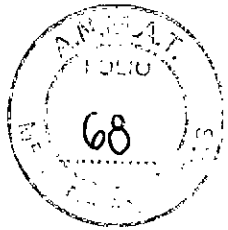
DISPOSICIÓN N°

ji

12764
2


Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

15 NOV. 2016



12764

PROYECTO DE PROSPECTO

**SAIZEN 6 mg, 12 mg y 20 mg
SOMATROPINA (r-hGH)
Solución inyectable**

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Saizen 6 mg

Cada cartucho contiene:

Somatropina.....	6,0 mg
Sacarosa.....	77,3 mg
Poloxámero 188.....	2,1 mg
Fenol.....	3,8 mg
Ácido cítrico al 2,5%.....	csp pH
Buffer citrato (10 mM).....	1,03 mL

Saizen 12 mg

Cada cartucho contiene:

Somatropina.....	12,0 mg
Sacarosa.....	112,5 mg
Poloxámero 188.....	3,0 mg
Fenol.....	5,6 mg
Ácido cítrico al 2,5%.....	csp pH
Buffer citrato (10 mM).....	1,5 mL

Saizen 20 mg

Cada cartucho contiene:

Somatropina.....	20,0 mg
Sacarosa.....	187,5 mg
Poloxámero 188.....	5,0 mg
Fenol.....	9,3 mg
Ácido cítrico al 2,5%.....	csp pH

MERCK S.A.
 MARIA EUGENIA BUTTI
 DIRECTORA TÉCNICA / APODERADA
 M.N. 12.048 M.P. 14.316

Septiembre 2016

V.F.

12764



Buffer citrato (10 mM)..... 2,5 mL

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Estimulación del crecimiento.

INDICACIONES

Saizen® Líquido está indicado en niños para el tratamiento de los siguientes trastornos de crecimiento:

- Baja talla debida a la secreción insuficiente comprobada de la hormona de crecimiento endógena. Esta insuficiencia se manifiesta clínicamente a través de una tasa de crecimiento significativamente reducido, una madurez ósea retrasada, así como un aumento mínimo o ausente de los niveles de hormona de crecimiento luego de hipoglucemia inducida, por ejemplo, por clonidina o insulina.
- Baja talla en pacientes con disgenesia gonadal (Síndrome de Turner), confirmada por análisis cromosómico.
- Retraso del crecimiento en niños prepuberales con insuficiencia renal crónica (IRC). Hasta el momento no se dispone de datos sobre la talla final adulta definitiva alcanzada en adultos con Síndrome de Turner o en niños con trastornos del crecimiento debidos a una insuficiencia renal crónica después de un tratamiento con somatropina.
- Baja talla en niños como consecuencia de un retardo de crecimiento intrauterino (PEG = pequeño para la edad gestacional).
- Retraso del crecimiento en niños (puntuación de desviación estándar de la estatura actual < -2,5 y puntuación de desviación estándar de estatura a alcanzar referida a los padres < -1) como consecuencia de un retardo de crecimiento intrauterino (PEG = pequeño para la edad gestacional), cuyo peso y/o estatura en el momento del nacimiento era de < -2,0 de desviación estándar con respecto a la edad gestacional y que hasta la edad de 4 o más años no han recuperado aún este retraso en el crecimiento (velocidad de crecimiento con puntuación de desviación estándar < 0 en el último año).

En adultos, Saizen está indicado para el tratamiento de:

Déficit acentuado de la hormona del crecimiento que comienza en la niñez o adultez. El déficit debe ser diagnosticado mediante dos pruebas dinámicas, una de las cuales debería ser preferentemente la prueba de arginina - GHRH. En el caso de que se hubiera detectado un déficit de otro eje pituitario, será suficiente una sola prueba. Las pruebas deberán realizarse junto con una sustitución adecuada de los otros déficits hormonales.

V.F.
Septiembre 2016

MERCK S.A.
MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.N. 12.048 M.F. 44.316



Antes de comenzar el tratamiento sustitutivo con Saizen en pacientes con un déficit de la hormona del crecimiento que ha comenzado en la adultez, se debe comprobar que el déficit se deba a una afección del eje hipotalámico-pituitario y que los pacientes hayan sido diagnosticados con al menos otro déficit hormonal tratado adecuadamente (excepto la prolactina).

Los pacientes que fueron diagnosticados con déficit de la hormona del crecimiento durante la infancia deben ser reevaluados y se debe confirmar su déficit de la hormona del crecimiento antes de iniciar el tratamiento con Saizen.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACOLOGIA

Código ATC: H01AC01

Saizen® Líquido contiene hormona de crecimiento humana recombinante (somatopina r-hGH) producida por ingeniería genética en células de mamífero.

La hormona del crecimiento contenida en Saizen líquido es un polipéptido con 191 aminoácidos; su composición química y estructura son idénticas a las de la hormona de crecimiento endógena de la glándula pituitaria humana.

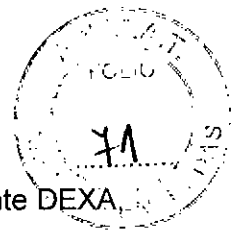
FARMACODINAMIA

El efecto farmacológico más significativo de la administración de somatropina parenteral es la estimulación del ritmo de crecimiento a través de las somatomedinas o IGF (factor de crecimiento similar a la insulina). Sin embargo, la somatropina no es en los casos de baja talla debido a la ausencia de somatomedina o de sus receptores en pacientes con talla baja de origen hipofisario cuya epífisis ya está cerrada.

Somatropina también ejerce efectos sobre el metabolismo de proteínas (efecto anabólico), hidratos de carbono (alteración de la tolerancia a la glucosa) y lípidos (efecto lipolítico). Además, la somatropina modifica la actividad de la citocromo P450 3A4 hepático.

Eficacia clínica en adultos con un déficit pronunciado de la hormona de crecimiento que ha comenzado en la infancia o en la adultez:

En un estudio pivotal, doble ciego, controlado con placebo, n = 115 pacientes. Al inicio del tratamiento se administró por vía subcutánea una dosis de 0,005 mg/kg/día. Si después de 4 semanas de tratamiento la tolerabilidad era buena, la dosis se incrementaba en 0,01 mg/kg/día. La duración total del tratamiento eran 6 meses.



El punto final primario era el cambio en la masa libre de grasa (FFBM), medida mediante DEXA absorciometría dual de rayos x). Se registró un incremento estadísticamente significativo de la FFBM de un promedio de 2,33 kg. Los hombres presentaron un aumento mayor que las mujeres. Los resultados obtenidos para los puntos finales secundarios coincidían con esta observación. En consecuencia, la masa grasa total presentó una reducción significativamente mayor con r-hGH que con el placebo (con 2,3 kg frente a 0,47 kg). El incremento de la fracción de eyección del corazón (5,05% frente a 3,01%) y la disminución del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (4,29 ml frente a 1,14 ml) también fueron mayores con r-hGH.

El rendimiento físico (medido según el consumo de oxígeno en la cinta para correr) y la densidad mineral ósea permanecieron inalterados.

La calidad de vida fue evaluada con el cuestionario del perfil de salud de Nottingham. En este aspecto, el tratamiento no tuvo ningún efecto, con excepción de una mejoría en las 'reacciones emocionales'.

Eficacia clínica en talla baja en niños como consecuencia de un Retardo del crecimiento intrauterino (PEG=pequeño para la edad gestacional):

En un estudio clínico controlado y aleatorizado con 101 pacientes, un tratamiento de tres años de duración con 0,067 mg/kg/día en niños prepuberales con retraso en el crecimiento y que hayan nacido pequeños para su edad gestacional (PEG) tuvo como resultado un aumento promedio de la talla de + 1,8 según la puntuación de desviación estándar (siendo la puntuación de desviación estándar el punto final primario-

Diecisiete de estos pacientes no recibieron ningún tratamiento adicional más allá del período de tratamiento de tres años. Una parte del beneficio se perdió en estos pacientes, pero cuando alcanzaron la talla definitiva, mantuvieron un aumento significativo en la talla final de + 0,7 según la puntuación de desviación estándar ($p < 0,01$ en comparación con la altura inicial).

Trece pacientes recibieron un segundo ciclo de tratamiento después de un período de observación de duración variable. Después de un período de tratamiento acumulativo promedio de 6,1 años, estos pacientes tuvieron un incremento total de la talla final de +1,3 puntos de desviación estándar al alcanzar la talla definitiva ($p = 0,001$ en comparación con la altura inicial). La diferencia en el aumento de la talla al alcanzar la talla definitiva es estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre los pacientes tratados durante 3 años y aquellos que recibieron un tratamiento adicional.

Un estudio clínico que investigó dos regímenes de tratamiento intermitentes en 58 pacientes que recibieron una dosis acumulativa de 0,033 mg/kg/día durante 4 años, presentó una aceleración del crecimiento similar y un aumento de la talla comparativamente significativo de + 1,55 puntuación de desviación estándar y + 1,43 puntuación de desviación estándar al finalizar el estudio ($p < 0,0001$ para ambos regímenes de tratamiento)

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Después de la administración de una sola dosis de r-hGH en voluntarios sanos, el tiempo hasta lograr la concentración plasmática máxima (t_{max}) fue de 4 a 6 horas después de la inyección subcutánea.

Los "valores de t_{max} " corresponden adecuadamente con los publicados en la literatura para la hormona de crecimiento natural.

Las concentraciones vuelven a los valores basales dentro de las 24 horas, lo que indica que no hay una acumulación de la hormona de crecimiento con administraciones repetidas.

La biodisponibilidad absoluta es del 70 al 90%.

Las farmacocinética de Saizen® Líquido es lineal hasta una dosis de 8 UI (2,67 mg). A dosis más altas (60 UI/20 mg) no se puede descartar algún grado de desviación de esta linealidad, sin embargo esto no tiene ninguna relevancia clínica.

Distribución: Después de la administración IV en voluntarios sanos, el volumen de distribución en estado estable es de alrededor de 7 litros.

Metabolismo: La metabolización de la hormona de crecimiento humana exógena es idéntica a la de la hormona endógena. Al igual que esta última, la hormona de crecimiento humana exógena es inactivada por proteasas, metabolizada en el hígado y los riñones y no es detectable en la orina.

Eliminación: La depuración total es de aproximadamente 15 l/h. La depuración renal es insignificante. La vida media de eliminación de Saizen Líquido es de 20 a 35 minutos.

Con la administración subcutánea, Saizen Líquido (5,83 y 8,00 mg/ml) es bioequivalente a Saizen 8 mg click.easy (liofilizado y disolvente para la solución inyectable (5,83 mg/ml)

Cinética en grupos especiales de pacientes: en pacientes con insuficiencia renal crónica o hepática, el clearance de la somatropina se encuentra disminuido.

Datos preclínicos

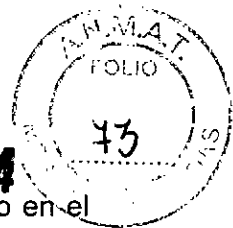
La tolerabilidad local de las soluciones Saizen líquido (8 mg/ml, volumen de inyección 1mL) ha demostrado ser favorable en las inyecciones en animales y se demostró que es adecuado para administración subcutánea.

Los datos preclínicos basados en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad crónica y genotoxicidad no revelaron riesgos especiales para humanos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

J.f. Septiembre 2016

MERCK S.A.
MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA
M.N. 12.048 M.P. 14.316



12784

El tratamiento con somatropina debe ser iniciado y realizado por un doctor especializado en el diagnóstico y tratamiento de deficiencia de la hormona del crecimiento.

La dosis de Saizen Líquido debe individualizarse para cada paciente en función del área de superficie corporal o del peso corporal.

Se recomienda administrar Saizen Líquido por inyección subcutánea, preferentemente por la tarde, de acuerdo con la siguiente posología:

Baja talla debida a una secreción inadecuada endógena de hormona de crecimiento (hGH): 0,7 – 1,0 mg/m² de superficie corporal por día o 0,025-0,035 mg/kg de peso corporal por día.

Baja talla debida al Síndrome de Turner: 1,4 mg/m² de superficie corporal por día o 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal por día.

En pacientes con Síndrome de Turner no se ha definido hasta ahora a qué edad se recomienda iniciar el tratamiento. En lo particular, no se dispone de información hasta la fecha que permita confirmar si se puede esperar un mejor efecto en la talla definitiva en la adultez al iniciar el tratamiento durante la infancia, en comparación con el inicio del tratamiento en la prepubertad.

La administración concomitante de esteroides no androgénicos en pacientes femeninas con Síndrome de Turner puede producir un incremento en la velocidad de crecimiento.

Baja talla debida a insuficiencia renal crónica (IRC): 1,4 mg/m² de superficie corporal ó 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal por día.

En niños con una insuficiencia renal crónica, se recomienda iniciar el tratamiento lo antes posible, una vez establecido el diagnóstico del retraso del crecimiento.

Baja talla en niños debido a un retardo de crecimiento intrauterino (PEG = pequeño para la edad gestacional): 1-2 mg/m² del área de superficie corporal ó 0,035-0,067 mg/kg de peso corporal por día.

Duración del tratamiento en niños:

En general, la duración del tratamiento es de varios años y depende del desarrollo de la altura del paciente y el objetivo terapéutico. El tratamiento debe finalizarse cuando el paciente alcance una talla adulta satisfactoria o si sus epífisis se han soldado (los huesos ya no pueden crecer más).

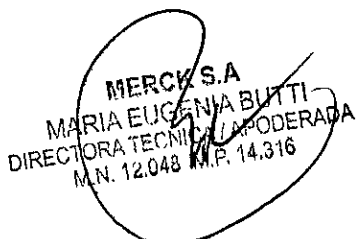
En niños con una insuficiencia renal crónica, se debe interrumpir el tratamiento en el caso de un trasplante renal.

En niños con talla baja debido a un retardo de crecimiento intrauterino (PEG), se recomienda continuar el tratamiento hasta alcanzar la talla adulta. El tratamiento deberá interrumpirse después del primer año si la velocidad de crecimiento está por debajo de + 1 DE. El tratamiento deberá finalizarse si debido al cierre de las epífisis, la velocidad de crecimiento <2 cm/año> y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es de > 14 años (niñas) o >16 años (niños).

Déficit de hormona del crecimiento en adultos

Septiembre 2016

V.F.



12764



Se recomienda iniciar la terapia con dosis bajas de somatropina de 0,15-0,30 mg, administrados diariamente. Esta dosis puede ser aumentada gradualmente y monitoreada de acuerdo a la respuesta clínica, los efectos secundarios que ocurren en el paciente y las concentraciones séricas del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). Si es necesario, el aumento de dosis puede ser llevado a cabo una vez al mes. La dosis final recomendada de hormona del crecimiento rara vez supera 1,0 mg diarios.

Se debe administrar la mínima dosis eficaz. Las mujeres pueden requerir dosis mayores que los hombres. En pacientes ancianos o con sobrepeso, pueden ser necesarias dosis más bajas.

Duración del tratamiento en adultos:

Por lo general, la duración del tratamiento en adultos es de varios años. La duración óptima no ha sido definida. Anualmente se recomienda que un especialista determine si se debe continuar con el tratamiento.

ADMINISTRACIÓN

Saizen Líquido está diseñado para uso múltiple por inyección subcutánea. Por información sobre la cantidad de somatropina por cartucho y la concentración, ver *Presentación Farmacéutica y Cantidad de Principio Activo por Unidad*.

Saizen Líquido debe administrarse por vía inyección subcutánea. Tras una exhaustiva instrucción/entrenamiento, el producto puede ser administrado por algún miembro de la familia del niño o por el paciente mismo. En el caso de niños, el uso del autoinyector debe ser supervisado siempre por un adulto. Se debe recordar que el suministro a largo plazo de Saizen Líquido puede derivar en lipodistrofia si la inyección se realiza siempre en el mismo lugar, por lo que se recomienda variar constantemente el lugar de inyección.

Se deben seguir las instrucciones del prospecto y las instrucciones para la utilización suministradas con el autoinyector seleccionado (*ver Instrucciones para el uso*).

Recomendaciones especiales de dosificación:

Pacientes ancianos: La eficacia y seguridad de Saizen no han sido estudiadas específicamente en pacientes ancianos. Sin embargo, es esperable que los requerimientos hormonales disminuyan con la edad.

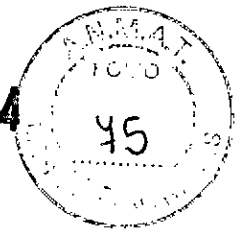
Insuficiencia renal: Saizen no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Por tal motivo, no pueden indicarse recomendaciones de dosificación. No obstante, se sabe que la depuración de somatropina está reducida en la enfermedad renal crónica.

Insuficiencia hepática: Saizen no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Por tal motivo, no pueden indicarse recomendaciones de dosificación. No obstante, se sabe que la depuración de somatropina está reducida en la enfermedad hepática crónica.

V.F.
Septiembre 2016

MERCK S.A.
MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA [APODERADA]
M.N. 12.046 M.V. 14.318

Página 7 de 18



CONTRAINDICACIONES

- Neoplasia activa (ya sea recientemente diagnosticada o recurrente) Cualquier neoplasia preexistente debería ser inactiva.
- Presencia de un tumor activo y/o de lesiones intracraneanas activas o en caso de sospecha de sospecha de progresión o recurrencia de una lesión intracraneana existente.
- Pacientes con enfermedad crítica aguda con complicaciones posquirúrgicas tras intervenciones de cirugía cardiaca abierta o abdominales, lesiones múltiples e de insuficiencia respiratoria aguda, o eventos similares.
- Retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa.
- Promoción del crecimiento en niños con epífisis cerrada;
- En niños con enfermedad renal crónica, se debe suspender el tratamiento con somatropina al realizar un trasplante renal;
- Intolerancia a la fructosa, por ej. déficit congénito de fructosa-1,6-difosfatasa;
- Embarazo y lactancia.
- Hipersensibilidad conocida a la somatropina o a cualquiera de los excipientes indicados en la composición.

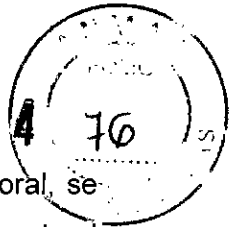
ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario contar con un diagnóstico claro con evaluación detallada de la función pituitaria.

Los pacientes con síndrome de Down, síndrome de Bloom o anemia de Falconi no deben ser tratados con Saizen Líquido.

Durante el tratamiento con Saizen Líquido se recomienda medir periódicamente la edad ósea. Esto se aplica particularmente a pacientes púberes y a pacientes que, además, reciben hormonas tiroideas, dado que la maduración de la epífisis puede progresar muy rápido en estos pacientes. Una vez que la epífisis ha cerrado, se recomienda reconfirmar la presencia de baja talla mediante pruebas endocrinológicas antes de continuar con el tratamiento y usar las dosis más bajas recomendadas para adultos en el caso de que sea necesario continuar con el tratamiento sustitutivo.

La baja talla rara vez es un signo temprano de un tumor cerebral; por tal motivo, un tumor de este tipo debería ser descartado antes de comenzar con el tratamiento. Todas las neoplasias preexistentes deben estar inactivas y su tratamiento debe haber sido completado antes de comenzar con el tratamiento de Saizen Líquido.



En el caso de un déficit de somatropina como consecuencia de un tratamiento antitumoral, se recomienda monitorear al paciente por una posible recurrencia a pesar de que, considerando el estado actual de los conocimientos científicos, el porcentaje de recidiva tumoral en el tratamiento sustitutivo de la hormona de crecimiento (r-hGH) no se ha incrementado. Se debe suspender el tratamiento con Saizen Líquido ante la aparición de un nuevo tumor.

Se dispone solamente de información limitada sobre el riesgo de desarrollo tumoral estando en tratamiento con hormonas de crecimiento. Por tal motivo, los pacientes tratados con hormonas de crecimiento deben ser controlados atentamente.

Los pacientes que presenten un déficit de la hormona del crecimiento como consecuencia de una lesión intracraneana, deben someterse a exámenes periódicos para detectar la progresión o recurrencia de la enfermedad.

El déficit del volumen extracelular es una característica de los pacientes de baja talla. Éste se corrige rápidamente una vez iniciado el tratamiento con somatropina. Éste se corrige rápidamente una vez iniciado el tratamiento con somatropina. Durante el tratamiento sustitutivo con hormonas de crecimiento en adultos es esperable la retención de líquidos y puede estar asociado con síntomas tales como edema, inflamación articular, artralgia, mialgia o parestesias. Estos síntomas están relacionados con la dosis y, por lo general, son transitorios. Si el edema persiste o en el caso de parestesias severas, se debe reducir la dosis para prevenir el desarrollo de síndrome del túnel carpiano.

Saizen no está indicado para el tratamiento prolongado de pacientes pediátricos con baja talla debida al síndrome Prader-Willi genéticamente confirmado, a no ser que también hayan sido diagnosticados con déficit de la hormona de crecimiento. Después de comenzar el tratamiento con la hormona de crecimiento ha habido informes de apnea del sueño y muerte súbita en pacientes pediátricos con el síndrome de Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de obstrucción de las vías áreas superiores o apnea del sueño o infecciones respiratorias no identificadas.

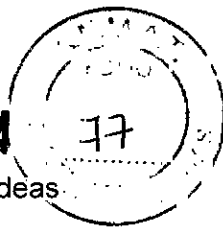
Leucemia

Una pequeña cantidad de pacientes con deficiencia en la hormona de crecimiento (incluyendo pacientes tratados con somatropina) han reportado desarrollar Leucemia. Sin embargo, la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia de esta hormona.

Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con Saizen pueden disminuir los niveles séricos de hormonas tiroideas debido a un aumento de la deiodinización periférica de T4 a T3. Puede aparecer un hipotiroidismo que, en el caso de no ser tratado, puede perjudicar el efecto de Saizen. Por esta razón, es necesario evaluar regularmente la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento con Saizen y regularmente durante el mismo. La posible aparición de un hipotiroidismo durante el tratamiento

V.F.



con hormonas de crecimiento debe ser corregida mediante un reemplazo de hormonas tiroideas para lograr un efecto terapéutico adecuado de la hormona de crecimiento.

Hipertensión intracraneal benigna

Se recomienda realizar un examen de fondo de ojo antes de iniciar el tratamiento con Saizen para descartar un papiledema preexistente. Ante la sospecha de papiledema, por ejemplo en el caso de cefaleas severas o recurrentes, trastornos visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar un examen de fondo de ojo para descartar papiledema. Ante la confirmación de papiledema, se deberá considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneana benigna (o cerebro pseudotumor) y, en caso de necesidad, se debe suspender el tratamiento con Saizen Líquido. La hipertensión intracraneal idiopática por lo general se resuelve rápidamente una vez suspendido el tratamiento. No se tiene experiencia suficiente en cuanto al tratamiento de pacientes con hipertensión intracraneal resuelta.

En el caso de reiniciar un tratamiento con hormona de crecimiento, se requiere un control estrecho por eventuales síntomas de hipertensión intracraneal.

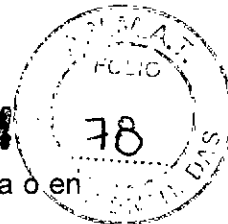
Anticuerpos

Como ocurre con todos los medicamentos conteniendo somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar anticuerpos contra la somatropina durante el tratamiento. La capacidad de unión de éstos es generalmente baja y usualmente no tiene efecto en la velocidad de crecimiento. Sin embargo, en instancias muy raras donde se alcanzan niveles altos de anticuerpos, por ejemplo en pacientes cuya falla en el crecimiento se debe a una depleción dentro del complejo del gen de la hormona de crecimiento, puede llegar a atenuarse la respuesta clínica. Los pacientes con deficiencia en la hormona de crecimiento confirmada que no responden al tratamiento con Saizen Líquido deben someterse a un chequeo de la presencia de anticuerpos para esta hormona como también sobre la función tiroidea.

Resistencia a la insulina

La administración de la hormona de crecimiento tiene una fase hipoglucémica transitoria de aproximadamente 2 horas. Después de 2 a 4 horas, el nivel de glucemia aumenta a pesar de las concentraciones elevadas de insulina. La somatropina puede inducir la resistencia a la insulina, lo cual puede producir hiperinsulinismo y, en casos raros, hiperglucemia. Para poder diagnosticar la resistencia a la insulina, se recomienda la realización de controles periódicos de glucemia. Los factores que aumentan el riesgo de diabetes durante el tratamiento con somatropina son: obesidad, predisposición familiar, tratamiento con esteroides o una reducida tolerancia a la glucosa preexistente. Aquellos pacientes que presenten alguno de estos factores deben ser controlados atentamente durante el tratamiento con Saizen Líquido. Saizen debe ser utilizado con precaución en pacientes con diabetes mellitus y en pacientes con una historia familiar de diabetes mellitus. En los pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar el tratamiento antidiabético.

92784



En el caso de cambios de la retina pre-proliferativa durante el tratamiento con somatropina o en presencia de retinopatía proliferativa, se debe suspender el tratamiento sustitutivo con somatropina. Sin embargo, la retinopatía estable no proliferativa no debería llevar a la suspensión del tratamiento sustitutivo con somatropina.

En Pacientes PEG, se debe monitorear la insulina en ayunas y glucosa en sangre antes y durante la terapia con somatropina.

Deslizamiento de la epífisis femoral superior

En pacientes con enfermedades endocrinas, tales como déficit de la hormona del crecimiento o hipotiroidismo, así como durante períodos de crecimiento rápido, puede presentarse con mayor frecuencia un deslizamiento de la epífisis femoral. En los niños que reciben un tratamiento con hormona de crecimiento, este deslizamiento de la epífisis femoral puede ser causado por la enfermedad endocrina subyacente o al mayor ritmo de crecimiento como resultado del tratamiento. Cualquier niño que durante el tratamiento con Saizen presente reingiera o se queje de dolor de cadera o rodilla deberá ser sometido a un examen clínico adecuado. Se debe prevenir a los padres para que estén alertas ante la aparición de estos síntomas y, si corresponde, deberán informarlo al médico de forma inmediata.

Los pacientes con una talla disminuida debida a una insuficiencia renal crónica deberán ser controlados periódicamente por un eventual progreso de la osteodistrofia renal. En niños con osteodistrofia renal avanzada se ha observado un deslizamiento de la epífisis femoral o una necrosis avascular de la cabeza del fémur. No se ha podido establecer ninguna relación con el tratamiento con hormonas de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda hacer una radiografía de la cadera.

En los niños con insuficiencia renal crónica, no se deberá iniciar el tratamiento hasta tanto la función renal haya disminuido a menos del 50% de los valores normales. Para confirmar un déficit de crecimiento, se debe hacer controlado el crecimiento del niño durante un año antes de iniciar el tratamiento.

El tratamiento de la insuficiencia renal crónica deberá continuarse normalmente durante el tratamiento con hormonas de crecimiento.

El tratamiento con hormonas de crecimiento debe interrumpirse cuando se realice el trasplante renal.

En los casos de baja talla debida a un retardo de crecimiento intrauterino (PEG), previo inicio del tratamiento deberán descartarse otras causas o tratamientos médicos que podrían explicar el trastorno del crecimiento.

En niños de baja talla debida a un retardo de crecimiento intrauterino (PEG) se recomienda determinar el nivel de IGF – 1 previo inicio del tratamiento y luego repetir su medición dos veces al año. En el caso de que el nivel de IGF – 1 supere, de manera repetida, los valores normales

Septiembre 2016

MERCK S.A.
MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.N. 12.048 M.P. 14.316

Página 11 de 18

V.F.

referidos a la edad y al estado puberal en más de +2 desviación estándar, se podrá considerar la relación IGF-1/IGFBP-3 para el cálculo de ajuste de dosis.

La experiencia de que se dispone en relación con el comienzo de la terapia próximo a la edad puberal en los casos de baja estatura debida al retardo de crecimiento intrauterino (PEG) es limitada. Por ello no se recomienda que el comienzo de la terapia se produzca próximo a la edad puberal.

En los casos de baja talla debida a un retardo de crecimiento intrauterino (PEG), se recomienda medir los niveles plasmáticos de insulina y glucosa y repetir cada año dichos análisis previo inicio del tratamiento. En pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus (por ej., predisposición familiar a la diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, grave resistencia a la insulina, acantosis nigricans), se debe realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO). En el caso de que exista una diabetes manifiesta, no se debe administrar la hormona de crecimiento.

La ganancia en el crecimiento de estatura que se logra en la baja estatura debida al retardo de crecimiento intrauterino (PEG) con el tratamiento con hormona de crecimiento, puede perderse si se concluye el tratamiento antes de que se alcance la talla definitiva.

La experiencia en pacientes con síndrome de Silver-Russell es limitada.

Las pacientes con síndrome de Turner deben ser evaluadas a intervalos regulares y especialmente al comienzo del dolor óseo por signos de la enfermedad de Scheuermann.

En presencia de insuficiencia pituitaria anterior total o parcial, puede ser necesario un tratamiento sustitutivo con hormonas adicionales (por ej., glucocorticoides). Para evitar una inhibición del crecimiento, la dosificación de esta terapia coadyuvante deberá determinarse con especial cuidado.

El tratamiento con proteínas humanas puede producir reacciones de hipersensibilidad (por ej., rubefacción facial y picazón en el lugar de la inyección).

El lugar de la inyección debe rotarse en forma continua para prevenir lipoatrofia local, especialmente con el uso prolongado de Saizen.

El déficit de la hormona de crecimiento en adultos es una enfermedad de por vida y requiere un tratamiento adecuado. Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y la experiencia con el tratamiento prolongado en adultos es limitada.

Enfermedad aguda crítica

Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad en el uso de la terapia de sustitución de la hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad aguda crítica, los beneficios del tratamiento continuo en esta situación deben ser sopesados contra los riesgos potenciales que involucra.

En los pacientes que desarrollen una enfermedad severa aguda, el posible beneficio del tratamiento con somatropina deberá ser evaluado cuidadosamente frente a los riesgos potenciales.

Ocurrencia y recurrencia de tumor

Existe muy poca información disponible en relación al riesgo de desarrollo de tumor bajo tratamiento con hormona de crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con hormona de crecimiento deben ser monitoreados cuidadosamente.

En sobrevivientes de cáncer infantil, se ha reportado un aumento en el riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con hormona de crecimiento. Los tumores más comunes de estas segundas neoplasias son los intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza por su primera neoplasia.

Sin embargo, no se ha reportado aumento de riesgo de recurrencia de cáncer primario en pacientes tratados con hormonas de crecimiento en sobrevivientes de cáncer infantil. Dada la escasez de datos disponibles, los pacientes en tratamiento con hormonas de crecimiento deben ser vigilados cuidadosamente para la progresión o recurrencia del tumor.

Pancreatitis

La pancreatitis se debe considerar en los pacientes tratados con somatropina, especialmente los niños, que desarrollan dolor abdominal.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Se sabe que el clearance (depuración) de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, basándose en los datos clínicos, no hay necesidad de un ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se sabe que el clearance (depuración) de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, como Saizen no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática, se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

Interacciones

El tratamiento concomitante con corticoides puede reducir el efecto terapéutico de Saizen Líquido (ver 'Advertencias y Precauciones'). Además, las siguientes sustancias pueden afectar la eficacia de la somatropina: gonadotropinas, estrógenos, andrógenos y anabólicos.

El inicio de la terapia de sustitución de la hormona de crecimiento puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal secundaria en algunos pacientes, al reducir la actividad de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1), una enzima que convierte la cortisona

inactiva en cortisol. El inicio de la terapia con somatropina en pacientes que reciben terapia de sustitución de glucocorticoides puede llevar a la manifestación de deficiencia de cortisol, por lo que puede ser necesario el ajuste de la dosis de glucocorticoides.

Debido a que los estrógenos orales pueden reducir la respuesta sérica de IGF-1 para el tratamiento con somatropina, los pacientes que reciban tratamiento de reemplazo de estrógeno oral pueden requerir mayores dosis de Somatropina.

Los datos *in vitro* publicados indican que la somatropina puede aumentar el clearance (depuración) de las sustancias que son metabolizadas por el citocromo P450 3A4, por ejemplo: los esteroides sexuales, los corticoesteroides, los anticonvulsivantes y la ciclosporina. Si se administra somatropina junto con medicamentos metabolizados por las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450 3A4, se recomienda controlar la efectividad clínica de dichos medicamentos. Esto se aplica especialmente a sustancias con un índice terapéutico estrecho.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

No se dispone de estudios controlados en animales ni en mujeres embarazadas.

No se debe administrar Saizen durante el embarazo (ver 'Contraindicaciones'), dado que el efecto de concentraciones elevadas de la hormona de crecimiento sobre niveles específicos de la embriogénesis o del crecimiento fetal es poco claro.

Durante el tratamiento con Saizen Líquido, se debe utilizar un método anticonceptivo efectivo y las pacientes deberán ser informadas sobre métodos anticonceptivos no hormonales. En el caso de embarazo, se deberá suspender el tratamiento.

Si se continúa el tratamiento con Saizen Líquido en niñas después de su primera menstruación, se deberá informar acerca de una anticoncepción no hormonal.

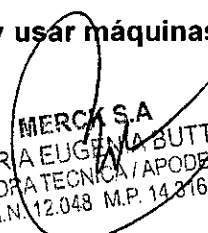
Se desconoce si la hormona de crecimiento se excreta en la leche materna. Por precaución, al administrar Saizen se deberá suspender la lactancia.

Fertilidad

Los estudios de toxicidad no clínicos demostraron que la hormona de crecimiento humana recombinante no indujo efectos adversos sobre la fertilidad masculina y femenina.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas

Septiembre 2016


MERCCK S.A.
MARIA EUGENIA BUTT
DIRECTORA TÉCNICA / APODERADA
M.N. 12.048 M.P. 14.816

V.F.



Saizen no afecta a la capacidad de conducir vehículos o usar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos severos asociados con el tratamiento con la hormona de crecimiento están descritos en *Precauciones y Advertencias* (ver arriba). Los efectos adversos se presentan principalmente en la fase inicial del tratamiento y se resuelven en la mayoría de los casos en forma espontánea o con una reducción de la dosis.

A continuación se enumeran los efectos adversos en pacientes adultos, según la frecuencia con la que aparecen, que se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $> 1/100$ a $< 1/10$

Ocasionales: $> 1/1.000$ a $< 1/100$

Raros: $> 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raros: $\leq 1/10.000$

Desconocidos: no se puede estimar la frecuencia exacta de los datos disponibles.

Sistema inmunológico

Formación de anticuerpos (ver Precauciones y Advertencias).

Desconocidos: Reacciones de hipersensibilidad localizadas y generalizadas.

Trastornos endocrinos

Desconocidos: hipotiroidismo.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Desconocidos: hiperinsulinismo, hiperglucemia (ver Precauciones y Advertencias), resistencia a la insulina.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: hipoestesia, parestesias, síndrome del túnel carpiano (en adultos), cefaleas.

Ocasionales: hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral).

Sistema músculo-esquelético

Muy frecuentes (23,3%) artralgia.

Frecuentes: mialgia, dolor óseo, rigidez muscular.

Muy raros: deslizamiento de la epífisis femoral, necrosis avascular de la cabeza del fémur.

Desconocidos: inflamación de las articulaciones.

Trastornos generales y condiciones en el lugar de aplicación

Frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección (ej.: eritema, prurito, hinchazón, erupción cutánea, urticaria, dolor, inflamación, sangrado, hematoma)

Frecuente (en adultos): Retención de fluidos: edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia.

Desconocidos: Lipoatrofia localizada.

Trastornos gastrointestinales

Desconocidos: pancreatitis

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas

Ocasionales: Ginecomastia

En los niños se han presentado esencialmente los mismos efectos adversos que los que han sido mencionados para adultos; sin embargo, algunos efectos secundarios han sido informados con frecuencias diferentes, tal como se detalla a continuación:

Trastornos del sistema nervioso

Ocasionales: parestesias, síndrome del túnel carpiano.

Sistema músculo-esquelético

Ocasionales: artralgia, mialgia, rigidez muscular, dolor óseo.

Trastornos generales y condiciones en el lugar de aplicación

Ocasionales: retención de fluidos con síntomas como edema periférico, rigidez, artralgia, mialgia, parestesia

Los pacientes adultos con un déficit de la hormona de crecimiento ya diagnosticado en la niñez han informado efectos adversos con menor frecuencia que aquellos que recién han sido diagnosticados con un déficit de la hormona de crecimiento en la adultez.

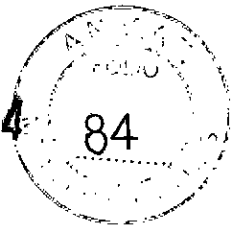
Efectos adversos observados con otros productos de la misma clase terapéutica

Hipertiroidismo, desequilibrio de líquidos, insomnio, convulsiones, apnea del sueño, hipertensión arterial, mayor incidencia de nevo pigmentado, exacerbación de la psoriasis preexistente, ginecomastia, telarca precoz.

Efecto sobre los métodos de diagnóstico

El tratamiento con Saizen líquido puede conducir a un aumento en los niveles plasmáticos de fósforo inorgánico, fosfatasa alcalina y el IGF-1.

12764



SOBREDOSIFICACIÓN

Una sobredosis crónica puede producir hipoglucemia seguida de hiperglucemia. Una sobredosis crónica puede resultar en signos de gigantismo y/o acromegalia de acuerdo con los efectos conocidos por el exceso prolongado de hormona de crecimiento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011)4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 ó 5 cartuchos de producto.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese en heladera (2° C-8° C). No congelar. Consérvese en el empaque original para protegerlo de la luz.

Saizen Líquido no se debe utilizar después de la fecha de vencimiento 'Exp' consignada en el envase.

Cuando se use el autoinyector Easypod, el cartucho es mantenido en el dispositivo y el dispositivo debe ser almacenado en heladera (+2° a +8°C).

La solución inyectable lista para ser aplicada contiene un conservante y desde un punto de vista microbiológico debe ser conservada refrigerada (2 a 8 °C) después de la primera inyección y debe ser utilizada dentro de los 28 días. No se debe congelar. Se debe descartar la cantidad sobrante al cabo de 28 días.

Instrucciones para su manipulación

Para una correcta administración se deben seguir las instrucciones suministradas con cada autoinyector.

La solución inyectable es clara a ligeramente opalescente. No debe contener partículas en suspensión. De lo contrario, no debe inyectarse.

Advertencias de éste y todos los medicamentos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Úsese sólo por indicación y bajo supervisión médica. No repita el medicamento sin indicación del médico.

No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.

No use medicamentos vencidos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No: 40.871

Septiembre 2016

V.f.

MERCK S.A.
MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.N. 12.048 M.P. 14.316

Página 17 de 18



12764

Elaborado en:

Merck Serono S.p.A., Zona Industriale di Modugno, Bari, Italia *

Importado y distribuido por:

Merck S.A.- Tronador 4890 Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Div. Satisfacción al Cliente: 0-800-777777-8

** Los elaboradores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.*

Última revisión: Septiembre 2016

Fuente: CCDS V3.0

MERCK S.A.
MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA Y PODERADA
M.H. 12.048 M.P. 14.376

V.F.

12764



Información para el paciente

SAIZEN® 6 mg, 12 mg y 20 mg

SOMATROPINA (r-hGH)

Solución inyectable

Industria Italiana

Venta Bajo Receta Archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de usar el medicamento. Este medicamento se le recetó a usted. No deber dárselo a otras personas. Podría hacerles daño, incluso si tienen los mismos síntomas que usted.

Conserve este folleto. Podría necesitar leerlo otra vez.

Si tiene alguna pregunta consulte su médico

¿Qué es Saizen Líquido y para qué se usa?

Saizen Líquido contiene una hormona del crecimiento humana recombinante (somatropina), producida con tecnología genética.

La somatropina tiene la misma estructura que la hormona del crecimiento natural en humanos, la cual es secretada por una glándula en el cerebro (hipófisis). El principal efecto de la somatropina es la estimulación del crecimiento; también afecta el metabolismo de las proteínas, carbohidratos (azúcar) y lípidos (tejido graso).

Saizen Líquido se usa en niños para tratar

- la baja talla debida a la producción inadecuada de la hormona de crecimiento propia del cuerpo;
- el Síndrome de Turner en niñas (una enfermedad hereditaria, cuyas características más frecuentemente observadas son la baja estatura y un desarrollo insuficiente de los ovarios);
- el retraso en el crecimiento asociado con insuficiencia renal crónica (mal funcionamiento del riñón) en niños prepuberales;
- baja estatura en niños debida a un retraso en el crecimiento uterino, que no han alcanzado la altura normal a los 4 años de edad o posteriormente.

Saizen Líquido se usa en adultos para tratar

- la falta pronunciada de hormona de crecimiento con inicio en la infancia o en la adultez.

Saizen Líquido se administra exclusivamente con prescripción médica y requiere un seguimiento periódico del médico.

MERCK S.A.
MARIA ELIGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA
M.N. 12.048 MP. 14.316

V.F.

12764



Puntos a considerar

Saizen Líquido perderá su efecto cuando los huesos de su niño ya no sean capaces de crecer más. Este es el caso cuando se han cerrado las placas epifisiarias (área crecimiento del hueso).

El médico decidirá cuál es el tratamiento adecuado, considerando caso por caso. Siga sus instrucciones exactamente y no falte a los controles.

¿Cuándo no se debe usar Saizen Líquido?

Saizen Líquido no deberá usarse

- en pacientes con una alergia conocida a la somatropina o cualquiera de los otros ingredientes del producto, o con una enfermedad hereditaria que afecte el metabolismo de los azúcares, ya que Saizen Líquido contiene sacarosa, la cual es metabolizada parcialmente a fructuosa. Su médico sabrá qué hacer en esos casos.
- en ciertas enfermedades (diabetes severa, tumor activo) o durante algunos tratamientos (tratamiento del cáncer).
- en pacientes que sufren problemas visuales causados por la diabetes (retinopatía diabética).
- durante el embarazo y la lactancia.
- Si le han dicho que los huesos de su hijo han dejado de crecer y que él / ella por lo tanto, ha llegado a su / su altura final.
- Si usted o su hijo tiene una enfermedad crítica aguda, ha presentado complicaciones después de la cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares.

¿Cuándo se necesita tener precaución al usar el Saizen Líquido?

El tratamiento con Saizen Líquido debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona del crecimiento.

Si usted ha tenido un tumor en su infancia y fue tratado con Saizen, existe un mayor riesgo de desarrollar un nuevo tumor. Si en el pasado usted (o su hijo) ha tenido una enfermedad que afecta el cerebro, por ejemplo, un tumor; el médico realizará pruebas regularmente para asegurarse que esta condición no ha vuelto a aparecer.

V.F.

MERCK S.A
MARIA EUCEMIA BUTT
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.N. 12.048 M.P. 14.316

Durante el tratamiento con la hormona de crecimiento puede aparecer hipotiroidismo. Su médico controlará periódicamente las hormonas tiroideas en sangre. Si a usted (o a su hijo) le han diagnosticado una deficiencia de la hormona tiroidea, el médico podrá prescribirle una hormona adicional. La deficiencia de la hormona tiroidea se manifiesta por la aparición de uno o más de los siguientes síntomas: debilidad general, cansarse fácilmente, trastornos psiquiátricos, edema (por ejemplo, cara hinchada), aumento de peso corporal, estreñimiento, engrosamiento de la voz, latidos muy lentos.

Se debe medir la edad del hueso de manera regular en niños diagnosticados con deficiencia de la hormona tiroidea, así como en pacientes prepuberales, ya que la fusión epifisiaria (cierre de las placas de crecimiento) puede ser muy rápida.

Cuando se presente un dolor de cabeza intenso o frecuente, problemas de la vista (visión doble, disminución del campo visual), afectación de la consciencia, náusea y/o vómito, o fiebre, póngase en contacto con su médico inmediatamente. En algunos pacientes, se puede desarrollar una enfermedad cerebral (conocida como papiledema) y puede ser necesario un examen ocular. Su médico podrá decidir suspender el tratamiento con la hormona del crecimiento y reiniciarlo más adelante.

Tenga en cuenta que puede necesitar exámenes regulares de los ojos después de este medicamento.

Saizen puede causar retención de líquidos en pacientes adultos. Esto puede aparecer como hinchazón y dolor en las articulaciones o los músculos. Si usted siente estos síntomas, informe a su médico, quien puede decidir ajustar la dosis de Saizen. Poco después de haber recibido el Saizen Líquido, usted (o su niño) puede sentirse nervioso o mareado debido a un bajo nivel de azúcar en sangre. Estos síntomas desaparecerán rápidamente. Su nivel de azúcar en la sangre (o el de su niño) podrá elevarse por arriba del nivel normal 2-4 horas después de la administración. Debido a que el tratamiento con la hormona del crecimiento puede alterar el metabolismo del azúcar en el cuerpo, un médico analizará su nivel de azúcar (o el de su niño) de manera regular.

La somatropina puede elevar su nivel de azúcar en la sangre (o el de su niño). Si usted (o su niño) es diabético, o si un miembro de su familia tiene diabetes, su médico monitoreará su nivel de azúcar en la sangre y podría ajustar su tratamiento para la diabetes mientras esté tratado con Saizen.

En raras ocasiones Saizen puede causar una inflamación del páncreas, lo que provoca un fuerte dolor en el abdomen y la espalda. Tenga esto en cuenta, especialmente si su hijo sufre de dolor de estómago y contacte a su médico.

Algunos niños con deficiencia de hormona del crecimiento han desarrollado leucemia (aumento del número de células blancas de la sangre), hayan o no recibido tratamiento con la hormona del crecimiento. Sin embargo no hay evidencia de que la incidencia de leucemia

V.F.

MERCOS S.A.
MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TECNICA/APODERADA
M.N. 12.048 N.P. 14.316



se incrementa en los pacientes tratados con la hormona del crecimiento sin factores predisponentes. No ha sido probada una relación de causa y efecto con el tratamiento con hormona de crecimiento. Se pueden presentar problemas de cadera en niños con trastornos hormonales o renales. Si su niño tiene insuficiencia renal crónica, se deben llevar a cabo revisiones regulares para descartar la presencia de enfermedad ósea.

Actualmente, no está claro si la enfermedad ósea o los problemas renales en niños se ven afectados por el tratamiento con hormona de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda realizar una radiografía de cadera.

Durante el tratamiento con Saizen Líquido, si usted encuentra que su niño está teniendo dificultades para caminar, o si tiene algún dolor en las articulaciones (cadera o rodillas) y/o comienza a renguear, póngase en contacto con su médico inmediatamente. El médico deberá asegurarse de que estos síntomas no estén siendo causados por la dislocación del cuello femoral (fémur) de la cabeza del fémur (el llamado deslizamiento de la epífisis capital femoral) antes de continuar el tratamiento con Saizen Líquido.

En niños con insuficiencia renal crónica, se debe suspender el tratamiento desde el momento del trasplante renal.

Saizen no está indicado para el tratamiento a largo plazo de los pacientes pediátricos con trastornos de crecimiento debido al Síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a menos que también tengan un diagnóstico de deficiencia de la hormona del crecimiento. Se han notificado casos de apnea del sueño y muerte súbita después de iniciar el tratamiento con la hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historia de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

La hormona del crecimiento generalmente no debería ser utilizado por personas que están gravemente enfermos.

Si usted no responde a la terapia con Saizen, puede haber desarrollado anticuerpos contra la hormona del crecimiento. Su médico realizará pruebas apropiadas para determinar esto.

Si se administra Saizen Líquido, las mujeres con síndrome de Turner deberán tener exámenes médicos regulares, particularmente si se presentan dolores de hueso.

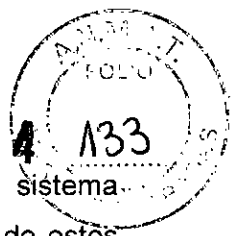
Otras medicinas y Saizen

Comente con su médico si usted o su niño tienen otras enfermedades, alergias o si está tomando o usando externamente otras medicinas, incluidas aquellas de venta libre.

Las siguientes medicinas pueden influir el efecto del tratamiento con hormonas del crecimiento: corticoesteroides (por ejemplo, cortisona, prednisona), hormonas sexuales (estrógeno, testosterona) y hormonas tiroideas (por ejemplo, tiroxina). Si usted tiene una terapia de reemplazo con estrógenos orales, puede reducir el efecto de Saizen en el crecimiento. Si está siendo tratado con hormonas sexuales, medicamentos para controlar la

V.F.

12764 133



epilepsia (anticonvulsivantes) o ciclosporina (un medicamento que debilita el sistema inmunológico después del trasplante), debe informar a su médico ya que la dosis de estos medicamentos puede ser necesario ajustar.

Solo su médico puede decidir si ajustar o no la dosificación de estas medicinas o Saizen Líquido, y le dirá a usted que precauciones debe tener en tales casos.

Si usted tiene más de 60 años de edad o está en tratamiento a largo plazo con Saizen Líquido, su médico o el personal de enfermería deberán hacerle un examen de manera regular, ya que el tratamiento en pacientes ancianos o por períodos prolongados requiere particular atención.

Con respecto a inyectarse la medicina, es importante asegurarse de que el sitio de la inyección sea diferente cada día. Si se inyecta la medicina en el mismo lugar (sitio de inyección) durante un periodo prolongado, la piel en esta zona puede dañarse. Su médico o el personal de enfermería le dirá cuáles áreas del cuerpo son adecuadas (véase *Cómo inyectarse uno mismo el Saizen Líquido*).

¿Se puede usar el Saizen Líquido durante el embarazo o la lactancia?

No se debe usar el Saizen Líquido durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres deben usar un método anticonceptivo no hormonal confiable durante el tratamiento (no la *píldora*).

¿Cómo usar el Saizen Líquido?

Dosificación

Saizen Líquido debe ser inyectado por vía subcutánea, de preferencia en la tarde.

Su médico ajustará la dosificación a su área de superficie corporal o peso corporal.

Su médico determinará personalmente la duración del tratamiento para usted o su niño, el cual es por lo general de varios años. El tratamiento para los niños es hasta que el crecimiento de sus huesos ha finalizado (cuando se cierran las placas de crecimiento epifisarias) o se ha alcanzado una altura final satisfactoria. En adultos, se deber llevar a cabo revisiones anuales para determinar si se debe continuar con el tratamiento. Solo el médico responsable puede decidir el momento de finalizar el tratamiento.

No cambie la dosificación indicada por su propia cuenta. Si piensa que el efecto de esta medicina es muy débil o muy fuerte, coménteselo a su médico o farmacéutico.

Niños y adolescentes:

- Baja talla debido a una falta o insuficiencia de los niveles de la hormona de crecimiento natural: 0,7 - 1,0 mg/m² de área de superficie corporal por día ó 0,025 - 0,035 mg/kg de peso corporal por día por vía subcutánea (bajo la piel).

V.F.

MERCK S.A
MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.N. 12.048 M.P. 14.316



- Retraso del crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner): 1,4 mg/m² de área de superficie corporal por día ó 0,045 - 0,050 mg/kg de peso corporal por día por vía subcutánea (bajo la piel).

Si tu hija es tratada para el síndrome de Turner y también recibe esteroides anabólicos no androgénicos, la respuesta de crecimiento puede ser mejorada. Pregúntele a su médico o farmacéutico si no está seguro acerca de estos medicamentos.

- Retraso del crecimiento en niños prepúberes, debido a insuficiencia renal crónica, una condición en la que se dañan los riñones: 1,4 mg/m² de área de superficie corporal ó 0,045 - 0,050 mg/kg de peso corporal por día por administración subcutánea (bajo la piel).

- Problemas de crecimiento en niños que nacieron con baja talla: 1 mg/m² de área de superficie corporal, aproximadamente igual a 0,035 mg/kg de peso corporal por día por administración subcutánea (bajo la piel).

Adultos:

- Deficiencia de hormona de crecimiento en adultos:

Al principio, dosis bajas de 0,15 - 0,30 mg por día son recomendados por inyección subcutánea (bajo la piel). La dosis debe ser ajustada por su médico. La dosis final recomendada de la hormona de crecimiento rara vez excede de 1,0 mg/día. En general, la dosis mínima eficaz que funcione para usted debe ser administrada. Si Usted es mayor o tiene sobrepeso, una dosis más puede ser necesaria.

En caso de sobredosis, concurrir al centro médico más cercano o llamar al siguiente centro de intoxicación:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Teléfono (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Cómo aplicarse uno mismo una inyección diaria de Saizen Líquido

Se deben seguir las instrucciones incluidas en el inserto del empaque y las instrucciones para su uso proporcionadas con el inyector automático seleccionado.

- Prepare el sitio de inyección como siempre y como lo recomendó su médico: 1. Parte superior externa de los brazos, 2. región abdominal inferior, 3. Región glútea lateral (nalga), 4. parte lateral del muslo. Las inyecciones deben administrarse en diferentes sitios del cuerpo.
- *Por favor, tenga en cuenta:* Para la inyección, no elija un sitio donde note que hay hinchazón, bultos duros, tejido sangrante o con dolor. Comente con su médico o el personal de enfermería sobre cualquier irregularidad que encuentre.

V.F.

MERCK S.A.
MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.N. 12.048 M.P. 14.316



- Lave la piel alrededor del sitio de inyección con agua y jabón. Después desinfecte con un algodón con alcohol.

Si toma más Saizen del que debería

Si se inyecta demasiado Saizen, debería contactar a su médico ya que podría ser necesario cambiar levemente la dosis para compensarlo. Inyectarse demasiado puede llevar a cambios en los niveles de azúcar sanguínea, lo que podría significar que usted (o su hijo) se sentirá débil y mareado. Si esto sucede póngase en contacto con su médico tan pronto como sea posible.

Si olvida tomar Saizen

Si se olvida una dosis, cuénteles a su médico, ya que quizás sea necesario cambiar la dosis para compensarlo.

Si deja de tomar Saizen

NO deje de tomar Saizen sin antes hablar con su médico.

¿Cuáles efectos secundarios puede tener el Saizen Líquido?

Si usted o su niño presentan dolores de cabeza intensos y recurrentes, en combinación con náusea, vómito o problemas visuales, póngase en contacto con su médico inmediatamente (véase *¿Cuándo se necesita tener precaución al usar Saizen Líquido?*).

Si su niño empieza a renguear aparentemente sin causa, póngase en contacto con su médico o el personal de enfermería.

Los efectos adversos pueden ocurrir con cierta frecuencia, la cual se define como sigue:

- Muy frecuentes $\geq 1/10$
- frecuentes: $> 1/100 - < 1/10$
- Ocasionales: $> 1/1000 - < 1/100$
- raros: $> 1/10000 - < 1/1000$
- muy raros: $\leq 1/10000$
- desconocidas: la frecuencia no puede ser estimada de la información disponible.

Frecuente en adultos y niños: Reacciones en el lugar de la inyección, como por ejemplo, enrojecimiento, picor, hinchazón, erupción cutánea, urticaria, dolor, inflamación, sangrado, acumulación anormal de sangre fuera de un vaso sanguíneo (hematoma)

Frecuente en adultos: hormigueo (parestesia), deterioro sensitivo (hipoestesia), dolor muscular (mialgia), trastornos sensitivos de la mano (síndrome del túnel carpiano) con síntomas de ardor, dolor y entumecimiento en los dedos, que afectan particularmente a los

J.F.


 MERCK S.A.
 MARIA EUGENIA BUTTI
 DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA
 M.N. 12.048 M.P. 14.216



dedos pulgar, índice y a veces también los dedos medio y anular, dolor de hueso, rigidez.

Dolor en las articulaciones (artralgia), acumulación de líquido en el tejido (edema), Cefaleas

Ocasionales: Aumento de las mamas (uno o ambos lados pueden verse afectados).

Ocasionales en adultos y niños: incremento benigno en la presión dentro del cerebro (hipertensión intracraneal idiopática).

Ocasionales en niños: hormigueo (parestesia), dolor en las articulaciones (artralgia), dolor muscular (mialgia), acumulación de líquido en el tejido (edema), rigidez. Trastornos sensitivos de la mano (síndrome de túnel carpiano) con síntomas de ardor, dolor y entumecimiento en los dedos, que afectan particularmente a los dedos pulgar, índice y a veces también los dedos medio y anular.

Muy raros en adultos y niños: trastornos del crecimiento o erosión del cartílago dentro de las áreas de crecimiento del fémur (deslizamiento de la epífisis capital femoral) con síntomas de dolor en las rodillas y renguera.).

Desconocidas:

Usted (o su hijo) puede experimentar reacciones alérgicas debido al tratamiento con Saizen.

Usted (o su hijo) puede experimentar un aumento de los niveles de insulina (hiperinsulinismo) debido a que el músculo, la grasa, el hígado y las células no responden adecuadamente a la insulina durante el tratamiento de hormona de crecimiento (resistencia a la insulina). Esta condición puede resultar en altos niveles de azúcar en la sangre. (Hiperglucemia).

En un número pequeño de pacientes con deficiencia de la hormona del crecimiento se ha reportado Leucemia, algunos de los cuales habian sido tratados con Somatropina. Sin embargo, no hay evidencia de que la incidencia de leucemia este aumentada en pacientes tratados con hormona del crecimiento sin factores de predisposición.

Rara vez una inflamación del páncreas se ha informado en pacientes tratados con hormona de crecimiento.

El tratamiento con hormona del crecimiento puede reducir los niveles de la hormona tiroidea. Esto puede ser comprobado por su médico y si es necesario, su médico le prescribirá el tratamiento adecuado.

Muy raramente un paciente podría desarrollar anticuerpos (tipo de proteína que ayuda a proteger el cuerpo) a la somatropina. Estos por lo general no están asociados con ningún efecto secundario y no suelen interferir con el crecimiento.

Si nota algún efecto secundario que no esté listado aquí, debe comentarlo con su médico o farmacéutico.

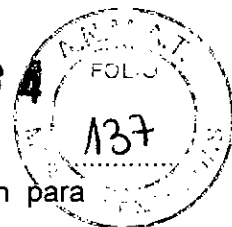
Otros puntos a considerar

Saizen Líquido debe mantenerse fuera del alcance de los niños. Conservar en el envase original en la heladera (2-8 °C), protegido de la luz. No lo congele.

No use el Saizen Líquido después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

V.F.

MERCK S.A
MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA
M.N. 12.046 M.P. 14.316



Después de la primera inyección, mantenga el cartucho que contiene la solución para inyección en la heladera (2-8 °C) y úselo dentro de un plazo de 28 días. No lo congele.

Cuando use el inyector automático easypod, debe almacenar el dispositivo —junto con el cartucho adjunto que contiene la solución para inyección— en la heladera.

Su médico o farmacéutico le brindarán información adicional, ya que disponen de información detallada sobre la prescripción del medicamento.

Después del final de tratamiento, regrese cualquier medicina sobrante o caduca a su punto de venta (médico o farmacéutico) para su correcta eliminación.

¿Qué contiene el Saizen Líquido?

Un (1) cartucho con solución para inyección contiene 6, 12 o 20 mg de somatropina como principio activo. Los otros ingredientes (excipientes) son sacarosa, poloxámero 188, ácido cítrico, fenol como agente conservante y agua para inyectables

Advertencias generales para todas y cada una de las medicinas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Usar solo bajo prescripción médica y con supervisión. Este medicamento no puede repetirse sin una nueva prescripción médica.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234

Medicamento autorizado por el Ministro de Salud.

Certificado No: 40.871

Fabricado en:

Merck Serono S.p.A., Zona Industrial de Modugno, Bari, Italia *

Importado y distribuido por:

Merck S.A. - Tronador 4890 4to piso Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Farmacéutica María Eugenia Butti.

División de Servicio al Cliente: 0-800-777777-8

*** Los elaboradores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.**

Aprobado por Disposición N°:

Referencia: CCDS V3.0

Última revisión autorizada: Septiembre 2016

MERCK S.A.
MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA
M.N. 12.048 M.P. 14.816

V.F.