



**Genotropin®
somatropina**

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome: Genotropin®

Nome genérico: somatropina

Forma farmacêutica e apresentações:

Genotropin®, pó líofilo injetável, em embalagem contendo 1 frasco-ampola de duplo-compartimento de 5,3 mg (16 UI) ou 12 mg (36 UI) + 1 mL de diluente.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO INJETÁVEL POR VIA SUBCUTÂNEA

ESTE MEDICAMENTO DEVE SER ADMINISTRADO SOMENTE COM A CANETA APLICADORA GENOTROPIN PEN®

Composição:

Cada frasco-ampola de duplo compartimento de Genotropin® contém somatropina recombinante (correspondente à somatotrofina humana) no compartimento I e água para injetáveis no compartimento II. Três unidades internacionais (3,0 UI) correspondem a 1,0 mg de somatropina. Após reconstituição, cada mL contém 5,3 mg (16 UI) ou 12 mg (36 UI) de somatropina.

Excipientes: glicina, manitol, fosfato de sódio dibásico anidro, fosfato de sódio monobásico anidro, metacresol, água para injetáveis.



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Genotropin® (somatropina) é indicado no tratamento de longo prazo de crianças com distúrbios do crescimento devido às seguintes condições: secreção insuficiente do hormônio de crescimento, síndrome de Turner, distúrbio de crescimento em crianças de baixa estatura nascidas pequenas para a idade gestacional e síndrome de Prader-Willi.

Genotropin® também é indicado na terapia de reposição em adultos com deficiência de hormônio de crescimento.

Genotropin® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C), protegido da luz. Não congelar. Após reconstituição, a solução deve ser mantida sob refrigeração, protegida da luz, por 4 semanas.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para sua saúde.

Genotropin® deve ser usado sob estrito acompanhamento médico.

O tratamento com Genotropin® deve ser interrompido em caso de gravidez.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica

Não se sabe se a somatropina é excretada no leite materno, mas a absorção da proteína intacta pelo trato gastrointestinal do lactente é extremamente improvável.

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Siga a orientação do seu médico para a aplicação e preparo deste medicamento.

Após a diluição entre o pó e o diluente no duplo-compartimento, devem-se realizar movimentos giratórios lentos para completar a diluição. Não agitar a solução, pois isto pode causar a desnaturação do hormônio de crescimento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

É muito importante informar ao seu médico caso esteja utilizando outros medicamentos antes do início ou durante o tratamento com Genotropin®.

Informe ao seu médico o aparecimento de qualquer reação desagradável, como retenção de líquido, inchaço de dedos, mãos e/ou pés, rigidez ou dor em articulações, dores musculares, formigamentos, aparecimento de lesões de pele ou reações no local de aplicação. Genotropin® pode estar associado, ainda que raramente, ao aparecimento de hipertensão intracraniana benigna. Portanto, informe ao seu médico o aparecimento de dor de cabeça, vômitos, alterações visuais, agitação ou alterações



da marcha (do ato de andar). Genotropin® também pode estar associado, ainda que raramente, ao aparecimento de *diabetes mellitus* tipo 2. Portanto, informe ao seu médico o aparecimento de alterações como aumento da sede ou do hábito urinário.

Genotropin® é contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à somatropina ou a qualquer componente da fórmula. Também é contra-indicado a pacientes que possuam evidência de atividade neoplásica, pacientes com crescimento não controlado de tumores intracranianos benignos, pacientes aguda e criticamente enfermos por complicações após cirurgia cardíaca, cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda.

Genotropin® não deve ser usado para promover crescimento em crianças com epífises (locais dos ossos onde se dá o crescimento) consolidadas.

Caso você apresente obstrução das vias aéreas superiores (incluindo início ou aumento de ronco) durante o tratamento com Genotropin®, consulte o seu médico.

Não foi observado efeito na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas com o uso de Genotropin®.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características Químicas

A somatropina é uma proteína anabólica composta por 191 resíduos de aminoácidos com N- e C-terminais e seqüência idêntica ao hormônio de crescimento humano.

Propriedades Farmacodinâmicas

Genotropin® (somatropina) é produzido pela tecnologia de recombinação do DNA, empregando-se a cepa K 12 de *Escherichia coli* que contém o plasmídeo pBr 322 modificado. Esse expressa o gene para um pró-hormônio constituído dos 191 aminoácidos do hormônio de crescimento humano, precedido de um peptídeo sinalizador formado por 23 aminoácidos. O peptídeo sinalizador é removido por uma peptidase sinalizadora específica localizada na membrana citoplasmática da bactéria. O hormônio de crescimento humano autêntico é liberado do espaço periplasmático através de um procedimento específico que rompe somente a parede celular, deixando intacta a membrana citoplasmática e os conteúdos citossólicos.

A somatropina é um hormônio metabólico potente importante no metabolismo de lípidos, carboidratos e proteínas. Genotropin® estimula o crescimento linear e aumenta a velocidade de crescimento em crianças que têm deficiência de hormônio de crescimento endógeno. Em adultos, assim como em crianças, a somatropina mantém a composição corpórea normal através do aumento da retenção de nitrogênio e estímulo do crescimento músculo-esquelético e da mobilização da gordura corpórea. O tecido visceral adiposo é particularmente responsivo à somatropina. Além do aumento da lipólise, a somatropina diminui a captação de triglicérides para os estoques de gordura corporal. As concentrações séricas de IGF-I (fator de crescimento semelhante à insulina) e IGFBP3 (proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina) são aumentadas pela somatropina. Genotropin® foi estudado em relação aos efeitos farmacológicos primários e secundários e esses são iguais aos do hormônio de crescimento hipofisário. Além disso, foram demonstradas as seguintes ações da somatropina:

Metabolismo lipídico: a somatropina induz os receptores de colesterol hepáticos e altera o perfil de lípidos séricos e lipoproteínas. Em geral, a administração de somatropina para pacientes com deficiência de hormônio de crescimento resulta em reduções nos níveis séricos de LDL e apolipoproteína B. A redução no colesterol total sérico também pode ser observada.

Metabolismo de carboidratos: a somatropina aumenta a produção de insulina, porém a glicemia (em jejum) geralmente não sofre alterações. Crianças com hipopituitarismo apresentam hipoglicemia de jejum. Esta condição é revertida com o tratamento com Genotropin®.

Metabolismo mineral e água: a deficiência de hormônio de crescimento está associada à diminuição do volume plasmático e extracelular os quais aumentam rapidamente com o tratamento com somatropina. A somatropina induz retenção de sódio, potássio e fósforo.

Metabolismo ósseo: a somatropina estimula o crescimento ósseo. A administração de longa-duração de somatropina a pacientes com deficiência de hormônio de crescimento com osteopenia resulta em um aumento da densidade e do conteúdo mineral ósseo nos sítios de crescimento.



Capacidade física: o tratamento de longa-duração com somatropina melhora a força muscular e a capacidade para exercícios físicos. A somatropina também aumenta o débito cardíaco, porém este mecanismo ainda não está claro. Uma diminuição da resistência vascular periférica pode contribuir para este efeito.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: a biodisponibilidade da somatropina após administração subcutânea na coxa de 1,3 mg/ml de Genotropin® (0,03 mg/kg) é de aproximadamente 80% em pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento, em comparação com a dose disponível via intravenosa. Os resultados foram semelhantes tanto em pacientes masculinos quanto femininos. Biodisponibilidade semelhante foi observada em homens adultos saudáveis. Dose subcutânea de 0,035 mg/kg de somatropina resulta em valores de $C_{\text{máx}}$ plasmático e $T_{\text{máx}}$ que variam de 13-35 ng/mL e 3-6 horas, respectivamente.

Em homens adultos saudáveis, uma injeção subcutânea na coxa de 0,03 mg/kg fez com que a extensão de absorção (AUC) de uma concentração de 5,3 mg/mL de Genotropin® fosse 35% maior do que a concentração de 1,3 mg/mL de Genotropin®. A média (\pm desvio padrão) e o pico de níveis séricos ($C_{\text{máx}}$) foram 23,0 (\pm 9,4) ng/mL e 17,4 (\pm 9,2) ng/mL, respectivamente.

Em estudo similar envolvendo pacientes pediátricos com deficiência de hormônio de crescimento, uma dose de Genotropin® 5,3 mg/mL produziu uma AUC média 17% maior do que uma dose de Genotropin® 1,3 mg/mL. Os níveis médios de $C_{\text{máx}}$ eram 21,0 ng/mL e 16,3 ng/mL, respectivamente.

Pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento receberam duas únicas doses subcutâneas de 0,03 mg/kg de Genotropin® numa concentração de 1,3 mg/mL com intervalo de uma a quatro semanas entre as injeções. Níveis médios de $C_{\text{máx}}$ foram 12,4 ng/mL (primeira injeção) e 12,2 ng/mL (segunda injeção), alcançados em aproximadamente seis horas após a administração.

Não há dados de bioequivalência entre as formulações de 5,3 mg (16 UI) ou 12 mg (36 UI).

Distribuição:

O volume médio de distribuição de Genotropin® após administração em adultos com deficiência de hormônio de crescimento foi calculado em 1,3 (\pm 0,8) L/kg.

Metabolismo:

O metabolismo de Genotropin® envolve catabolismo protéico tanto no fígado como nos rins. Em células renais, uma porção dos produtos de degradação retornam à circulação sistêmica. A meia-vida terminal média de somatropina após administração intravenosa em adultos com deficiência de hormônio de crescimento é de aproximadamente 0,4 horas. Entretanto, após a administração subcutânea, a meia-vida obtida é de 2-3 horas. As diferenças observadas ocorrem devido à lenta absorção no local da injeção após a administração subcutânea.

Eliminação:

A liberação média de Genotropin® quando administrado subcutaneamente foi de 0,3 (\pm 0,11) L/hrs/kg em 16 pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento.



Populações Especiais

A farmacocinética de Genotropin® é similar em pacientes pediátricos e adultos com deficiência de hormônio de crescimento.

Não foram realizados estudos de gênero em pacientes pediátricos com deficiência de hormônio de crescimento, entretanto, a biodisponibilidade absoluta da somatropina parece ser similar em homens e mulheres.

A farmacocinética da somatropina em pacientes de diferentes raças não foi estudada. Não foram realizados estudos com Genotropin® em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Dados de Segurança Pré-clínicos

Não foi observado efeito clinicamente relevante em estudos de toxicidade geral, tolerância local e genotoxicidade. Com base nos estudos experimentais, foi atribuída ampla margem de segurança para o tratamento de deficiência de crescimento. Estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* sobre mutações pontuais e sobre induções de aberrações cromossômicas foram negativos.

Foi observado um aumento na fragilidade dos cromossomos em um estudo *in vitro* com linfócitos de pacientes após tratamento de longa-duração com somatropina e após a adição do fármaco radiomimético bleomicina. O significado clínico deste achado não está claro.

Em outro estudo, não foi verificado aumento de anormalidades cromossômicas nos linfócitos de pacientes que receberam tratamento de longa-duração com somatropina.

Estudos Clínicos

Crianças de baixa estatura nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG)

Em estudos clínicos em crianças de baixa estatura nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG), doses de 0,033 e 0,067 mg/kg de peso corpóreo por dia foram usados para tratamento até a altura final. Em 56 pacientes que foram continuamente tratados e alcançaram (aproximadamente) a altura final, a mudança média de altura do começo do tratamento foi +1,90 SDS (0,033 mg/kg de peso corpóreo por dia) e +2,19 SDS (0,067 mg/kg de peso corpóreo por dia). Dados de literatura sobre crianças PIG não tratadas e sem catch-up precoce sugerem um crescimento tardio de 0,5 SDS. Dados de segurança a longo prazo ainda são limitados.

Pacientes Pediátricos com Síndrome de Prader-Willi

A segurança e a eficácia de somatropina no tratamento de pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi foram avaliadas em dois estudos clínicos randomizados, abertos e controlados. No primeiro ano os pacientes receberam somatropina ou não foram tratados, enquanto todos os pacientes foram tratados com somatropina durante o segundo ano do estudo. A somatropina foi administrada por via subcutânea diariamente e a dose foi calculada para cada paciente a cada 3 meses. No estudo 1, o grupo tratamento recebeu somatropina em doses de 0,24 mg/kg/semana durante todo o estudo. Durante o segundo ano do estudo, o grupo controle recebeu somatropina na dose de 0,48 mg/kg/semana. No estudo 2, o grupo tratamento recebeu somatropina na dose de 0,36 mg/kg/semana durante todo o estudo, enquanto o grupo controle recebeu somatropina na dose de 0,36 mg/kg/semana durante o segundo ano do estudo.



Os pacientes que receberam somatropina apresentaram aumentos significativos no crescimento linear durante o primeiro ano do estudo comparado aos pacientes que não receberam tratamento (vide tabela 1). O crescimento linear continuou a aumentar no segundo ano quando ambos os grupos receberam tratamento com somatropina.

Tabela 1
Eficácia de somatropina em Pacientes Pediátricos com Síndrome de Prader-Willi (média ± DP)

	Estudo 1		Estudo 2	
	Somatropina (0,24 mg/kg/semana) n = 15	Controle não tratado n = 12	Somatropina (0,36 mg/kg/semana) n = 7	Controle não tratado n = 9
Crescimento linear (cm)				
Altura no pré-tratamento	112,7 ± 14,9	109,5 ± 12,0	120,3 ± 17,5	120,5 ± 11,2
Crescimento do mês 0 a 12	11,6* ± 2,3	5,0 ± 1,2	10,7* ± 2,3	4,3 ± 1,5
Escore de Desvio Padrão da Altura para a idade				
Escore de Desvio Padrão da Altura no pré-tratamento	-1,6 ± 1,3	-1,8 ± 1,5	-2,6 ± 1,7	-2,1 ± 1,4
Escore de Desvio Padrão da Altura no mês 12	-0,5† ± 1,3	-1,9 ± 1,4	-1,4† ± 1,5	-2,2 ± 1,4

* $p \leq 0,001$

† $p \leq 0,002$ (quando comparado a alteração no escore de desvio padrão da altura no mês 12)

Alterações na composição corporal também foram observadas em pacientes recebendo somatropina (vide tabela 2). Estas alterações incluíram uma diminuição na quantidade de massa gorda, e aumentos na quantidade de massa magra e na proporção massa magra/massa gorda, enquanto alterações no peso corporal foram similares a aqueles observados em pacientes que não receberam tratamento. Tratamento com somatropina não aceleraram a idade óssea, comparado a pacientes que não receberam tratamento.

Tabela 2
Efeito de somatropina na composição corpórea em pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi (média ± DP)

	Somatropina n = 14	Controle não tratado n = 10
Massa gorda (kg)		
Pré-tratamento	12,3 ± 6,8	9,4 ± 4,9
Alterações do mês 0 a 12	-0,9* ± 2,2	2,3 ± 2,4
Massa magra (kg)		
Pré-tratamento	15,6 ± 5,7	14,3 ± 4,0
Alterações do mês 0 a 12	4,7* ± 1,9	0,7 ± 2,4
Massa magra/massa gorda		
Pré-tratamento	1,4 ± 0,4	1,8 ± 0,8
Alteração do mês 0 a 12	1,0* ± 1,4	-0,1 ± 0,6
Peso corporal (kg) †		
Pré-tratamento	27,2 ± 12,0	23,2 ± 7,0
Alterações do mês 0 a 12	3,7‡ ± 2,0	3,5 ± 1,9

* $p < 0,005$

† n=15 para o grupo recebendo somatropina; n=12 para o grupo controle

‡ não significativo

INDICAÇÕES



Crianças

Genotropin® (somatotropina) é indicado no tratamento do distúrbio do crescimento em crianças devido à secreção insuficiente do hormônio de crescimento ou associado à síndrome de Turner.

Genotropin® também é indicado no distúrbio de crescimento (altura atual $< -2,5$ DP e altura ajustada pelos dados dos pais < -1 DP) em crianças de baixa estatura nascidas PIG, com peso ao nascimento e/ ou estatura ao nascimento abaixo de -2 DP, que não atingiram o *catch-up* de crescimento (velocidade de crescimento em altura < 0 DP durante o último ano) por volta dos 4 anos de idade ou mais.

Genotropin® é indicado também para pacientes que apresentam síndrome de Prader-Willi, com o objetivo de melhorar o crescimento e a composição corpórea. O diagnóstico da síndrome de Prader-Willi deve ser confirmado através de teste genético apropriado.

Adultos

Genotropin® também é indicado na terapia de reposição em adultos com deficiência de hormônio de crescimento acentuada. Insuficiência grave de hormônio de crescimento na idade adulta pode ser devido à doença hipofisária hipotalâmica conhecida e com deficiência de no mínimo um hormônio hipofisário que não seja a prolactina. Estes pacientes devem ser submetidos a um teste de estímulo com a finalidade de diagnóstico de deficiência de hormônio de crescimento. Em pacientes com deficiência de hormônio de crescimento isolada desde a infância (sem evidência de doença hipotalâmica-hipofisária ou irradiação craniana), são recomendados dois testes de estímulo, exceto para aqueles que apresentam baixa concentração de IGF-I (< 2 DP) que pode ser considerado o primeiro teste. O ponto de corte para o teste de estímulo deve ser rigoroso.

CONTRA-INDICAÇÕES

Genotropin® (somatotropina) é contra-indicado a pacientes que possuam qualquer evidência de atividade neoplásica e a pacientes com crescimento não controlado de tumores intracranianos benignos. O tratamento antitumoral deve estar finalizado antes do início da terapia.

Genotropin® não deve ser utilizado para promover crescimento em crianças com epífises consolidadas.

Genotropin® é contra-indicado a pacientes com doença crítica aguda por complicações após cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda (vide “Advertências e Precauções”).

Genotropin® também é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade à somatotropina ou a qualquer componente da fórmula.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral



O diagnóstico e o tratamento com Genotropin® (somatotropina) deve ser realizado somente por médicos experientes no diagnóstico e controle de pacientes com deficiência do hormônio de crescimento.

A miosite é um evento adverso muito raro que pode estar relacionado ao conservante metacresol. Em caso de mialgia ou dor desproporcional àquela inerente à aplicação no local da injeção, deve-se considerar miosite e, se confirmada, utilizar um outro hormônio de crescimento (somatotropina) sem metacresol.

A somatotropina pode induzir a um estado de resistência à insulina e hiperglicemia em alguns pacientes. Portanto, os pacientes devem ser observados quanto à intolerância à glicose. Em casos raros, a terapia com a somatotropina pode produzir intolerância à glicose suficiente para preencher os critérios diagnósticos de *diabetes mellitus* tipo 2. Obesidade (incluindo pacientes obesos com síndrome de Prader-Willi), história familiar de diabetes, tratamento com esteróides ou distúrbio prévio de intolerância à glicose estavam presentes na maioria desses casos. Nos pacientes com *diabetes mellitus*, pode ser necessário ajuste de dose da terapia hipoglicemiante ao se iniciar a terapia com Genotropin®.

Durante o tratamento com somatotropina, foi observada conversão aumentada de T4 para T3, o que pode resultar na redução da concentração sérica de T4 e no aumento da concentração sérica de T3. Geralmente, os níveis de hormônios tireoidianos periféricos se mantêm dentro dos valores normais de referência para indivíduos saudáveis durante o tratamento com somatotropina. Os efeitos da somatotropina nesses níveis hormonais podem ser de relevância clínica em pacientes com hipotireoidismo central subclínico, nos quais o hipotireoidismo pode, teoricamente, se desenvolver. Inversamente, pode ocorrer hipertireoidismo leve em pacientes que recebem terapia de reposição com tiroxina. Portanto, recomenda-se avaliar a função tireoidiana após o início do tratamento com Genotropin® e após os ajustes de dose.

Nos casos de deficiência do hormônio de crescimento secundária ao tratamento de doenças neoplásicas, recomenda-se especial atenção aos sinais de possível recidiva de malignidade.

Pode ocorrer, com maior frequência, deslizamento da epífise femoral proximal em pacientes com distúrbios endócrinos, incluindo deficiência de hormônio de crescimento. Toda criança com claudicação durante o tratamento com hormônio de crescimento deve ser avaliada.

Em pacientes com (pan) hipopituitarismo, o tratamento-padrão de reposição deve ser cuidadosamente monitorado.

No caso de cefaléia grave ou recorrente, alterações visuais, náusea e/ou vômitos, recomenda-se fundoscopia para detecção de papiledema. Caso seja confirmado o papiledema, deve ser considerado o diagnóstico de hipertensão intracraniana benigna e o tratamento com hormônio de crescimento deve ser descontinuado, se apropriado. Até o momento, não há evidências suficientes para orientar a continuação ou não da terapia com hormônio de crescimento em pacientes com hipertensão intracraniana resolvida. Porém, a experiência clínica demonstrou que a reintrodução da terapia é possível frequentemente sem recorrência de hipertensão intracraniana. Se o tratamento com este hormônio for reiniciado, exige-se monitoração cuidadosa para sintomas de hipertensão intracraniana.

A experiência em pacientes com idade acima de 60 anos é limitada.

Em pacientes com síndrome de Prader-Willi, o tratamento deve ser sempre acompanhado por uma dieta de restrição calórica.



Foi relatada morte associada com o uso de hormônio de crescimento em pacientes com síndrome de Prader-Willi que apresentaram um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade grave, histórico de insuficiência respiratória, apnéia do sono ou infecção respiratória não identificada. Pacientes masculinos com um ou mais destes fatores podem ter o risco aumentado.

Antes do início do tratamento com Genotropin®, em pacientes com síndrome de Prader-Willi, sinais de obstrução das vias aéreas superiores, apnéia do sono ou infecções respiratórias devem ser avaliadas.

Caso sejam observadas alterações durante avaliação da obstrução das vias aéreas superiores, a criança deve ser encaminhada a um otorrinolaringologista para o tratamento e resolução do distúrbio respiratório antes do início do tratamento com Genotropin®.

Antes do início do tratamento com Genotropin®, a apnéia do sono deve ser avaliada através de métodos reconhecidos como polissonografia ou oximetria noturna; o paciente deve ser monitorado em caso de suspeita de apnéia do sono.

Caso os pacientes apresentem obstrução das vias aéreas superiores (incluindo início ou aumento de ronco) durante o tratamento com Genotropin®, este deve ser interrompido e deve ser realizada uma nova avaliação com o otorrinolaringologista.

Todos os pacientes com síndrome de Prader-Willi devem ser monitorados caso haja suspeita de apnéia do sono.

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de infecção respiratória, que devem ser diagnosticados assim que possível e tratados agressivamente.

Escoliose é comumente observada em pacientes com síndrome de Prader-Willi. Pode ocorrer progressão de escoliose em crianças que apresentam crescimento rápido. Uma vez que a somatotropina aumenta a taxa de crescimento, os médicos devem estar atentos a essa anormalidade, que pode se manifestar durante a terapia com hormônio de crescimento. Desta forma, sinais de escoliose devem ser monitorados durante o tratamento. Apesar disso, o tratamento com hormônio de crescimento não demonstrou aumentar a incidência ou gravidade da escoliose.

A experiência com tratamentos prolongados em pacientes adultos ou com síndrome de Prader-Willi é limitada.

Devem ser consideradas outras razões médicas ou tratamentos que possam explicar o distúrbio de crescimento em crianças com baixa estatura nascidas PIG antes do início do tratamento com Genotropin®.

Em crianças nascidas PIG é recomendável avaliar a insulina e glicemia em jejum antes do início do tratamento e anualmente após o início do mesmo. Em pacientes com risco aumentado de *diabetes mellitus* (por exemplo, histórico familiar de diabetes, obesidade, resistência grave à insulina, *acantosis nigricans*) deve ser realizado o teste oral de tolerância à glicose. Caso o diabetes seja comprovado, Genotropin® não deve ser administrado.

Em crianças PIG, é recomendado a avaliação dos níveis de IGF-I antes do início do tratamento e após isso, 2 vezes por ano. Caso os níveis de IGF-I em avaliações repetidas excedam + 2 DP comparadas às referências de acordo com a idade e com o *status* puberal, a razão IGF-I/ IGFBP-3 pode ser utilizada para considerar um ajuste de dose.



A experiência no tratamento em pacientes nascidos PIG perto do início da puberdade é limitada. Portanto, o início do tratamento nesta idade não é recomendado. A experiência em pacientes com síndrome de Silver-Russel também é limitada.

O ganho em altura em pacientes de baixa estatura nascidos PIG tratados com hormônio de crescimento pode ser perdido caso o tratamento seja interrompido antes que a altura final seja atingida.

Foi avaliado o efeito da somatropina em dois estudos placebo-controlados envolvendo 522 pacientes adultos criticamente enfermos por complicações após cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda. A mortalidade foi maior em pacientes tratados com 5,3 ou 8 mg diários de somatropina quando comparado com o grupo placebo (42% vs. 19%). Baseado nessa informação, esse tipo de paciente não deve ser tratado com Genotropin®.

Na insuficiência renal crônica, a função renal deve estar 50% abaixo do normal antes da instituição da terapia com Genotropin®. Para se verificar o distúrbio de crescimento, o crescimento deve ser acompanhado por um ano antes da instituição do tratamento. Uma terapia conservadora para insuficiência renal deve ser estabelecida e mantida durante o tratamento com Genotropin®. Descontinuar o tratamento em caso de transplante renal.

Não há informações disponíveis sobre a segurança da terapia de reposição em pacientes criticamente doentes. Os benefícios do tratamento continuado nessa situação devem ser avaliados quanto aos riscos potenciais envolvidos (vide “Contra-indicações”).

Em todos os pacientes que estão recebendo terapia de reposição com hormônio de crescimento e que desenvolvam distúrbios criticamente agudos, o benefício potencial da continuidade do tratamento com Genotropin® deve ser avaliado em relação ao risco potencial (vide “Contra-indicações”).

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.

Uso durante a Gravidez

A experiência clínica do uso do produto em mulheres grávidas não está disponível. Estudos em animais não mostraram evidências de efeitos nocivos nos fetos de fêmeas prenhas. Como estudos em animais nem sempre refletem a resposta em humanos, o medicamento deve ser usado durante a gravidez somente se realmente necessário.

Durante a gravidez normal, após a 20ª semana, os níveis do hormônio de crescimento hipofisário diminuem consideravelmente, sendo repostos quase que na totalidade pelo hormônio de crescimento placentário a partir da 30ª semana. Por este motivo, é improvável que a terapia de reposição continuada com Genotropin® seja necessária em mulheres com deficiência do hormônio de crescimento no terceiro trimestre de gravidez.

Genotropin® está classificado na categoria B de risco na gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso durante a Lactação

Não se sabe se a somatropina é excretada no leite materno, mas a absorção da proteína intacta pelo trato gastrointestinal do lactente é extremamente improvável.

Uso em Idosos



A segurança e eficácia de Genotropin® em pacientes com 60 anos ou mais não foram avaliadas em estudos clínicos. Pacientes idosos podem ser mais sensíveis à ação de Genotropin® e mais propensos a desenvolver reações adversas.

Efeitos na Habilidade de Dirigir ou Operar Máquinas

Não foi observado efeito na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas com o uso de Genotropin®.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os dados obtidos de um estudo de interação realizado em adultos deficientes de hormônio de crescimento sugerem que a administração de somatropina pode aumentar o *clearance* de substâncias que sofrem metabolização pelo citocromo P450 3A4 (ex., esteróides sexuais, corticosteróides, anticonvulsivantes e ciclosporina). O aumento do *clearance* destes compostos pode resultar na diminuição dos níveis plasmáticos dos mesmos. A significância clínica desse resultado é desconhecida. Vide também “Advertências e Precauções” para informações relacionadas a *diabetes mellitus* e distúrbios tireoidianos e “Posologia” para informações referentes a terapia oral de reposição de estrogênio.

REAÇÕES ADVERSAS

Caracteristicamente, pacientes com a deficiência do hormônio de crescimento apresentam déficit de volume extracelular. Quando o tratamento com somatropina é iniciado, este déficit é rapidamente corrigido. Os efeitos mais comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$) relatados com o uso de Genotropin® (somatropina) em adultos foram relacionados à retenção de líquido, tais como edema periférico, rigidez de extremidades, artralgia, mialgia e parestesia. Em geral, esses efeitos adversos são leves a moderados, aparecendo durante os primeiros meses de tratamento e diminuindo espontaneamente ou com a redução da dose.

A incidência desses efeitos adversos está relacionada à dose administrada, idade do paciente e, possivelmente, inversamente relacionada à idade do paciente no início da deficiência do hormônio de crescimento. Tais efeitos adversos não são comuns em crianças ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Foram observados efeitos colaterais em aproximadamente 10% das crianças de baixa estatura que participaram dos estudos clínicos. Em estudos clínicos em adultos, os efeitos colaterais foram observados em, aproximadamente, 30 a 40% dos pacientes (principalmente relatada a retenção de líquido). Esses eventos surgiram precocemente após o início do tratamento, com redução da incidência e da prevalência ao longo do tempo e raramente influenciando as atividades diárias.

Em crianças são comuns as reações cutâneas transitórias no local da injeção ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Foram relatados casos raros ($< 1/1.000$ e $\geq 1/10.000$) de hipertensão intracraniana benigna e *diabetes mellitus* tipo 2.

Síndrome do túnel do carpo é um evento incomum observado em adultos.



Durante a terapia com Genotropin® foram relatados raros casos de *rash* cutâneo. Outras reações raras: dor de cabeça, dor muscular localizada, fraqueza, hiperglicemia.

O uso de Genotropin® resultou em um aumento na formação de anticorpos em aproximadamente 1% dos pacientes. A capacidade de ligação desses anticorpos foi baixa e nenhuma alteração clínica foi associada a formação de anticorpos.

	Comum >1/100, <1/10	Incomum >1/1.000, <1/100	Raro >1/10.000, <1/1.000	Muito raro <1/10.000
Neoplasias benignas e malignas	-	-	-	leucemia
Distúrbios do sistema imunológico	formação de anticorpos	-	-	-
Distúrbios endócrinos	-	-	<i>diabetes mellitus</i> tipo II	-
Distúrbios do sistema nervoso	parestesia em adultos	síndrome do túnel do carpo em adultos parestesia em crianças	hipertensão intracraniana benigna	-
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	reações cutâneas transitórias no local da injeção em crianças	-	-	-
Distúrbios dos tecidos músculo-esqueléticos, conjuntivo e ósseo	rigidez das extremidades, artralgia e mialgia em adultos	rigidez das extremidades, artralgia e mialgia em crianças	-	-
Distúrbios gerais e associados ao local de aplicação	edema periférico em adultos	edema periférico em crianças	-	-

Observou-se redução dos níveis de cortisol sérico relacionada à somatropina que, possivelmente, atua em proteínas transportadoras ou por aumento do *clearance* hepático. Não se observou alterações dos níveis séricos de cortisol na forma livre. A importância clínica dessas observações é limitada. Entretanto, a terapia de reposição de corticosteróides deve ser otimizada antes do início do tratamento com Genotropin®.

Deve-se considerar relatos de pacientes que podem desenvolver hipotireoidismo durante o tratamento com Genotropin®.

Foram relatadas aberrações cromossômicas *in vitro* durante a terapia com hormônio de crescimento; a importância clínica é desconhecida.

Foram relatados casos muito raros (< 1/10.000) de leucemia em crianças com deficiência de hormônio de crescimento tratadas com somatropina, mas a incidência parece ser similar àquela em crianças sem a deficiência hormonal.

Na experiência pós-comercialização, casos raros de morte súbita foram relatados em pacientes afetados por síndrome de Prader-Willi tratados com somatropina, embora nenhuma relação causal tenha sido demonstrada.

POSOLOGIA



A dose e o esquema de administração devem ser individualizados e somente estabelecidos pelo médico. A dose semanal de Genotropin® (somatotropina) deve ser dividida em 6-7 injeções subcutâneas devendo-se variar o local de aplicação para evitar a ocorrência de lipoatrofia.

Tabela 3: Doses recomendadas para pacientes pediátricos

Indicação	UI/kg de peso corpóreo/dia	mg/kg de peso corpóreo/dia	UI/m ² área da superfície corpórea/dia	mg/m ² área da superfície corpórea/dia
Deficiência do hormônio de crescimento em crianças ¹	0,07 - 0,10	0,025 - 0,035	2,1 - 3,0	0,7 - 1,0
Síndrome de Prader-Willi ²	0,10	0,035	3,0	1,0
Síndrome de Turner	0,14	0,045 - 0,050	4,3	1,4
Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional ³	0,10	0,035	3,0	1,0

¹ Doses maiores podem ser utilizadas.

² A dose diária não deve ultrapassar de 2,7 mg. O tratamento não deve ser utilizado em crianças com velocidade de crescimento menor que 1 cm por ano e próximo ao fechamento das epífises. Em pacientes com distúrbio de crescimento o tratamento pode ser realizado até que a altura final seja atingida. O tempo de tratamento para melhora da composição corpórea deve ser avaliado pelo médico responsável pelo tratamento.

³ Esta dose geralmente é recomendada até se atingir a altura final. O tratamento deve ser descontinuado se a velocidade de crescimento em altura for <2 cm/ ano e, se a idade óssea for >14 anos (meninas) ou >16 anos (meninos), correspondendo ao fechamento das placas de crescimento epifisário.

Tabela 4: Doses recomendadas para pacientes adultos

Indicação	UI/dia dose inicial	mg/dia dose inicial	UI/dia dose de manutenção que raramente excede	mg/dia dose de manutenção que raramente excede
Deficiência do hormônio de crescimento em adultos ⁴	0,45 - 0,90	0,15 - 0,30	4	1,33

⁴ A dose deve ser aumentada gradualmente de acordo com as necessidades individuais do paciente, conforme determinado pela concentração de IGF-I. O objetivo do tratamento deve ser atingir concentrações de IGF-I dentro 2 DP a partir da média corrigida pela idade. Pacientes com concentrações normais de IGF-I no início do tratamento devem receber Genotropin® até atingir, no máximo, um nível normal de IGF-I dentro dos limites da normalidade, não excedendo 2 DP. A resposta clínica e os efeitos colaterais podem ser utilizados como parâmetros de determinação da dose. A dose diária de manutenção raramente excede 1,0 mg ao dia. Mulheres podem necessitar de doses maiores que os homens, sendo que os homens têm demonstrado um aumento da sensibilidade ao IGF-I no decorrer do tempo. Isto significa que existe um risco de que mulheres, especialmente aquelas em tratamento oral de reposição de estrogênio, sejam sub-tratadas enquanto que há o risco dos homens serem super-tratados. A exatidão da dose de Genotropin® deve ser



controlada, portanto, a cada 6 meses. As doses podem ser reduzidas visto que a produção fisiológica normal do hormônio de crescimento diminui com a idade. Deve ser utilizada a menor dose efetiva.

Uso em Pacientes Idosos

A segurança e eficácia de Genotropin® em pacientes com 60 anos ou mais não foram avaliadas em estudos clínicos. Pacientes idosos podem ser mais sensíveis à ação de Genotropin® e ser mais propensos a desenvolver reações adversas.

Administração e Cuidados de Conservação

A solução deve ser preparada utilizando a caneta injetora (Genotropin Pen®) de modo que o diluente seja misturado automaticamente com a substância ativa no próprio frasco-ampola de duplo compartimento. Dissolver o pó através de movimentos giratórios lentos e suaves.

A solução não deve ser agitada vigorosamente, pois poderá haver desnaturação da substância ativa. Quando se utilizar Genotropin Pen®, a agulha deve ser colocada antes da reconstituição.

Genotropin® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C), protegido da luz. Não congelar. Após reconstituição, as soluções de Genotropin® 5,3 mg e 12 mg, que contêm conservante, devem ser mantidas sob refrigeração, protegidas da luz, por até 4 semanas. O volume da solução reconstituída pode sofrer variação, o que não afeta o volume de aplicação.

SUPERDOSAGEM

Não foram relatados casos de superdosagem ou intoxicação.

A superdosagem aguda poderia resultar inicialmente em hipoglicemia e, subsequente, em hiperglicemia. Superdosagem a longo prazo poderia resultar em sinais e sintomas compatíveis com efeitos conhecidos de excesso de hormônio de crescimento.



PARTE IV

MS – 1.0216.0201

Farmacêutica Responsável: Raquel Oppermann – CRF-SP nº 36144

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

Número de lote e data de fabricação: vide embalagem externa.

Produto fabricado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Langenargen – Alemanha

Embalado por: (embalagem secundária)

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Puurs – Bélgica

Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Monteiro Lobato, 2270
CEP 07190-001 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69
Indústria Brasileira.

Fale Pfizer 0800-16-7575

www.pfizer.com.br

GEN04a