



**Genotropin®
somatropina**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Genotropin®

Nome genérico: somatropina

APRESENTAÇÕES

Genotropin® Caneta Aplicadora, pó liofilizado para solução injetável, em embalagem com 1 caneta aplicadora contendo 1 frasco-ampola de duplo compartimento de 5,3 mg (16 UI) ou 12 mg (36 UI) + 1 mL de diluente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de duplo compartimento de Genotropin® contém somatropina recombinante (correspondente à somatotrofina humana) no compartimento I e diluente 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.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Crianças

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

Genotropin® 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 (pequenos para a idade gestacional), com peso e/ou estatura ao nascimento abaixo de -2 DP, que não apresentaram catch-up (recuperação do crescimento em altura < 0 DP durante o último ano) até os 4 anos de idade ou mais.

Genotropin® é indicado 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.

Genotropin® é indicado no tratamento de baixa estatura idiopática, que é definida como altura abaixo de 2 SDS da altura média para determinada idade e gênero, associada a taxas de crescimento que provavelmente não permitam alcançar a altura adulta normal em pacientes pediátricos, cujas epífises não estejam fechadas e cujo diagnóstico exclui outras causas de baixa estatura que possam ser observadas ou tratadas por outros meios.

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 hipofisária hipotalâmica 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDOS CLÍNICOS

Deficiência do hormônio de crescimento em adultos (DGHa)

Genotropin® pó liofilizado para solução injetável foi comparado com placebo em seis ensaios clínicos randomizados envolvendo um total de 172 pacientes adultos com DGH. Estes ensaios incluíram um período de tratamento duplo cego de 6 meses, durante o qual 85 pacientes receberam Genotropin® e 87 pacientes receberam placebo, seguido por um período de tratamento aberto no qual os pacientes participantes receberam Genotropin® por um período de até 24 meses. Genotropin® foi administrado por injeção subcutânea diária numa dose de 0,04 mg/kg/semana no primeiro mês de tratamento e 0,08 mg/kg/semana nos meses seguintes.

Alterações benéficas na composição corporal foram observadas no final do período de tratamento de 6 meses para os pacientes que receberam Genotropin® comparado aos pacientes que receberam placebo. A massa corporal magra, água corporal total e relação massa magra/gorda aumentaram enquanto que a massa corporal gorda total e a circunferência da cintura diminuíram. Estes efeitos na composição corporal foram mantidos quando o tratamento foi continuado além de 6 meses. A densidade mineral óssea diminuiu após 6 meses de tratamento, mas retornou aos valores basais após 12 meses de tratamento.

Deficiência do hormônio de crescimento em crianças (DGHC)

Dois estudos avaliaram a eficácia e segurança de Genotropin® em crianças com deficiência de hormônio de crescimento (DGH). Bierich, em 1987, avaliou 77 crianças, 49 sem tratamento prévio e 28 previamente tratadas com GH hipofisário. A dose de Genotropin® utilizada foi 12 UI/m² (superfície corpórea)/semana (4 mg/m²/semana), por via subcutânea (SC), 6 vezes por semana. Nos pacientes virgens deste tratamento, a velocidade de crescimento aumentou de 3,7 cm/ano para 14,9 cm/ano nos primeiros 3 meses, estabilizando-se em 12 cm/ano. Nos pacientes previamente tratados, a taxa de

crescimento de 5,6 cm/ano, aumentou para 10,7 cm/ano nos primeiros 3 meses e 8,5 cm/ano em 9 a 12 meses. Efeitos colaterais indesejáveis não foram observados em nenhum paciente.

Albertsson-Wikland et. al., 1988, avaliaram 51 crianças, 23 sem tratamento prévio (grupo A) e 28 previamente tratadas com GH hipofisário (grupo B). A dose de Genotropin® utilizada foi de 0,1 UI/kg/dia (0,033 UI/kg/dia ou 0,23 mg/kg/semana). Os resultados observados foram: no grupo A, a velocidade de crescimento aumentou de $4,0 \pm 1,1$ cm/ano para $10,7 \pm 2,3$ cm/ano e no grupo B, aumentou de $3,0 \pm 1,6$ cm/ano para $10,9 \pm 1,8$ cm/ano. Estes resultados corresponderam a um ganho significativo de 1 DP na altura para a idade cronológica. Relação inversa foi demonstrada entre o ganho na velocidade de crescimento e idade cronológica, demonstrando, desse modo, que o início precoce da terapia, aumenta o ganho em altura.

PIG – Pequenos para a idade gestacional

Pacientes pediátricos nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) que não apresentaram catch-up até 2 anos de idade

A segurança e a eficácia de Genotropin® no tratamento de crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) foram avaliadas em 4 ensaios clínicos randomizados, abertos, controlados. Os pacientes (faixa de idade de 2 a 8 anos) foram observados por 12 meses antes de serem randomizados para Genotropin® (duas doses diferentes em cada estudo, mais frequentemente 0,24 e 0,48 mg/kg/semana) como injeção subcutânea diária ou nenhum tratamento pelos primeiros 24 meses dos estudos. Após 24 meses nos estudos, todos os pacientes receberam Genotropin®.

Pacientes que receberam qualquer dose de Genotropin® apresentaram aumentos significativos no crescimento durante os primeiros 24 meses do estudo comparado com pacientes que não receberam tratamento (veja Tabela 1). Crianças que receberam 0,48 mg/kg/semana demonstraram melhora significativa no escore de desvio padrão da altura (SDS) comparado com crianças tratadas com 0,24 mg/kg/semana. Ambas as doses resultaram em aumento mais lento, porém constante, no crescimento entre os meses 24 e 72 (dados não mostrados).

Tabela 1. Eficácia de Genotropin® em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (média ± DP)

	Genotropin® (0,24 mg/kg/semana) n=76	Genotropin® (0,48 mg/kg/semana) n=93	Controle não tratado n=40
Escore de desvio da altura padrão (SDS)			
SDS basal	-3,2 ± 0,8	-3,4 ± 1,0	-3,1 ± 0,9
SDS aos 24 meses	-2,0 ± 0,8	-1,7 ± 1,0	-2,9 ± 0,9
Varição do SDS basal no mês 24	1,2 ^a ± 0,5	1,7 ^{a,b} ± 0,6	0,1 ± 0,3

^a p = 0,0001 vs. grupo controle não tratado

^b p = 0,0001 vs. grupo tratado com Genotropin® 0,24 mg/kg/semana

Em estudos clínicos com crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG), doses de 0,033 e 0,067 mg/kg de peso corporal por dia têm sido usadas para tratamento até que alcancem a altura final. Em 56 pacientes que foram tratados continuamente e chegaram (próximo) à altura final, a alteração de altura média do início do tratamento foi de +1,90 SDS (0,033 mg/kg de peso corporal por dia) e +2,19 SDS (0,067 mg/kg de peso corporal por dia). Dados da literatura sobre crianças PIG não tratadas e sem catch-up inicial espontâneo sugerem um crescimento tardio de 0,5 SDS. Os dados sobre segurança em longo prazo ainda são limitados.

Síndrome de Turner (ST)

Dois ensaios clínicos abertos e randomizados avaliaram a eficácia e segurança de Genotropin® em pacientes com síndrome de Turner com baixa estatura. Os pacientes com síndrome de Turner foram tratados apenas com Genotropin® ou com Genotropin® associado a terapia hormonal (etinilestradiol ou oxandrolona). Um total de 38 pacientes foi tratado somente com Genotropin® nos dois estudos. No Estudo 055, 22 pacientes foram tratados por 12 meses e, no Estudo 092, 16 pacientes foram tratados por 12 meses. Os pacientes receberam Genotropin® numa dose entre 0,13 a 0,33 mg/kg/semana.

Desvio padrão (SDS) de velocidade de crescimento e altura são expressos usando os padrões de Tanner (Estudo 055) ou Sempé (Estudo 092) para crianças normais da mesma idade, bem como o padrão Ranke (ambos os estudos) para pacientes com síndrome de Turner da mesma idade não tratados. Como observado na Tabela 1, os valores de SDS da velocidade

de crescimento e da altura foram menores no período basal e após o tratamento com Genotropin®, quando os padrões normativos foram utilizados ao invés do padrão da síndrome de Turner.

Ambos os estudos demonstraram aumentos estatisticamente significativos a partir do basal, em todas as variáveis de crescimento linear (ou seja, velocidade de altura média, SDS de velocidade de crescimento e SDS de altura) após tratamento com Genotropin® (veja Tabela 2). A resposta de crescimento linear foi maior no Estudo 055, no qual os pacientes foram tratados com uma dose maior de Genotropin®.

Tabela 2. Parâmetros de crescimento (média ± DP) após 12 meses de tratamento com Genotropin® em pacientes pediátricos com síndrome de Turner em dois estudos abertos

	Genotropin® 0,33 mg/kg/semana Estudo 055^ n=22	Genotropin® 0,13–0,23 mg/kg/semana Estudo 092# n=16
Velocidade de altura (cm/ano)		
Basal	4,1 ± 1,5	3,9 ± 1,0
Mês 12	7,8 ± 1,6	6,1 ± 0,9
Alteração basal (IC 95%)	3,7 (3,0; 4,3)	2,2 (1,5; 2,9)
SDS de velocidade de crescimento (Padrões de Tanner^/Sempé#)	(n=20)	
Basal	-2,3 ± 1,4	-1,6 ± 0,6
Mês 12	2,2 ± 2,3	0,7 ± 1,3
Alteração basal (IC 95%)	4,6 (3,5; 5,6)	2,2 (1,4; 3,0)
SDS de velocidade de crescimento (Padrão de Ranke)		
Basal	-0,1 ± 1,2	-0,4 ± 0,6
Mês 12	4,2 ± 1,2	2,3 ± 1,2
Alteração basal (IC 95%)	4,3 (3,5; 5,0)	2,7 (1,8; 3,5)
SDS de altura (Padrões de Tanner^/Sempé#)		
Basal	-3,1 ± 1,0	-3,2 ± 1,0
Mês 12	-2,7 ± 1,1	-2,9 ± 1,0
Alteração basal (IC 95%)	0,4 (0,3; 0,6)	0,3 (0,1; 0,4)
SDS de altura (Padrão de Ranke)		
Basal	-0,2 ± 0,8	-0,3 ± 0,8
Mês 12	0,6 ± 0,9	0,1 ± 0,8
Alteração basal (IC 95%)	0,8 (0,7; 0,9)	0,5 (0,4; 0,5)

SDS = Escore de desvio padrão

Padrão de Ranke baseado em pacientes com síndrome de Turner não tratados, da mesma idade

Padrões de Tanner^/Sempé# baseados em crianças normais da mesma idade

p<0,05, para todas as alterações basais

Síndrome de Prader-Willi (SPW)

A segurança e a eficácia de Genotropin® no tratamento de pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi (SPW) foram avaliadas em dois ensaios clínicos randomizados, abertos, controlados. Os pacientes receberam Genotropin® ou nenhum tratamento durante o primeiro ano dos estudos e todos os pacientes receberam Genotropin® durante o segundo ano. Genotropin® foi administrado como injeção subcutânea diária e a dose foi calculada para cada paciente a cada 3 meses. No Estudo 1, o grupo de tratamento recebeu Genotropin® numa dose de 0,24 mg/kg/semana durante todo o estudo. Durante o segundo ano, o grupo controle recebeu Genotropin® numa dose de 0,48 mg/kg/semana. No Estudo 2 o grupo de tratamento recebeu Genotropin® numa dose de 0,36 mg/kg/semana durante todo o estudo. Durante o segundo ano o grupo controle recebeu Genotropin® numa dose de 0,36 mg/kg/semana.

Pacientes que receberam Genotropin® apresentaram aumentos significativos no crescimento linear durante o primeiro ano do estudo comparado com pacientes que não receberam tratamento (veja Tabela 3). O crescimento linear continuou no segundo ano, quando ambos os grupos receberam tratamento com Genotropin®.

Tabela 3. Eficácia de Genotropin® em pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi (média ± DP)

	Estudo 1		Estudo 2	
	Genotropin® (0,24 mg/kg/semana) n=15	Controle sem tratamento n=12	Genotropin® (0,36 mg/kg/semana) n=7	Controle sem tratamento n=9
Crescimento linear (cm)				
Altura basal	112,7 ± 14,9	109,5 ± 12,0	120,3 ± 17,5	120,5 ± 11,2
Crescimento nos meses 0 a 12	11,6 ^a ± 2,3	5,0 ± 1,2	10,7 ^a ± 2,3	4,3 ± 1,5
Escore de desvio do padrão de altura (SDS) para a idade				
SDS basal	-1,6 ± 1,3	-1,8 ± 1,5	-2,6 ± 1,7	-2,1 ± 1,4
SDS após 12 meses	-0,5 ^b ± 1,3	-1,9 ± 1,4	-1,4 ^b ± 1,5	-2,2 ± 1,4

^a p ≤ 0,001

^b p ≤ 0,002 (ao comparar a alteração de SDS após 12 meses)

Também foram observadas alterações na composição corporal nos pacientes que receberam Genotropin® (veja Tabela 4). Estas alterações incluíram diminuição na quantidade de massa gorda e aumento de massa corporal magra e da relação tecido magro/gordo, enquanto que as alterações no peso corporal foram semelhantes às observadas em pacientes que não receberam nenhum tratamento. O tratamento com Genotropin® não acelerou a idade óssea comparado a pacientes que não receberam nenhum tratamento.

Tabela 4. Efeito de Genotropin® na composição corporal de pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi (média ± DP)

	Genotropin® n=14	Controle sem tratamento n=10
Massa gorda (kg)		
Basal	12,3 ± 6,8	9,4 ± 4,9
Alteração dos meses 0 a 12	-0,9 ^a ± 2,2	2,3 ± 2,4
Massa corporal magra (kg)		
Basal	15,6 ± 5,7	14,3 ± 4,0
Alteração dos meses 0 a 12	4,7 ^a ± 1,9	0,7 ± 2,4
Massa corporal magra/Massa gorda		
Basal	1,4 ± 0,4	1,8 ± 0,8
Alteração dos meses 0 a 12	1,0 ^a ± 1,4	-0,1 ± 0,6
Peso corporal (kg)^b		
Basal	27,2 ± 12,0	23,2 ± 7,0
Alteração dos meses 0 a 12	3,7 ^c ± 2,0	3,5 ± 1,9

^a p < 0,005

^b n=15 para o grupo que recebeu Genotropin®; n=12 para o grupo controle

^c n.s.

Baixa estatura idiopática (BEI)

A eficácia e segurança de longo prazo de Genotropin® em pacientes com baixa estatura idiopática foram avaliadas em um estudo clínico randomizado, aberto e que incluiu 177 crianças. Os pacientes incluídos no período basal apresentavam baixa estatura, GH > 10 ng/mL após teste de estímulo e eram pré-púberes (critérios para baixa estatura idiopática foram aplicados retroativamente e mais 126 pacientes foram incluídos). Todos os pacientes foram observados durante 12 meses (evolução da estatura) e posteriormente randomizados para Genotropin® ou conduta expectante. Os pacientes foram acompanhados até atingirem a altura final. Duas doses de Genotropin® foram avaliadas neste estudo: 0,23 mg/kg/semana (0,033 mg/kg/dia) e 0,47 mg/kg/semana (0,067 mg/kg/dia). As características dos pacientes com baixa estatura idiopática pré-púberes na randomização (n = 105) foram: média (± SD): idade cronológica de 11,4 (1,3) anos, altura SDS -2,4 (0,4), velocidade de crescimento SDS -1,1 (0,8), velocidade de crescimento de 4,4 cm (0,9)/ano, IGF-1 SDS -0,8 (1,4). Os pacientes foram tratados durante um período médio de 5,7 anos. Os resultados para a altura final SDS são apresentados por grupo de tratamento, na Tabela 5. A terapia com Genotropin® melhorou a altura final em crianças com baixa estatura

idiopática em relação ao grupo controle sem tratamento. O ganho observado na altura média final foi de 9,8 cm para meninas e 5,0 cm para meninos, para ambas as doses combinadas, em relação ao grupo controle sem tratamento. Um ganho de altura de 1 SDS foi observado em 10% dos indivíduos não tratados, 50% dos sujeitos recebendo 0,23 mg/kg/semana e 69% dos indivíduos que receberam 0,47 mg/kg/semana.

Tabela 5. Resultados da altura final SDS para pacientes pré-púberes com baixa estatura idiopática*

	Sem tratamento (n=30)	Genotropin® 0,033 (n=30)	Genotropin® 0,067 (n=42)	Genotropin® 0,033 versus Sem Tratamento (IC 95%)	Genotropin® 0,067 versus Sem Tratamento (IC 95%)
Altura basal SDS Altura final SDS – altura basal	0,41 (0,58)	0,95 (0,75)	1,36 (0,64)	+0,53 (0,20, 0,87) p=0,0022	+0,94 (0,63, 1,26) p<0,0001
Altura basal prevista Altura final SDS – altura basal prevista SDS	0,23 (0,66)	0,73 (0,63)	1,05 (0,83)	+0,60 (0,09, 1,11) p=0,0217	+0,90 (0,42, 1,39) p=0,0004

*Média (SDS) são valores observados.

**Média de mínimos quadrados, baseado num modelo de análise de covariância (ANCOVA) (altura final SDS e altura final SDS menos altura basal prevista SDS foram ajustados para altura basal SDS).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A somatropina é um hormônio metabólico potente, importante no metabolismo de lípidos, carboidratos e proteínas. Em crianças que possuem deficiência de hormônio de crescimento endógeno, a somatropina estimula o crescimento linear e aumenta a velocidade de crescimento. Em adultos, assim como em crianças, a somatropina mantém a composição corpórea normal através do aumento da retenção de nitrogênio e estímulo do crescimento musculoesquelético 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 tipo 1) e IGFBP3 (proteína 3 de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina) são aumentadas pela somatropina. Além disso, foram demonstradas as seguintes ações da somatropina:

Metabolismo lipídico: a somatropina induz os receptores de colesterol hepáticos LDL 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 somatropina.

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 remodelamento ósseo. A administração de longa duração de somatropina a pacientes com deficiência de hormônio de crescimento com osteopenia resulta em 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 somatropina (0,03 mg/kg) é de aproximadamente 80% da dose em pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento, em comparação à dose disponível por via intravenosa. Os resultados foram semelhantes tanto em pacientes masculinos quanto femininos. Biodisponibilidade semelhante foi observada em homens adultos saudáveis.

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 somatropina fosse 35% maior do que a concentração de 1,3 mg/mL de somatropina. 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 somatropina 5,3 mg/mL produziu uma AUC média 17% maior do que uma dose de somatropina 1,3 mg/mL. Os níveis médios de $C_{\text{máx}}$ foram 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 somatropina numa concentração de 1,3 mg/mL, com intervalo de uma a quatro semanas entre as injeções. Os 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 1,3 mg/mL ou 5,3 mg/mL nem para 12 mg/mL.

Distribuição

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

Metabolismo

O metabolismo de somatropina envolve catabolismo proteico tanto no fígado como nos rins. Em células renais, uma porção dos produtos de degradação retorna 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 somatropina quando administrada subcutaneamente foi de 0,3 (\pm 0,11) L/h/kg em 16 pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento.

Populações especiais

Crianças: a farmacocinética de somatropina é similar em pacientes pediátricos e adultos com deficiência de hormônio de crescimento.

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

Raça: a farmacocinética da somatropina em pacientes de diferentes raças não foi estudada.

Insuficiência renal ou hepática: informações sobre a farmacocinética da somatropina em pacientes com insuficiência renal ou hepática é deficiente ou incompleta.

Dados pré-clínicos de segurança

Não foi observado efeito clinicamente relevante em estudos de toxicidade geral, tolerância local e genotoxicidade. Estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* sobre mutações pontuais e sobre induções de aberrações cromossômicas foram negativos.

Foi observado 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.



4. CONTRAINDICAÇÕES

Atividade neoplásica

A somatropina é contraindicada na presença de malignidade ativa. Qualquer doença maligna preexistente deve estar inativa e o tratamento ter sido finalizado antes de instituir a terapia com somatropina. A somatropina deve ser descontinuada se houver evidência de atividade recorrente. Como a deficiência de hormônio do crescimento pode ser um sinal precoce da presença de um tumor hipofisário (ou, raramente, de outros tumores cerebrais), a presença de tais tumores deve ser descartada antes do início do tratamento. A somatropina não deve ser utilizada em pacientes com qualquer evidência de progressão ou recorrência de um tumor intracraniano subjacente.

Epífise consolidada

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

Doença crítica aguda

O tratamento com quantidades farmacológicas de somatropina é contraindicado em pacientes com doença crítica aguda devido a complicações após cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal, traumatismo acidental múltiplo ou com insuficiência respiratória aguda.

Hipersensibilidade

Genotropin[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à somatropina ou a qualquer um de seus excipientes. As apresentações de 5 mg e 12 mg de pó liofilizado de Genotropin[®] contêm metacresol como um conservante. Foram notificadas reações de hipersensibilidade sistêmicas com o uso pós-comercialização de produtos com somatropina (vide item 5. Advertências e Precauções).

Retinopatia diabética

Genotropin[®] é contraindicado a pacientes com retinopatia diabética proliferativa ativa ou não proliferativa grave.

Síndrome de Prader-Willi em crianças

A somatropina é contraindicada em pacientes com síndrome de Prader-Willi gravemente obesos, com história de obstrução das vias aéreas superiores, apneia do sono, ou com comprometimento respiratório grave. Houve relatos de morte súbita quando a somatropina foi usada em tais pacientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Miosite

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 outro hormônio de crescimento (somatropina) sem metacresol.

Diabetes Mellitus e Tolerância à Glicose Prejudicada

A somatropina reduz a sensibilidade à insulina e, portanto, os pacientes devem ser observados quanto à intolerância à glicose. Em raros casos, a terapia com somatropina pode produzir uma intolerância à glicose suficiente para preencher os critérios diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2. O risco de desenvolvimento da diabetes durante o tratamento com somatropina é maior em pacientes com outros fatores de risco para a diabetes mellitus tipo 2, como obesidade, Síndrome de Turner, histórico familiar de diabetes, tratamento com esteroides ou distúrbio prévio de intolerância à glicose. Nos pacientes com diabetes mellitus preexistente, pode ser necessário ajuste da dose da terapia hipoglicemiante ao se iniciar a terapia com somatropina.

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo não diagnosticado/não tratado pode impedir uma resposta ótima à somatropina, em particular, a resposta de crescimento em crianças. Pacientes com síndrome de Turner têm um risco inerentemente maior de desenvolver doença tireoidiana autoimune e hipotireoidismo primário. Em pacientes com deficiência de hormônio do crescimento, o hipotireoidismo central (secundário) pode tornar-se evidente ou agravar-se durante o tratamento com somatropina. Por conseguinte, os pacientes tratados com somatropina devem ser submetidos à avaliação periódica da função tireoidiana e a terapêutica de substituição dos hormônios tireoidianos deve ser iniciada ou ajustada de forma adequada, quando indicado.



Hipoadrenalismo

Os pacientes que recebem terapêutica com somatropina e que têm ou correm risco de deficiência de hormônios hipofisários podem correr o risco de níveis reduzidos de cortisol no soro e/ou de desmascarar o hipoadrenalismo central (secundário). Além disso, os pacientes tratados com substituição de glicocorticoides por hipoadrenalismo previamente diagnosticado podem necessitar de um aumento nas suas doses de manutenção ou de stress após o início do tratamento com somatropina.

Uso de terapia oral com estrógeno

Se uma mulher que toma a somatropina iniciar a terapia oral com estrogênios, a dose de somatropina poderá necessitar ser aumentada para manter os níveis séricos do fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I) dentro do intervalo adequado à idade normal. Por outro lado, se uma mulher sob somatropina interromper a terapia oral com estrogênios, a dose de somatropina poderá ter de ser reduzida para evitar o excesso de hormônio do crescimento e/ou efeitos secundários (vide item 6. Interações medicamentosas).

Neoplasias

Em sobreviventes de câncer infantil que foram tratados em primeira linha com radiação no cérebro/cabeça e que desenvolveram deficiência do hormônio de crescimento subsequente, sendo tratados com somatropina, um aumento do risco de uma segunda neoplasia foi relatado. Os tumores intracranianos, em especial os meningiomas, foram os mais comuns destas segundas neoplasias. Em adultos, não se sabe se existe alguma relação entre a terapêutica de substituição com somatropina e a recorrência do tumor no SNC. Monitore rotineiramente para progressão ou recorrência do tumor, todos os pacientes com história de deficiência do hormônio de crescimento secundária a uma neoplasia intracraniana, durante todo o tratamento com somatropina.

Como as crianças com certas causas genéticas raras de baixa estatura têm um risco aumentado de desenvolver neoplasias malignas, os médicos devem considerar cuidadosamente os riscos e benefícios antes de iniciar a somatropina nesses pacientes. Se o tratamento com somatropina for iniciado, estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para o desenvolvimento de neoplasias.

Monitore cuidadosamente os pacientes durante o tratamento com somatropina para um aumento do crescimento ou potenciais alterações malignas dos nevos preexistentes.

Deslizamento da epífise femoral proximal

O deslizamento da epífise femoral proximal pode ocorrer com maior frequência em pacientes com distúrbios endócrinos (incluindo síndrome de deficiência de hormônio de crescimento e Turner), ou em pacientes em rápido crescimento. Qualquer paciente pediátrico com início de claudicação ou queixas de dor nos quadris ou joelho durante o tratamento com somatropina deve ser cuidadosamente avaliado.

Hipertensão Intracraniana

Foi notificada hipertensão intracraniana (HI) com papiledema, alterações visuais, cefaleia, náusea e/ou vômito em um pequeno número de pacientes tratados com produtos de somatropina. Os sintomas usualmente ocorreram dentro das primeiras oito (8) semanas após o início da terapia com somatropina. Em todos os casos notificados, os sinais e sintomas associados à HI desapareceram rapidamente após a cessação da terapêutica, ou uma redução da dose de somatropina. O exame fundoscópico deve ser realizado rotineiramente antes do início do tratamento com somatropina para excluir papiledema preexistente e periodicamente durante o curso da terapia com somatropina. Se papiledema for observado por fundoscopia durante o tratamento com somatropina, o tratamento deve ser interrompido. Se for diagnosticada HI induzida por somatropina, o tratamento com somatropina pode ser reiniciado com uma dose mais baixa após a resolução dos sinais e sintomas associados à HI. Pacientes com síndrome de Turner e síndrome de Prader-Willi podem ter risco aumentado para o desenvolvimento de HI.

Pacientes idosos

A segurança e eficácia de Genotropin® (somatropina) em pacientes com 65 anos ou mais não foi avaliada em estudos clínicos. Pacientes idosos podem ser mais sensíveis à ação de Genotropin® (somatropina) e, conseqüentemente podem ser mais suscetíveis a desenvolverem reações adversas. Uma baixa dose de início e um pequeno aumento de dose deve ser considerado para pacientes idosos.



Síndrome de Prader-Willi em crianças

Foi relatada morte associada ao uso de hormônio do crescimento em pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi que apresentaram um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade grave, histórico de insuficiência respiratória, apneia 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 somatropina em pacientes com síndrome de Prader-Willi, sinais de obstrução das vias aéreas superiores, apneia 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 somatropina. Em pacientes com síndrome de Prader-Willi, o tratamento deve ser sempre acompanhado por uma dieta de restrição calórica.

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

Caso os pacientes apresentem obstrução das vias aéreas superiores (incluindo início ou aumento de ronco) durante o tratamento com somatropina, 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 apneia do sono.

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

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

Progressão da escoliose pré-existente em pacientes pediátricos

A progressão da escoliose pode ocorrer em pacientes que experimentam um crescimento rápido. Uma vez que a somatropina aumenta a taxa de crescimento, os pacientes com história de escoliose tratados com somatropina devem ser monitorados quanto à progressão da escoliose. No entanto, a somatropina não demonstrou aumentar a ocorrência de escoliose. Anormalidades esqueléticas, incluindo escoliose, são comumente vistas em pacientes com síndrome de Turner não tratados. A escoliose também é comumente observada em pacientes não tratados com síndrome de Prader-Willi. Os médicos devem estar atentos a essas anormalidades, que podem se manifestar durante a terapia com somatropina.

Pequenos para idade gestacional (PIG)

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® (somatropina).

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® (somatropina) não deve ser administrado.

Em crianças PIG, é recomendada 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 o *status* puberal, a razão IGF-I/IGFBP-3 pode ser utilizada para considerar 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.



Insuficiência Renal Crônica

Em pacientes com insuficiência renal crônica, onde a função renal esteja 50% abaixo do normal, sugere-se, antes da instituição da terapia com somatropina, o acompanhamento prévio do crescimento por um ano antes do início do tratamento. Uma terapia conservadora para insuficiência renal deve ser estabelecida e mantida durante o tratamento com somatropina. Deve-se descontinuar o tratamento com somatropina em caso de transplante renal.

Doença crítica aguda

Aumento da mortalidade em pacientes com doença crítica aguda devido a complicações após cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal ou trauma acidental múltiplo, ou aqueles com insuficiência respiratória aguda foi relatado após o tratamento com quantidades farmacológicas de somatropina (vide item 4. Contraindicações).

Genotropin® é contraindicado a pacientes com doença crítica aguda por complicações após cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda.

Dois ensaios clínicos controlados por placebo em pacientes adultos com deficiência de hormônio não relacionado ao crescimento (n = 522) com estas condições em unidades de cuidados intensivos revelaram um aumento significativo da mortalidade (41,9% vs. 19,3%) entre pacientes tratados com somatropina (doses de 5,3 a 8 mg/dia) em comparação com aqueles que receberam placebo. A segurança da continuação do tratamento com somatropina em pacientes que recebem doses de reposição para as indicações aprovadas e que desenvolvem concomitantemente estas doenças não foi estabelecida. Portanto, o potencial benefício da continuação do tratamento com somatropina em pacientes com doenças críticas agudas deve ser ponderado em relação ao risco potencial.

Pacientes pediátricos

A resposta à terapia com somatropina em pacientes pediátricos tende a diminuir com o tempo. No entanto, em pacientes pediátricos, a falha em aumentar a velocidade de crescimento, particularmente durante o 1º ano da terapia, indica a necessidade de uma avaliação da adesão ao tratamento e avaliação de outras causas de falha de crescimento, tais como hipotireoidismo, subnutrição, idade óssea avançada e anticorpos contra o hormônio de crescimento (rhGH).

Severa hipersensibilidade aos componentes

Foram notificadas reações graves de hipersensibilidade sistêmica, incluindo reações anafiláticas e angioedema, com o uso pós-comercialização de produtos com somatropina. Pacientes e cuidadores devem ser informados de que tais reações são possíveis e que o atendimento médico imediato deve ser procurado se ocorrer uma reação alérgica (vide item 4. Contraindicações).

Retenção de fluidos

Retenção de líquidos durante a terapia de reposição de somatropina em adultos pode ocorrer. As manifestações clínicas de retenção de fluidos (por exemplo, edema, artralgia, mialgia, síndromes de compressão de nervos, incluindo síndrome do canal carpal/parestesias) são habitualmente transitórias e dependentes da dose.

Otite Média e Transtornos Cardiovasculares na Síndrome de Turner

Pacientes com síndrome de Turner devem ser cuidadosamente avaliados quanto à otite média e outros distúrbios do ouvido, uma vez que esses pacientes têm um risco aumentado de distúrbios auditivos. O tratamento com somatropina pode aumentar a ocorrência de otite média em pacientes com síndrome de Turner. Além disso, os pacientes com síndrome de Turner devem ser monitorados de perto, quanto a distúrbios cardiovasculares (por exemplo, acidente vascular cerebral, aneurisma/dissecção da aorta, hipertensão), já que esses pacientes também correm risco de desenvolver essas condições.

Lipoatrofia

Quando a somatropina é administrada por via subcutânea no mesmo local durante um longo período de tempo, pode ocorrer atrofia tecidual. Isso pode ser evitado ao alternar o local da injeção.

Testes laboratoriais

Os níveis séricos de fósforo inorgânico, fosfatase alcalina, paratormônio (PTH) e IGF-I podem aumentar durante a terapia com somatropina.

Pancreatite

Casos de pancreatite foram raramente notificados em crianças e adultos que receberam tratamento com somatropina, com algumas evidências apoiando um maior risco em crianças em comparação com adultos. A literatura publicada indica que



as meninas que têm a síndrome de Turner podem apresentar maior risco do que outras crianças tratadas com somatropina. A pancreatite deve ser considerada em qualquer paciente tratado com somatropina, especialmente uma criança, que desenvolva dor abdominal intensa persistente.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Estudos em animais não mostraram evidências de efeitos nocivos nos fetos de fêmeas prenhas. No entanto, não há estudos em mulheres grávidas. 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 20^a semana, os níveis do hormônio de crescimento hipofisário diminuem consideravelmente, sendo repostos quase que na totalidade pelo hormônio de crescimento placentário a partir da 30^a semana. Por este motivo, é improvável que a terapia de reposição continuada com somatropina seja necessária em mulheres com deficiência do hormônio de crescimento no terceiro trimestre de gravidez.

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

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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1

A enzima microsossomal 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11 β HSD-1) é necessária para a conversão da cortisona em seu metabólito ativo, o cortisol, no tecido hepático e adiposo. GH e somatropina inibem 11 β HSD-1. Consequentemente, os indivíduos com deficiência de GH não tratada têm aumentos relativos em 11 β HSD-1 e cortisol sérico. A introdução do tratamento com somatropina pode resultar na inibição da 11 β HSD-1 e na redução das concentrações séricas de cortisol. Como consequência, o hipoadrenalismo central (secundário) previamente não diagnosticado pode ser desmascarado e a substituição de glicocorticoides pode ser necessária em pacientes tratados com somatropina. Além disso, os pacientes tratados com reposição de glicocorticoides para o hipoadrenalismo previamente diagnosticado podem necessitar de um aumento em suas doses de manutenção ou estresse após o início do tratamento com somatropina; isso pode ser especialmente verdadeiro para pacientes tratados com acetato de cortisona e prednisona, uma vez que a conversão desses medicamentos para seus metabólitos biologicamente ativos depende da atividade do 11 β HSD-1.

Terapia Farmacológica com Glicocorticoides e Tratamento Supra Fisiológico com Glicocorticoides

A terapêutica farmacológica com glicocorticoides e o tratamento supra fisiológico com glicocorticoides podem atenuar os efeitos promotores do crescimento da somatropina em crianças. Por conseguinte, a dose de substituição de glicocorticoides deve ser cuidadosamente ajustada em crianças que recebem tratamentos concomitantes com somatropina e glicocorticoides, para evitar tanto o hipoadrenalismo como um efeito inibitório do crescimento.

Medicamentos Metabolizados pelo Citocromo P450

Dados publicados limitados indicam que o tratamento com somatropina aumenta a depuração de antipirina mediada pelo citocromo P450 (CYP450) no homem. Estes dados sugerem que a administração de somatropina pode alterar a depuração de compostos que se sabe serem metabolizados pelas enzimas hepáticas CYP450 (por exemplo, corticosteroides, esteroides sexuais, anticonvulsivos, ciclosporina). Recomenda-se monitorização cuidadosa, quando a somatropina é administrada em associação com outros medicamentos que se sabe serem metabolizados pelas enzimas hepáticas CYP450. No entanto, estudos formais de interação medicamentosa não foram conduzidos.



Estrogênio oral

Nos pacientes em tratamento com substituição oral de estrogênio, pode ser necessária uma dose maior de somatropina para atingir o tratamento definido.

Insulina e/ou agentes hipoglicemiantes orais/injetáveis

Em pacientes com diabetes mellitus que requerem terapia medicamentosa, a dose de insulina e/ou agente oral/injetável pode haver a necessidade de ajuste de dose, quando a terapia com somatropina for iniciada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Genotropin[®] deve ser armazenado em geladeira (de 2 °C a 8 °C), protegido da luz. Não congelar. Genotropin[®] pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

Após preparada, as soluções de Genotropin[®] 5,3 mg e 12 mg, devem ser mantidas em geladeira, protegidas da luz e podem ser utilizadas por até 4 semanas.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas do produto:

Antes da reconstituição: pó liofilizado para solução injetável de aparência homogênea branca + solução diluente praticamente livre de material particulado.

Após reconstituição: solução praticamente livre de material particulado e sem formação significativa de bolhas.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Genotropin[®] Caneta Aplicadora é uma caneta aplicadora preenchida, que contém em seu interior o frasco-ampola de Genotropin[®].

Em Genotropin[®] Caneta Aplicadora, a solução é preparada de modo que o diluente seja misturado automaticamente com a substância ativa, no próprio frasco-ampola de duplo compartimento.

Dissolver o pó fazendo movimentos giratórios lentos e suaves.

A solução não deve ser agitada vigorosamente, pois poderá haver desnaturação da substância ativa. Quando se utilizar Genotropin[®] Caneta Aplicadora, a agulha deve ser colocada antes da reconstituição. Utilize uma nova agulha antes de cada injeção. As agulhas não devem ser reutilizadas.

Mais detalhes sobre o preparo e uso deste medicamento estão descritos nas Instruções de Uso de Genotropin[®] Caneta Aplicadora.

O volume da solução reconstituída pode sofrer variação, o que não afeta o volume de aplicação.

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

Tabela 6: Doses recomendadas para pacientes pediátricos

Indicação	Dose diária			
	mg/kg de peso corpóreo	UI/kg de peso corpóreo	mg/m ² área da superfície corpórea	UI/m ² área da superfície corpórea
Deficiência do hormônio de crescimento em crianças ¹	0,025 - 0,035	0,07 - 0,10	0,7 - 1,0	2,1 - 3,0
Síndrome de Turner	0,045 - 0,050	0,14	1,4	4,3
Síndrome de Prader-Willi ²	0,035	0,10	1,0	3,0
Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional ³	0,035	0,10	1,0	3,0
Baixa estatura idiopática	Até 0,067	Até 0,20	Até 2,0	Até 6,0

¹ Doses maiores podem ser utilizadas.

² A dose diária não deve ultrapassar 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.

Baixa estatura idiopática: iniciar o tratamento com 0,15 UI/kg/dia, ajustando a dose de acordo com a resposta terapêutica e com as concentrações séricas de IGF-1. A dosagem periódica do IGF-1 durante o tratamento com rhGH é útil na avaliação da eficácia, segurança e da adesão, auxiliando no ajuste da melhor dose para cada paciente.

Tabela 7: 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 ¹	0,45 - 0,90	0,15 - 0,30	4	1,33

¹ A dose deve ser aumentada gradualmente de acordo com as necessidades individuais do paciente, conforme determinado pela concentração de IGF-1. O objetivo do tratamento deve ser atingir concentrações de IGF-1 dentro de 2 DP a partir da média corrigida pela idade. Pacientes com concentrações normais de IGF-1 no início do tratamento devem receber Genotropin[®] até atingir, no máximo, nível normal de IGF-1, 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 aumento da sensibilidade ao IGF-1 no decorrer do tempo. Isto significa que existe o risco de as mulheres, especialmente as que recebem reposição oral de estrogênio, serem subtratadas, enquanto há o risco dos homens serem supertratados. 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Pacientes com deficiência do hormônio de crescimento são caracterizados por déficit de volume extracelular. Quando o tratamento com somatropina é iniciado, este déficit é rapidamente corrigido. Em geral, em pacientes adultos, os efeitos adversos relacionados à retenção de líquidos, tais como edema periférico, edema facial, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia e parestesia 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 dos pacientes e, possivelmente, inversamente relacionada à idade dos pacientes no início da deficiência do hormônio de crescimento.

Lista tabulada de reações adversas

As tabelas a seguir mostram as reações adversas classificadas de acordo com a classe de sistema de órgãos e frequência para cada indicação, usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 8: Lista de Reações Adversas em Crianças com Deficiência do hormônio de crescimento (DGHC)

Classe de sistema de órgãos	Muito comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muito raro (<1/10.000)	Frequência não conhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)			Leucemia†			
Distúrbios de metabolismo e nutrição						Diabetes tipo 2
Distúrbios do sistema nervoso						Parestesia* Hipertensão intracraniana benigna
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo			Erupção cutânea** Prurido** Urticária**			
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez musculoesquelética*
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Reação no local da injeção§					Edema periférico* edema facial*
Investigações						Diminuição de cortisol no sangue‡

*Em geral, esses efeitos adversos são leves a moderados, surgem nos primeiros meses de tratamento e desaparecem espontaneamente ou com redução da dose. A incidência desses efeitos adversos está relacionada à dose administrada, à idade dos pacientes e possivelmente inversamente relacionada à idade dos pacientes no início da deficiência de hormônio de crescimento.

**Reação adversa identificada pós comercialização.

§ Foram relatadas reações transitórias no local da injeção em crianças.

‡ A relevância clínica é desconhecida.

† Relatado em crianças deficientes em hormônio de crescimento tratadas com somatropina, mas a incidência parece ser semelhante à de crianças sem deficiência de hormônio de crescimento.

Tabela 9: Lista de Reações Adversas em Crianças com Síndrome de Turner

Classe de sistema de órgãos	Muito comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muito raro (<1/10.000)	Frequência não conhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)						Leucemia†
Distúrbios de metabolismo e nutrição						Diabetes tipo 2
Distúrbios do sistema nervoso						Parestesia* Hipertensão intracraniana benigna
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo						Erupção cutânea ** Prurido** Urticária**
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo	Artralgia *					Mialgia* Rigidez musculoesquelética*
Distúrbios gerais e condições no local de administração						Edema periférico* Edema facial* Reação no local de injeção [§]
Investigações						Diminuição de cortisol no sangue‡

*Em geral, esses efeitos adversos são leves a moderados, surgem nos primeiros meses de tratamento e desaparecem espontaneamente ou com redução da dose. A incidência desses efeitos adversos está relacionada à dose administrada, à idade dos pacientes e possivelmente inversamente relacionada à idade dos pacientes no início da deficiência de hormônio de crescimento.

**Reação adversa identificada pós comercialização.

§ Foram relatadas reações transitórias no local da injeção em crianças.

‡ A relevância clínica é desconhecida.

†Relatado em crianças deficientes em hormônio de crescimento tratadas com somatropina, mas a incidência parece ser semelhante à de crianças sem deficiência de hormônio de crescimento.

Tabela 10: Lista de Reações Adversas em Crianças PIG (Pequenos para idade gestacional)

Classe de sistema de órgãos	Muito comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muito raro (<1/10.000)	Frequência não conhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)						Leucemia†
Distúrbios de metabolismo e nutrição						Diabetes tipo 2
Distúrbios do sistema nervoso						Parestesia* Hipertensão intracraniana benigna
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		Erupção cutânea** Urticária	Prurido**			
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez musculoesquelética*
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Reação no local de injeção [§]				Edema periférico* Edema facial*
Investigações						Diminuição de cortisol no sangue‡

*Em geral, esses efeitos adversos são leves a moderados, surgem nos primeiros meses de tratamento e desaparecem espontaneamente ou com redução da dose. A incidência desses efeitos adversos está relacionada à dose administrada, à idade dos pacientes e possivelmente inversamente relacionada à idade dos pacientes no início da deficiência de hormônio de crescimento.

**Reação adversa identificada pós comercialização.

§ Foram relatadas reações transitórias no local da injeção em crianças.

‡ A relevância clínica é desconhecida.

†Relatado em crianças deficientes em hormônio de crescimento tratadas com somatropina, mas a incidência parece ser semelhante à de crianças sem deficiência de hormônio de crescimento.

Tabela 11: Lista de Reações Adversas em Crianças com Síndrome de Prader-Willi (SPW)

Classe de sistema de órgãos	Muito comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muito raro (<1/10.000)	Frequência não conhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)						Leucemia†
Distúrbios de metabolismo e nutrição						Diabetes tipo 2
Distúrbios do sistema nervoso		Parestesia* Hipertensão intracraniana benigna				
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		Erupção cutânea**				Prurido** Urticária**
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo		Artralgia* Mialgia*				Rigidez musculoesquelética*
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Edema periférico*				Edema facial* Reação no local de injeção§
Investigações						Diminuição de cortisol no sangue‡

*Em geral, esses efeitos adversos são leves a moderados, surgem nos primeiros meses de tratamento e desaparecem espontaneamente ou com redução da dose. A incidência desses efeitos adversos está relacionada à dose administrada, à idade dos pacientes e possivelmente inversamente relacionada à idade dos pacientes no início da deficiência de hormônio de crescimento.

**Reação adversa identificada pós comercialização.

§ Foram relatadas reações transitórias no local da injeção em crianças.

‡ A relevância clínica é desconhecida.

†Relatado em crianças deficientes em hormônio de crescimento tratadas com somatropina, mas a incidência parece ser semelhante à de crianças sem deficiência de hormônio de crescimento.

Tabela 12: Lista de Reações Adversas em Crianças com Baixa estatura idiopática (BEI)

Classe de sistema de órgãos	Muito comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muito raro (<1/10.000)	Frequência não conhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)						Leucemia†
Distúrbios de metabolismo e nutrição						Diabetes tipo 2
Distúrbios do sistema nervoso			Parestesia*			Hipertensão intracraniana benigna
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		Prurido**	Urticária* *			Erupção cutânea**
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo		Artralgia*				Mialgia* Rigidez musculoesquelética*
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Edema periférico*	Reação no local de injeção ^s			Edema facial*
Investigações						Diminuição de cortisol no sangue‡

*Em geral, esses efeitos adversos são leves a moderados, surgem nos primeiros meses de tratamento e desaparecem espontaneamente ou com redução da dose. A incidência desses efeitos adversos está relacionada à dose administrada, à idade dos pacientes e possivelmente inversamente relacionada à idade dos pacientes no início da deficiência de hormônio de crescimento.

**Reação adversa identificada pós comercialização.

\$ Foram relatadas reações transitórias no local da injeção em crianças.

‡ A relevância clínica é desconhecida.

†Relatado em crianças deficientes em hormônio de crescimento tratadas com somatropina, mas a incidência parece ser semelhante à de crianças sem deficiência de hormônio de crescimento.

Tabela 13: Lista de Reações Adversas em Adultos com Deficiência do hormônio de crescimento (DGHa)

Classe de sistema de órgãos	Muito comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muito raro (<1/10.000)	Frequência não conhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)						
Distúrbios de metabolismo e nutrição						Diabetes tipo 2
Distúrbios do sistema nervoso		Parestesia*				Hipertensão intracraniana benigna
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo						Erupção cutânea** Prurido** Urticária**
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo	Artralgia*	Mialgia* Rigidez musculoesquelética*				
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Edema periférico*					Edema facial* Reação no local de injeção [§]
Investigações						Diminuição de cortisol no sangue [‡]

*Em geral, esses efeitos adversos são leves a moderados, surgem nos primeiros meses de tratamento e desaparecem espontaneamente ou com redução da dose. A incidência desses efeitos adversos está relacionada à dose administrada, à idade dos pacientes e possivelmente inversamente relacionada à idade dos pacientes no início da deficiência de hormônio de crescimento.

**Reação adversa identificada pós comercialização.

§ Foram relatadas reações transitórias no local da injeção em crianças.

‡ A relevância clínica é desconhecida.

Foram relatadas reações transitórias no local da injeção em crianças.

Observou-se redução dos níveis de cortisol sérico relacionada à somatropina. A relevância clínica desses resultados é desconhecida.

Foram relatados casos raros 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 de hormônio de crescimento.

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

Foram relatadas ocorrências de deslizamento da epífise femoral proximal e de síndrome de Legg-Calvé-Perthes (osteonecrose/necrose avascular, ocasionalmente associada a deslizamento da epífise femoral proximal) em crianças tratadas com hormônio de crescimento (vide item 5. Advertências e Precauções). Casos foram relatados com Genotropin®.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.



10. SUPERDOSE

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

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



III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0459

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

OU

Produzido por:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Puurs-Sint-Amunds – Bélgica

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/06/2024.

GENPOI_20

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br

