



**GENOTROPIN<sup>®</sup>**

(Somatropina)

## **Polvo Liofilizado para Solución Inyectable**

### **1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO**

GENOTROPIN 16 UI (5,3 mg) Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

GENOTROPIN 36 UI (12 mg) Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cartucho de GENOTROPIN 16 UI (5,3 mg) y 36 UI (12 mg) contiene en el compartimento I (Polvo): Somatropina equivalente a 5,3 mg y 12 mg de somatropina después de su reconstitución en 1 mL, respectivamente.

*Excipiente(s)*

Para conocer una lista completa de los excipientes, consulte la sección 12.1.

### **3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía subcutánea

### **4. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

### **5. INDICACIONES**

#### **1. Niños**

- 1) Trastorno de crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento por parte de la glándula pituitaria
- 2) Trastorno del crecimiento asociado con el síndrome de Turner, sin cierre de la epífisis
- 3) Trastorno del crecimiento debido a insuficiencia renal crónica
- 4) Síndrome de Prader-Willi (SPW), para mejorar el crecimiento y la composición corporal.
- 5) Trastorno del crecimiento (puntaje de desviación estándar [SDS] de la estatura  $<-2,5$  y SDS de la estatura de los padres ajustada  $<-1$ ) en niños de baja estatura nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG, es decir, que nacieron pequeños en relación con la duración del desarrollo fetal), con un peso y/o una estatura al nacer  $<-2$  de desviación estándar (DE), que no alcanzaron el crecimiento compensatorio (SDS de la HV  $<0$  durante el último año) a los 4 años de edad o más.
- 6) Talla baja idiopática (ISS, por sus siglas en inglés), también denominada baja estatura sin deficiencia de la hormona de crecimiento, definida por el SDS de estatura  $\leq -2,25$ , y asociada con los índices de crecimiento que probablemente no permitan alcanzar la estatura adulta en un rango normal, en pacientes pediátricos cuyas epífisis no estén cerradas y para quienes la evaluación diagnóstica excluya otras causas asociadas con la baja estatura que se debe observar o tratar por otros medios.

#### **2. Adultos**

Terapia de reemplazo de hormona de crecimiento en adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés), que fue confirmada mediante 2 pruebas dinámicas. Los pacientes adultos que reciben este tipo de terapia deben cumplir las siguientes normas.

- 1) Desde la infancia: En el caso de los adultos diagnosticados con GHD en la infancia, el diagnóstico de GHD debe confirmarse mediante la reevaluación antes de comenzar la terapia de reemplazo de la hormona del crecimiento.
- 2) Desde adultos: Antes de comenzar la terapia de reemplazo de hormona de crecimiento, los pacientes deben tener una GHD secundaria debido a una enfermedad hipotalámica o pituitaria y una deficiencia de al menos una hormona pituitaria (a excepción de prolactina).

### **6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

#### **1. Niños**

La dosis debe individualizarse.

- 1) Deficiencia de la Hormona del Crecimiento (GHD)  
Por lo general, se recomienda una dosis de 0,07 a 0,10 UI (0,025 mg a 0,035 mg)/kg de peso corporal/día o una dosis de 2,1 a 3,0 UI (0,7 mg a 1,0 mg)/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal/día por inyección subcutánea.
- 2) Síndrome de Turner  
Se recomienda una dosis de 0,14 UI (0,045 mg a 0,050 mg)/kg de peso corporal/día o una dosis de 4,3 UI (1,4 mg)/m<sup>2</sup> de área superficie corporal/día por inyección subcutánea.
- 3) Trastorno del Crecimiento debido a Insuficiencia Renal Crónica  
Se recomienda una dosis de 0,14 UI (0,045 mg a 0,050 mg)/kg de peso corporal/día o una dosis de 4,3 UI (1,4 mg)/m<sup>2</sup> de área superficie corporal/día por inyección subcutánea.
- 4) Síndrome de Prader-Willi (SPW)  
Se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg de peso corporal/día o una dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal/día por inyección subcutánea. La dosis diaria no debe exceder los 2,7 mg. No deben recibir tratamiento aquellos niños que tienen una velocidad de crecimiento anual de menos de 1 cm y se encuentran cerca del cierre de la epífisis.
- 5) Niños de Baja Estatura Nacidos Pequeños para su Edad Gestacional (PEG)  
Se recomienda una dosis de hasta 0,067 mg/kg de peso corporal/día (2 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal/día) por inyección subcutánea, hasta alcanzar la altura final. Se debe suspender el tratamiento luego de 1 año si el SDS de la velocidad de la estatura está por debajo de +1. Se debe suspender el tratamiento si la velocidad de la estatura es <2 cm/año y, si se requiere confirmación, la edad ósea es >14 años (niñas) o >16 años (niños), lo que corresponde al cierre de las placas de crecimiento epifisario.  
Se recomienda el tratamiento inicial con dosis más elevadas de somatropina (es decir, 0,067 mg/kg/día), en niños muy pequeños (es decir, SDS de altura <-3), y/o niños mayores/púberes, y que se debe reducir la dosis (por ejemplo, gradualmente hasta 0,035 mg/kg/día) si se observa un importante crecimiento en los primeros años de tratamiento. Por otro lado, en los niños más pequeños con PEG (p. ej., aproximadamente de <4 años) con baja talla severa (p. ej., valores de talla de referencia SDS entre -2 y -3), debe considerarse la posibilidad de iniciar el tratamiento con una dosis menor (por ejemplo, 0,035 mg/kg/día) y ajustar la dosis según sea necesario con el tiempo. En todos los niños, los médicos deben vigilar cuidadosamente la respuesta de crecimiento y ajustar la dosis de somatropina según sea necesario.
- 6) Talla Baja Idiopática (ISS)  
Por lo general, se recomienda una dosis de hasta 0,20 UI (0,067 mg)/kg de peso corporal/día o una dosis de 6,0 UI (2,0 mg)/m<sup>2</sup> de superficie corporal/día por inyección subcutánea.

**Tabla 1. Recomendaciones de Posología en Niños**

Indicación	mg/kg de Peso Corporal/Día	mg/m <sup>2</sup> de Área de Superficie Corporal/Día
Trastorno de crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento endógena	0,025 mg-0,035 mg	0,7 mg-1,0 mg
Síndrome de Turner	0,045 mg-0,050 mg	1,4 mg
Insuficiencia renal crónica	0,045 mg-0,050 mg	1,4 mg
Síndrome de Prader-Willi	0,035 mg	1,0 mg
Niños nacidos PEG	Hasta 0,067 mg	Hasta 2,0 mg
Talla baja idiopática	Hasta 0,067 mg	Hasta 2,0 mg

## 2. Adultos

- 1) GHD en Adultos

### Basado en el peso corporal:

GENOTROPIN se administrará a pacientes con GHD en inyecciones subcutáneas en el inicio de la terapia. Se recomienda una dosis de 0,018 UI (0,006 mg)/peso corporal (kg)/día. La dosis puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,036 UI (0,012 mg)/peso corporal (kg)/día si es necesario.

Una dosis más alta de hormona de crecimiento puede ser requerida en mujeres, especialmente durante el reemplazo de estrógeno oral, que los hombres.

La dosis debe ajustarse con la edad y el sexo de acuerdo a los niveles de IGF-1 de efectos secundarios en suero. Se debe utilizar la posología mínima efectiva. Se debe reducir para evitar el síndrome del túnel carpiano en el caso de edema coherente o parestesia severa.

## 7. PRECAUCIONES PARA EL USO

### 1. Advertencias

- 1) Se informaron muertes asociadas con el uso de la hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con SPW que poseen uno o más de los siguientes factores de riesgo:
  - (1) Obesidad severa
  - (2) Antecedentes de insuficiencia respiratoria o apnea del sueño
  - (3) Infección respiratoria indefinida
- 2) Los pacientes de sexo masculino con uno o más de estos factores pueden presentar un mayor riesgo.

### 2. Contraindicaciones

- 1) Pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.
- 2) Pacientes con tumor maligno
- 3) Pacientes con epífisis cerradas
- 4) Pacientes con microsomía debido a un tumor cerebral que causa disminución de secreción de la hormona de crecimiento inducida por la reducción de las funciones de la pituitaria
- 5) En caso de pacientes pediátricos con disfunciones renales crónicas, que ya están utilizando GENOTROPIN, que recibieron cirugía de trasplante de riñón
- 6) Pacientes con hipersensibilidad al medicamento o sus ingredientes
- 7) Mujeres embarazadas, mujeres en edad fértil y madres lactantes
- 8) Pacientes con enfermedades críticas agudas debido a las complicaciones que pueden surgir por cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo múltiple por accidente o insuficiencia respiratoria aguda.
- 9) Pacientes con hipersensibilidad al cresol (en este caso, disolventes, tales como el cresol, no deben utilizarse para la dispensación).
- 10) Pacientes con SPW con obesidad grave o insuficiencia respiratoria

### 3. Administración con Precaución

- 1) Pacientes con enfermedades del corazón o disfunciones renales (en ocasiones, pueden tener lugar efectos adversos transitorios en este caso).
- 2) Pacientes con antecedentes familiares de diabetes
- 3) Pacientes con trastornos endocrinos, incluido el GHD (que tiene una mayor incidencia de deslizamiento de la cabeza de la epífisis).
  - (1) Se debe evaluar a cualquier niño con un principio de cojera o con quejas de dolor en las caderas o rodillas durante la terapia con la hormona de crecimiento).
- 4) En los pacientes con SPW, se deben tener en cuenta las siguientes precauciones antes de iniciar el tratamiento con somatropina.
  - (1) Los pacientes con SPW deben someterse a evaluación para determinar la obstrucción de la vía aérea superior. Si durante el tratamiento con somatropina, los pacientes muestran signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores (incluida la aparición de ronquidos o el aumento de estos), se debe interrumpir el tratamiento.
  - (2) Todos los pacientes con SPW deben evaluarse por apnea del sueño y deben monitorearse si hay sospechas de apnea del sueño.
  - (3) Todos los pacientes con SPW deben tener un eficaz control del peso, deben controlarse por signos de infección respiratoria, la cual se debe diagnosticar lo antes posible y se debe tratar de forma intensiva.

### 4. Reacciones Adversas

- 1) Reacciones Adversas en Pacientes Tratados con GENOTROPIN  
Los pacientes con GHD se caracterizan por un déficit en el volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige rápidamente. En general, en pacientes adultos, los efectos adversos relacionados con la retención de fluidos, tales como edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son de leves a moderados, se presentan en el plazo de los primeros meses y se alivian espontáneamente o con la disminución de la dosis. La incidencia de los efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, con la edad de los pacientes y, posiblemente, esté relacionada de modo inverso con la edad de los pacientes durante la aparición de la GHD.

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas clasificadas bajo los encabezados de Clasificación por Órganos y Sistemas y frecuencia para niños y adultos por separado, mediante la siguiente

convención: muy comunes ( $\geq 1/10$ ); comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco comunes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia desconocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

[Tabla 2] Lista Tabulada de Reacciones Adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ( $\geq 1/10$ )	Común ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco Común ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Rara ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$ )	Muy Rara ( $< 1/10.000$ )	Frecuencia Desconocida (No se Puede Estimar a Partir de los Datos Disponibles)
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)				(Niños) leucemia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Diabetes mellitus tipo 2
Trastornos del sistema nervioso		(Adultos) parestesia	(Niños) parestesia	(Niños) Hipertensión intracraneal benigna		(Adultos) Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	(Adultos) artralgia	(Adultos) mialgia (Niños) artralgia (Adultos) rigidez musculoesquelética		(Niños) mialgia		(Niños) rigidez musculoesquelética
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	(Adultos) edema periférico	(Niños) reacciones en el lugar de la inyección	(Niños) edema periférico			(Adultos) reacción en el lugar de la inyección
Pruebas complementarias						Disminución del cortisol en la sangre

## 2) Niños

- (1) Hipersensibilidad: A veces erupción (tal como urticaria, eritema), prurito sistémico o reacción en el lugar de la inyección, como reacción eritematosa, sensación de ardor o dolor. En este caso, se debe interrumpir el tratamiento con GENOTROPIN.
- (2) Sistema endocrino: El efecto terapéutico de GENOTROPIN se puede reducir por la aparición de hipotiroidismo o empeoramiento del hipotiroidismo. Por lo tanto, la función de la glándula tiroides se debe evaluar con regularidad, y debe llevarse a cabo el tratamiento adecuado si existe algún problema en la función de la glándula tiroides.
- (3) Hígado: A veces nivel elevado de AST, ALT y ALP.
- (4) Sistema gastrointestinal: A veces náuseas, vómitos o dolor abdominal
- (5) Sistema musculoesquelético: A veces puede tener lugar cuadriplejia periódica y evolución de la deformidad espinal, tal como artralgia después del crecimiento, tibial externo doloroso, exostosis, deslizamiento de la epífisis femoral, necrosis de la cabeza del fémur, epifisitis calcánea o escoliosis.
- (6) Sistema sanguíneo: Nivel elevado de leucocitos, ácido graso libre o fósforo sérico.
- (7) Otros: A veces edema, dolor de cabeza, pérdida de grasa subcutánea, hematuria microscópica, rara vez proteinuria, nivel elevado de CPK, nivel elevado de mioglobina, parestesia, rigidez en las extremidades, artralgia o mialgia. También, se puede producir edema de papila secundario a hipertensión intracraneal o disopsia, y, en este caso, el tratamiento con GENOTROPIN se debe suspender o la dosis de GENOTROPIN se debe reducir.

- (8) Pacientes con síndrome de Turner: Los pacientes a los que se les administró GENOTROPIN, en comparación con el grupo control con placebo en los ensayos de la administración concurrente aleatoria, demostraron aumento de importancia estadística en otitis media (43% frente a 26%) y tratamiento quirúrgico (45% frente a 27%).
- 3) Adultos
- (1) Cuando se administraron dosis altas de GENOTROPIN a adultos sanos en los ensayos clínicos, los siguientes eventos adversos ocurrieron rara vez: dolor de cabeza, mialgia localizada, debilidad, hiperglucemia leve, diabetes mellitus
  - (2) La reacción adversa relacionada con la actividad biológica o la posología de la hormona de crecimiento es la siguiente: edema (localizado o generalizado), rigidez de las extremidades, artralgia y su trastorno relacionado, mialgia, parestesia, hipertensión
  - (3) Se informó edema transitorio, mialgia o artralgia en pacientes con GHD al inicio de la terapia.
  - (4) Los adultos tratados con hormona de crecimiento durante la infancia demostraron menor incidencia de aparición de reacciones adversas en comparación con adultos que desarrollaron GHD durante la edad adulta.
  - (5) Dos de cada 113 pacientes adultos con etiología de aparición en la edad adulta desarrollaron síntomas del síndrome del túnel carpiano después de comenzar la terapia de mantenimiento sin periodo de introducción de tratamiento a dosis baja. El síndrome del túnel carpiano disminuyó después de la reducción de la posología.
- 4) Reacciones Adversas Más Serias y/u Observadas Más Frecuentemente
- Esta lista presenta las reacciones adversas más serias y/u observadas más frecuentemente durante el tratamiento con somatropina:
- (1) Muerte súbita en pacientes pediátricos con SPW con factores de riesgo que incluyen obesidad severa, antecedentes de obstrucción en las vías aéreas superiores o apnea del sueño e infección respiratoria no identificada.
  - (2) Tumores intracraneales, en particular, meningiomas, en adolescentes/adultos jóvenes tratados con radiación en la cabeza durante la niñez por una primera neoplasia y somatropina.
  - (3) Intolerancia a la glucosa, incluida la tolerancia a la glucosa alterada/intolerancia a la glucosa en ayunas, así como diabetes mellitus sintomática.
  - (4) Hipertensión intracraneal
  - (5) Retinopatía diabética significativa
  - (6) Deslizamiento de la cabeza femoral y la enfermedad de Legg-Calve-Perthes en pacientes pediátricos
  - (7) Progresión de escoliosis preexistente en pacientes pediátricos
  - (8) Retención de líquidos manifestada por edema, artralgia, mialgia, síndromes de compresión nerviosa que incluyen síndrome del túnel carpiano/parestias.
  - (9) Desenmascaramiento de hipotiroidismo central latente
  - (10) Reacciones/erupciones en el lugar de la inyección y lipoatrofia (así como reacciones de hipersensibilidad generalizada poco comunes).
- 5) Experiencia de Ensayos Clínicos
- Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos realizados con una formulación de somatropina no siempre se pueden comparar directamente con los índices observados en los ensayos clínicos realizados con una segunda formulación de somatropina y, por lo tanto, puede que no reflejen los índices de reacciones adversas observados en la práctica.
- (1) Ensayos clínicos con niños con GHD  
En estudios clínicos con GENOTROPIN en pacientes pediátricos con GHD, se informaron los siguientes eventos con muy poca frecuencia: reacciones en el lugar de la inyección, incluidos dolor o ardor asociados con la inyección, fibrosis, nódulos, erupción, inflamación, pigmentación o sangrado; lipoatrofia; dolor de cabeza; hematuria; hipotiroidismo e hiperglucemia leve.
  - (2) Ensayos clínicos en SPW  
En dos estudios clínicos con GENOTROPIN en pacientes pediátricos con SPW, se informaron los siguientes eventos relacionados con el medicamento: edema, agresividad, artralgia, hipertensión intracraneal benigna, pérdida de cabello, dolor de cabeza y mialgia.
  - (3) Ensayos clínicos con niños PEG  
En estudios clínicos realizados a 273 pacientes pediátricos que nacieron PEG tratados con GENOTROPIN, se registraron los siguientes eventos clínicamente relevantes: hiperglucemia leve transitoria, un paciente con hipertensión intracraneal benigna, dos pacientes con pubertad precoz central, dos pacientes con prominencia maxilar y varios pacientes con agravación de escoliosis preexistente, reacciones en la zona de la inyección y evolución autolimitada de nevos pigmentados. No se detectaron anticuerpos anti-hGH en ninguno de los pacientes tratados con

GENOTROPIN.

- (4) Ensayos clínicos con niños con síndrome de Turner  
En dos estudios clínicos con GENOTROPIN en pacientes pediátricos con síndrome de Turner, los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron las enfermedades respiratorias (gripe, amigdalitis, otitis, sinusitis), dolor en las articulaciones e infección en el tracto urinario: El único evento adverso relacionado con el tratamiento que se presentó en más de un paciente fue dolor en las articulaciones.
- (5) Ensayos clínicos con niños con ISS  
En dos estudios clínicos abiertos con GENOTROPIN en pacientes pediátricos con talla baja idiopática (ISS), los eventos adversos más comúnmente encontrados incluyen infecciones en las vías respiratorias superiores, gripe, amigdalitis, nasofaringitis, gastroenteritis, dolor de cabeza, aumento del apetito, fiebre, fractura, alteración del estado de ánimo y artralgia. En uno de los dos estudios, durante el tratamiento con GENOTROPIN, la desviación estándar (DE) de los valores de IGF-1 se mantuvo en el rango normal. Los valores de DE de IGF-1 por encima de +2 de DE se observaron según se indica a continuación: 1 sujeto (3%), 10 sujetos (30%) y 16 sujetos (38%) en el control sin tratamiento, los grupos de 0, 23 mg/kg/ y de 0,47 mg/kg/semana, respectivamente, tuvieron al menos una evaluación; mientras que 0 sujetos (0%), 2 sujetos (7%) y 6 sujetos (14%) tuvieron dos mediciones consecutivas de IGF-1 por encima de +2 de DE.
- (6) Ensayos clínicos con adultos con GHD  
En los ensayos clínicos con GENOTROPIN en 1145 adultos con GHD, la mayoría de los eventos adversos consistió de síntomas leves a moderados de retención de líquidos, que incluyen hinchazón periférica, artralgia, dolor y rigidez de las extremidades, edema periférico, mialgia, parestesia e hipoestesia. Estos hechos fueron registrados al comienzo del tratamiento y tienden a ser transitorios y a desaparecer con la reducción de la dosis. La Tabla 3 muestra los eventos adversos registrados en más del 5% de los pacientes adultos con GHD en ensayos clínicos después de varios tratamientos con GENOTROPIN. También se presentan las correspondientes tasas de incidencia de estos eventos adversos en los pacientes tratados con placebo durante la fase doble ciego de 6 meses de los ensayos clínicos.

**Tabla 3. Eventos adversos informados en ≥5% de los 1145 pacientes adultos con GHD durante los ensayos clínicos de GENOTROPIN y Placebo, agrupados según la duración del tratamiento**

Evento Adverso	Fase Doble Ciego		Fase Abierta GENOTROPIN		
	Placebo 0-6 Meses N.º=572 % de Pacientes	GENOTROPIN 0-6 Meses N.º=573 % de Pacientes	6-12 Meses N.º=504 % de Pacientes	12-18 meses N.º=63 % de Pacientes	18-24 meses N.º=60 % de Pacientes
Inflamación periférica	5,1	17,5*	5,6	0	1,7
Artralgia	4,2	17,3*	6,9	6,3	3,3
Infección de las vías respiratorias superiores	14,5	15,5	13,1	15,9	13,3
Dolor en las extremidades	5,9	14,7*	6,7	1,6	3,3
Edema periférico	2,6	10,8*	3,0	0	0
Parestesia	1,9	9,6*	2,2	3,2	0
Dolor de cabeza	7,7	9,9	6,2	0	0
Rigidez en las extremidades	1,6	7,9*	2,4	1,6	0
Fatiga	3,8	5,8	4,6	6,3	1,7
Mialgia	1,6	4,9*	2,0	4,8	6,7
Dolor de espalda	4,4	2,8	3,4	4,8	5,0

\* Aumento significativo en comparación con el placebo,  $P \leq 0,025$ : Prueba exacta de Fisher (de una cola)  
N.º = número de pacientes que reciben tratamiento durante el periodo indicado.  
% = porcentaje de pacientes que registraron el evento durante el periodo indicado.

- (7) Estudios de extensión posteriores al ensayo en adultos  
En los estudios de extensión ampliados posteriores al ensayo, 12 de 3031 pacientes (0,4%) desarrollaron diabetes mellitus durante el tratamiento con GENOTROPIN. Los 12 pacientes en total tenían factores de predisposición, es decir, niveles elevados de hemoglobina glicosilada y/u obesidad marcada, antes de recibir el tratamiento con GENOTROPIN. De los 3031 pacientes que recibieron tratamiento con GENOTROPIN, 61 (2%) presentaron síntomas del síndrome del túnel

carpiano, que se atenuaron después de reducir la dosis o de interrumpir el tratamiento (52) o de la cirugía (9). Otros eventos adversos registrados fueron edema generalizado e hipoestesia.

(8) Anticuerpos Anti-hGH

Como con todos los medicamentos con proteínas, un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar anticuerpos frente a la proteína. Anticuerpos GH con capacidades de unión menores a 2 mg/mL no se han asociado con la atenuación del crecimiento. En un número muy reducido de pacientes, cuando la capacidad de unión fue mayor a 2 mg/mL, se observó la interferencia a la respuesta de crecimiento.

En 419 pacientes pediátricos evaluados en estudios clínicos con GENOTROPIN polvo liofilizado, 244 habían sido previamente tratados con GENOTROPIN o con otras preparaciones de hormona de crecimiento y 175 no habían recibido terapia previa con la hormona de crecimiento. Los anticuerpos a la hormona de crecimiento (anticuerpos anti-hGH) se presentaron en seis pacientes previamente tratados al inicio del estudio. Tres de los seis resultaron negativos a los anticuerpos anti-hGH durante 6 a 12 meses de tratamiento con GENOTROPIN. Del resto de los 413 pacientes, ocho (1,9%) presentaron anticuerpos anti-hGH detectables durante el tratamiento con GENOTROPIN; ninguno tuvo capacidad de unión del anticuerpo >2 mg/L. No hubo pruebas de que la respuesta de crecimiento al GENOTROPIN se viera afectada en estos pacientes con anticuerpo positivo.

(9) Péptidos periplasmáticos de *Escherichia coli*

Las preparaciones de GENOTROPIN contienen una pequeña cantidad de péptidos periplasmáticos de *Escherichia coli* (PECP). Se encontraron pequeñas cantidades de anticuerpos anti-PECP en pacientes que recibieron tratamiento con GENOTROPIN, pero no tienen importancia clínica.

(10) Los pacientes deben someterse a un control cuidadoso debido a que el crecimiento de nevos preexistentes en la piel y su transformación en tumores malignos pueden tener lugar en raras ocasiones.

(11) Dos ensayos clínicos controlados con placebo (n = 522), realizados en pacientes adultos para evaluar los efectos de somatropina 5,3 u 8 mg (16 o 24 UI) en duración de hospitalización en unidades de cuidados intensivos, mostraron una mortalidad significativamente mayor (41,9% frente a 19,3%) en pacientes tratados con somatropina en comparación con aquellos que recibieron placebo.

6) Farmacovigilancia

Debido a que estos eventos los informa de manera voluntaria una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Los eventos adversos que se informaron durante la farmacovigilancia no difieren de aquellos descritos/analizados anteriormente en niños y adultos.

La leucemia se ha registrado en un número reducido de niños con deficiencia de la GH tratados con somatropina (rhGH metionilada) y GH de origen hipofisario. No se conoce si estos casos de leucemia están relacionados con la terapia de la GH, la patología de la GHD, u otros tratamientos tales como la terapia de radiación. Sobre la base de la evidencia actual, los expertos no han podido concluir que la terapia de GH en sí sea responsable de estos casos de leucemia. Aún no se ha establecido el riesgo para un niño con GHD, si existiere.

Se han observado las siguientes reacciones adversas durante el uso apropiado de la somatropina: dolores de cabeza (en niños y adultos), ginecomastia rara (niños) y pancreatitis rara (niños).

## 5. Precauciones Generales

1) En el caso de pacientes con cualquier signo de actividad neoplásica, pacientes con GHD secundaria al tratamiento de lesiones intracraneales y tumor maligno, GENOTROPIN se deben utilizar con precaución después de la evaluación de los pacientes para la progresión y recurrencia de lesiones intracraneales y tumor con regularidad antes del tratamiento con GENOTROPIN.

En pacientes pediátricos, la bibliografía clínica no ha manifestado que exista una relación entre la terapia de reemplazo con somatropina y la recurrencia de un tumor o nuevos tumores extracraneales en el sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, en los sobrevivientes de cáncer infantil, se ha registrado un incremento del riesgo a presentar una segunda neoplasia en pacientes tratados con somatropina luego de su primera neoplasia. Los tumores intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza para curar la primera neoplasia, fueron los más comunes de estas segundas neoplasias. En los adultos, se desconoce si existe alguna relación entre la terapia de reemplazo con somatropina y la recurrencia de tumores en el SNC. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente ante cualquier transformación maligna de lesiones de piel.

2) Dado que los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra GENOTROPIN, deben examinarse con regularidad para determinar el desarrollo de anticuerpos. La administración continua con

GENOTROPIN puede resultar en una atenuación del crecimiento mediante la producción de anticuerpos. Así que, en este caso, el tratamiento con GENOTROPIN debe finalizar y se debe considerar la administración de otra terapia apropiada.

- 3) GENOTROPIN puede inducir hiperglucemia y cetosis debido al efecto que provoca diabetes y un estado de resistencia a la insulina. Por ende, se debe observar a los pacientes para detectar cualquier evidencia de intolerancia a la glucosa. Raros casos de síntomas de diabetes tipo II pueden tener lugar debido al tratamiento con somatropina. En la mayoría de estos casos, los pacientes tienen factores de riesgo tales como obesidad (incluidos pacientes obesos con SPW) o antecedentes familiares de diabetes, tratamiento con esteroides o alteración previa de la intolerancia a la glucosa. Si GENOTROPIN se administra a pacientes con diabetes mellitus diagnosticada previamente, es necesario ajustar la posología del medicamento para la diabetes. El tratamiento con somatropina puede disminuir la sensibilidad a la insulina, particularmente a dosis más altas en los pacientes susceptibles. Como resultado, la intolerancia a la glucosa que no se diagnosticó previamente y la diabetes mellitus evidente se pueden manifestar durante el tratamiento con somatropina. Por lo tanto, se deben controlar los niveles de glucosa en forma periódica en todos los pacientes tratados con somatropina, en especial, en aquellos que presentan factores de riesgo de padecer diabetes mellitus, como la obesidad, el síndrome de Turner o los antecedentes familiares de diabetes mellitus.

Los pacientes que presentan diabetes mellitus tipo 1 o 2 preexistente o deficiencia de tolerancia a la glucosa deben controlarse con cuidado durante el tratamiento con somatropina. Las dosis de antihiper glucémicos (es decir, insulina o agentes orales) pueden requerir ajustes cuando se administra tratamiento con somatropina en estos pacientes.

- 4) El tratamiento inadecuado del hipotiroidismo puede impedir la respuesta óptima al tratamiento con GENOTROPIN. Por lo tanto, los pacientes con hipotiroidismo no tratado, deben someterse a pruebas periódicas de la función tiroidea y deben recibir tratamiento con la terapia de la hormona tiroidea cuando esté indicado.

Los pacientes con síndrome de Turner tienen un mayor riesgo inherente de presentar una enfermedad tiroidea autoinmune e hipotiroidismo primario. En pacientes con GHD, el hipotiroidismo central (secundario) puede hacerse evidente por primera vez o empeorar durante el tratamiento con somatropina. Por lo tanto, los pacientes tratados con somatropina deben someterse a pruebas periódicas del funcionamiento de la tiroides y la terapia de reemplazo con hormona tiroidea debe iniciarse o ajustarse en forma adecuada cuando así se indique. En los pacientes con terapia de reemplazo hormonal de hipopituitarismo (varias insuficiencias hormonales) estándar deben ser controlados cuidadosamente cuando se los trata con somatropina.

- 5) El tratamiento con GENOTROPIN puede generar filtración excesiva al aumentar el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. De modo que debe aplicarse precaución y seguimiento adecuados durante gran parte del período de tratamiento con GENOTROPIN hasta que se acumule experiencia con GENOTROPIN. La retención de líquidos durante la terapia de reemplazo de somatropina se puede presentar en adultos. Las manifestaciones clínicas de retención de líquido por lo general son transitorias y dependen de la dosis.
- 6) El efecto de recuperación de la hormona de crecimiento se evaluó en dos ensayos clínicos comparativos con placebo, con un total de 522 pacientes con enfermedad crítica aguda debido a complicaciones después de cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal y traumatismo accidental múltiple o con insuficiencia respiratoria aguda. El paciente que recibe hormona del crecimiento (posología de 5,3 o 8 mg/día) demostró una mayor tasa de mortalidad (41,9%) en comparación con la de los pacientes tratados con placebo (19,3%). No se estableció la seguridad del tratamiento continuo con hormona del crecimiento en pacientes que reciben una dosis de reemplazo para las indicaciones y usos aprobados que al mismo tiempo presentan estas enfermedades. Por lo tanto, se debe comparar el beneficio potencial de la continuación del tratamiento con la hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad crítica aguda frente a los riesgos potenciales.
- 7) Cuando se utiliza la terapia de reemplazo de hormona de crecimiento para pacientes con panhipopituitarismo, dichos pacientes que reciben la terapia de reemplazo hormonal estándar deben vigilarse estrechamente.
- 8) No se ha demostrado que la hormona de crecimiento aumente la incidencia de escoliosis. Pero la progresión de la escoliosis puede ocurrir en pacientes pediátricos que presentan un crecimiento rápido. Debido a que la hormona del crecimiento aumenta la tasa de crecimiento, los pacientes con antecedentes de escoliosis deben vigilarse para detectar la progresión de dicha afección durante el tratamiento con esta hormona. La anomalía esquelética como la escoliosis se pueden observar con frecuencia en pacientes con síndrome de Turner no tratado. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con SPW sin tratar. Los médicos también deben estar alerta a estas anomalías, que pueden manifestarse durante el tratamiento con somatropina.
- 9) Hipertensión intracraneal: Se han registrado hipertensión intracraneal con papiledema, cambios en la



visión, dolor de cabeza, náuseas y/o vómitos en un reducido número de pacientes tratados con productos de somatropina. Los síntomas generalmente se presentan dentro de las primeras 8 semanas de iniciación de la terapia con somatropina. En todos los casos informados, los signos y síntomas asociados a la hipertensión intracraneal se solucionaron rápidamente después de finalizar la terapia o de reducir la dosis de somatropina. Se debe llevar a cabo un examen de fondo de ojo de los pacientes para confirmar el edema de papila si se informa dolor de cabeza severo o recurrente, cambios visuales, náuseas y vómitos. Cuando el edema de papila se confirma mediante la prueba, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal y la terapia de la hormona del crecimiento debe interrumpirse, si es necesario. Hasta ahora no hay suficientes datos que especifiquen las instrucciones clínicas en pacientes cuya hipertensión intracraneal se normalizó. Si la terapia de la hormona del crecimiento en tales pacientes continúa, los pacientes deben vigilarse estrechamente para determinar la presencia de hipertensión intracraneal. Si se diagnostica hipertensión intracraneal provocada por la somatropina, se puede reiniciar este tratamiento con dosis más bajas una vez que hayan desaparecido los signos y síntomas asociados a dicha hipertensión. Los pacientes con síndrome de Turner y SPW corren un mayor riesgo de desarrollar hipertensión intracraneal.

- 10) Después de la administración de GENOTROPIN mediante una inyección intramuscular, se puede producir hipoglucemia.
- 11) La terapia con la hormona del crecimiento en pacientes pediátricos debe continuar hasta que finalice el crecimiento. Cuando la posología de la hormona de crecimiento supera la posología recomendada, puede presentarse acromegalia, hiperglucemia y diabetes. Por lo tanto se debe tener precaución para evitar el exceso de la dosis recomendada.
- 12) No se han realizado estudios a largo plazo con GENOTROPIN en adultos o pacientes con SPW.
- 13) No ha habido ningún informe de que GENOTROPIN afecte la capacidad de conducción y de operar máquinas.
- 14) Ya que GENOTROPIN induce resistencia a la insulina, lo que resulta en la insensibilidad de la glucosa en sangre y la producción de glucosa en orina, los análisis de glucosa en orina deben llevarse a cabo con regularidad.
- 15) Los niveles séricos de fósforo inorgánico, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea (PTH) y el IGF-I pueden aumentar durante el tratamiento con somatropina.
- 16) Antes de continuar el tratamiento en la posología recomendada, los pacientes adultos que recibieron terapia de reemplazo de la hormona del crecimiento en la infancia hasta alcanzar la estatura adulta final, debe volver a evaluarse después de la fusión y la conjugación del cartílago.
- 17) Antes de continuar con el tratamiento con somatropina en el nivel de dosis reducido necesario para los adultos con GHD, se debe volver a evaluar a los pacientes con un cierre de las epífisis que recibieron un tratamiento con somatropina en la niñez, conforme a los criterios proporcionados en la Sección Indicaciones y uso.
- 18) El tratamiento con GENOTROPIN debe estar controlado por médicos con experiencia en el diagnóstico y manejo terapéutico de pacientes con GHD.
- 19) Los pacientes con síndrome de Turner tienen un mayor riesgo de trastorno de la audición o del oído durante el tratamiento con GENOTROPIN. Por lo tanto, estos pacientes deben examinarse cuidadosamente para determinar la presencia de otitis media u otro trastorno del oído. El tratamiento con somatropina puede aumentar los casos de otitis media en pacientes con síndrome de Turner. Los pacientes con síndrome de Turner tienen riesgo de desarrollar trastornos cardíacos (por ejemplo, apoplejía, aneurisma de la aorta e hipertensión). Por lo tanto, estos pacientes deben someterse a un control de cerca para determinar la aparición de dichos síntomas.
- 20) Los pacientes con síndrome de Turner tienen un mayor riesgo en términos genéticos de desarrollar una enfermedad tiroidea autoinmune. Por lo tanto, estos pacientes deben someterse a pruebas de la función tiroidea con regularidad y también deben recibir el tratamiento que se indique.
- 21) Si se produce la fusión de la epífisis, el tratamiento con GENOTROPIN debe interrumpirse. La respuesta a la terapia con hormona de crecimiento puede disminuir con el paso del tiempo. Sin embargo, si la tasa de crecimiento no aumenta durante el primer año de tratamiento, entonces la estimación de cumplimiento, y otros factores de deterioro del crecimiento, tales como el hipotiroidismo, la desnutrición y el envejecimiento óseo, deben evaluarse a fondo.
- 22) Desplazamiento de la epífisis de la cabeza femoral en pacientes pediátricos: el desplazamiento de la epífisis de la cabeza femoral se puede presentar con más frecuencia en pacientes con trastornos endócrinos (incluida la GHD y el síndrome de Turner) o en pacientes que experimentan crecimiento rápido. Se debe evaluar rigurosamente a cualquier paciente pediátrico con un principio de cojera o con dolor en las caderas o rodillas durante la terapia con somatropina.
- 23) Se debe tener precaución porque casos raros de hipoglucemia pueden ocurrir durante la administración intermitente.
- 24) El tratamiento con GENOTROPIN se debe iniciar en pacientes con insuficiencia renal crónica después

de que se recupere el 50% de la función renal en estos pacientes. El trastorno del crecimiento debe confirmarse mediante el examen del crecimiento durante un periodo de 1 año antes del tratamiento con GENOTROPIN. Los tratamientos convencionales para la insuficiencia renal, tales como la acidosis, hiperparatiroidismo y el control de la nutrición se deben establecer en dichos pacientes y debe mantenerse el tratamiento convencional mencionado arriba para la insuficiencia renal durante el tratamiento con la hormona de crecimiento.

En caso de pacientes pediátricos con disfunción renal crónica, la terapia con la hormona de crecimiento se debe interrumpir en caso de cirugía de trasplante de riñón.

- 25) El aumento de transformación sérica de T4 a T3 se informó durante el tratamiento con somatropina. Como resultado, las concentraciones de T4 en suero disminuyeron mientras que las concentraciones séricas de T3 aumentaron. En general las concentraciones de hormonas tiroideas periféricas estuvieron dentro del rango normal de sujetos sanos. El efecto de la somatropina sobre la concentración de la hormona tiroidea es importante en términos clínicos en pacientes con hipotiroidismo subclínico que teóricamente tienen un mayor riesgo de hipotiroidismo. Mientras tanto el hipertiroidismo leve puede presentarse en pacientes que reciben terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, en tales casos, las funciones deben evaluarse después de ajustar la dosis durante el tratamiento con somatropina.
- 26) Los pacientes con SPW deben recibir terapia con GENOTROPIN en combinación con la dieta controlada en calorías todo el tiempo.
- 27) En niños de baja estatura nacidos PEG, se deben descartar otros motivos médicos o tratamientos que puedan explicar la alteración del crecimiento antes de comenzar el tratamiento.
- 28) En niños de baja estatura nacidos PEG, se recomienda medir en ayunas la insulina y la glucosa en sangre antes de iniciar el tratamiento y anualmente en adelante. En los pacientes con mayor riesgo de diabetes mellitus (p. ej. antecedentes familiares de diabetes, obesidad, resistencia severa a la insulina, acantosis nigricans), se debe efectuar la prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG). Si se presenta diabetes manifiesta, no se debe administrar la hormona del crecimiento. En los niños con PEG, se recomienda medir el nivel de IGF-I antes de comenzar el tratamiento y dos veces al año de ahí en adelante. Si en determinaciones repetidas, los niveles de IGF-I superan las +2 DE en comparación con las referencias de edad y estado de pubertad, se puede tomar en cuenta la proporción IGF-I/IGFBP-3 para considerar el ajuste de la dosis.
- 29) La experiencia en el comienzo del tratamiento en pacientes PEG en una edad cercana a la aparición de la pubertad es limitada. Por ende, no se recomienda comenzar el tratamiento cerca del comienzo de la pubertad. La experiencia en pacientes con síndrome de Silver-Russel es limitada.
- 30) Parte del aumento de la estatura logrado al tratar a niños de baja estatura nacidos PEG con hormona del crecimiento se puede perder si se suspende el tratamiento antes de alcanzar la estatura final.
- 31) Cuando se administra somatropina por vía subcutánea en el mismo lugar durante un período prolongado, puede producirse atrofia del tejido. Esto puede evitarse si se cambia el lugar de la inyección. Como cualquier otra proteína, se puede presentar una reacción alérgica localizada o sistémica. Se debe informar a los padres/pacientes sobre la posible aparición de tales reacciones y deben buscar atención médica si se presentan reacciones alérgicas.
- 32) La miositis es un evento adverso muy raro que puede estar relacionado con el preservante m-cresol. Si se presenta mialgia o dolor excesivo en el lugar donde se colocó la inyección, se debe contemplar la miositis y, si se confirma, se debe utilizar la presentación de somatropina sin m-cresol.

## 6. Interacciones

- 1) El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de somatropina. Los pacientes con deficiencia de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés) deben recibir una terapia de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento. Además, los pacientes tratados con glucocorticoides deben tener un control cuidadoso de su crecimiento para evaluar el impacto potencial del tratamiento con glucocorticoides en el crecimiento. La hormona de crecimiento disminuye la conversión de cortisona en cortisol y puede desenmascarar el hipoadrenalismo central no descubierto previamente o hacer que las dosis bajas de reemplazo de glucocorticoides sean ineficaces.
- 2) Se informa que el tratamiento de la hormona de crecimiento incrementa la depuración de antipirina mediado por el citocromo P450 en el cuerpo humano. De modo que se aconseja el control cuidadoso cuando la hormona del crecimiento se administra en combinación con otros medicamentos que se sabe que son metabolizados por las enzimas del hígado P450 (por ejemplo, corticosteroides, esteroides, anticonvulsivantes, ciclosporina). Sin embargo, no se llevaron a cabo estudios formales de interacciones medicamentosas.
- 3) Inhibición de 11 $\beta$ -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa Tipo 1 (11 $\beta$ HSD-1)  
El tratamiento con somatropina puede resultar en la inhibición de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ HSD-1) en el tejido adiposo/hepático y en la reducción de las

concentraciones séricas de cortisol. Como consecuencia, en pacientes tratados con somatropina, se puede desenmascarar el hipoadrenalismo central (secundario) no diagnosticado previamente y puede ser necesario el reemplazo con glucocorticoides.

Además, los pacientes tratados con terapia de reemplazo con glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir aumentos en las dosis de mantenimiento o de refuerzo después de iniciar el tratamiento con somatropina.

4) Estrógeno por vía oral

En mujeres que reciben reemplazo de estrógeno por vía oral, se puede requerir una dosis más alta de hormona de crecimiento para alcanzar el objetivo del tratamiento.

Si una mujer que toma somatropina comienza la terapia oral de estrógeno, la dosis de somatropina puede necesitar incrementarse para mantener los niveles séricos de factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) dentro del rango normal apropiado para su edad. A la inversa, si una mujer que toma somatropina interrumpe la terapia oral con estrógenos, la dosis de somatropina debe reducirse para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o los efectos secundarios.

5) Insulina y/o Agentes Hipoglicémicos Orales

En los pacientes con diabetes mellitus que requieren terapia con medicamento, puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o del agente por vía oral cuando se inicia el tratamiento con somatropina.

### 7. Uso durante el Embarazo y la Lactancia

1) Embarazo: Categoría B. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que no se ha establecido la seguridad de GENOTROPIN en mujeres embarazadas, el medicamento no debe administrarse a mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil en edad gestacional.

2) No ha habido estudios realizados con GENOTROPIN en madres en periodo de lactancia. Sin embargo, muchos otros medicamentos se excretan en la leche humana. Por lo tanto, este medicamento debe administrarse a madres lactantes sólo si el beneficio potencial para la madre lactante justifica el riesgo potencial. Si el medicamento debe administrarse a madres lactantes, la lactancia debe interrumpirse.

### 8. Uso geriátrico

No se ha establecido en estudios clínicos, la seguridad y efectividad de GENOTROPIN en pacientes mayores de 65 años. Los adultos mayores pueden ser más sensibles a la acción del GENOTROPIN y, por eso, son más propensos a presentar reacciones adversas. Para pacientes ancianos se debe considerar una pequeña dosis de inicio y el incremento de pequeñas dosis.

### 9. Sobredosis

La sobredosis en el corto plazo puede producir primero hipoglicemia y después hiperglicemia. Además, la sobredosis con somatropina tiene mayor probabilidad de causar retención de líquidos.

La sobredosis a largo plazo puede dar lugar a signos y síntomas de gigantismo y/o acromegalia.

### 10. Instrucciones de Uso

1) GENOTROPIN se puede administrar en el muslo, los brazos o abdomen para inyección subcutánea. El lugar de las inyecciones subcutáneas se debe rotar a diario para evitar la lipoatrofia.

2) Utilice GENOTROPIN tan pronto como sea posible después de la disolución.

3) La solución se prepara enroscando las secciones del aplicador precargado GoQuick de modo que el solvente se mezcle con el polvo en el cartucho de dos cámaras. Disuelva suavemente el polvo con movimientos giratorios lentos. No agite vigorosamente, esto puede causar la desnaturalización del principio activo.

4) La solución reconstituida es casi incolora o levemente opalescente. La solución reconstituida para inyección se debe inspeccionar antes de su uso y si la solución está turbia, no se debe inyectar el contenido.

5) Los pacientes tratados con GENOTROPIN (y/o sus padres) deben informarse acerca de los beneficios y riesgos potenciales asociados con el tratamiento con GENOTROPIN. Esta información está pensada para educar mejor a los pacientes (y cuidadores); no es una publicación de todos los efectos adversos o previstos posibles.

6) Los pacientes y cuidadores que administrarán GENOTROPIN deben recibir la capacitación e instrucción sobre el uso adecuado de GENOTROPIN por parte de un médico o por un profesional de la salud debidamente calificado.

7) Al utilizar un dispositivo de inyección, la aguja de inyección se debe enroscar antes de la reconstitución.

Cualquier producto residual o que no se administre, se debe desechar de acuerdo con las normas locales. Se recomienda encarecidamente el uso de un envase resistente para descartar las jeringas y

agujas. Los pacientes y/o los padres deben estar bien informados sobre la importancia de la eliminación correcta y advertirlos contra cualquier reutilización de las agujas. El aplicador precargado GoQuick vacío nunca debe recargarse y debe desecharse adecuadamente.

## 11. Otros

- 1) Se informaron casos de leucemia en pacientes con nanosomía pituitaria a los que se les administró la hormona del crecimiento.
- 2) Se ha informado que el tratamiento con GENOTROPIN puede aumentar el riesgo de cáncer de mama.
- 3) Se ha informado la reaparición de tumores cerebrales en pacientes a los que se les administró hormona del crecimiento.

## 12. DATOS FARMACÉUTICOS

### 12.1 Lista de Excipientes

Cada cartucho con cámara de GENOTROPIN 16 UI (5,3 mg) y 36 UI (12 mg) Polvo Liofilizado para Solución Inyectable contiene:

Compartimento I (Polvo):

Glicina, Manitol, Fosfato disódico anhidro, Fosfato de sodio dihidrógeno anhidro.

Compartimento II (Solvente):

m-Cresol, Manitol, Agua para inyección

### 12.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no puede ser mezclado con otros medicamentos.

### 12.3 Tiempo de vida útil

No administrar una vez superada la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

### 12.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

- 1) Antes de la preparación: Almacenar entre 2 °C y 8 °C en el envase hermético. Protéjalo de la luz. No congele.
- 2) Después de la preparación: Protéjalo de la luz. Almacenar el medicamento bajo refrigeración entre 2 °C y 8 °C. El medicamento debe usarse dentro de los 28 días. No congele.

### 12.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. Una vez que los dispositivos precargados GoQuick estén vacíos, no deben recargarse y han de ser desechados adecuadamente.

## 13. INSTRUCCIONES DE USO GENOTROPIN® 16 UI (5.3 mg) Aplicador Pre-cargado GOQUICK

### Información Importante

Por favor lea completamente estas instrucciones antes de administrar GoQuick.

Si tiene consultas sobre su dosis o su tratamiento con GENOTROPIN, contacte a su médico o enfermera.

### Acercas del Aplicador Pre-cargado “GoQuick”

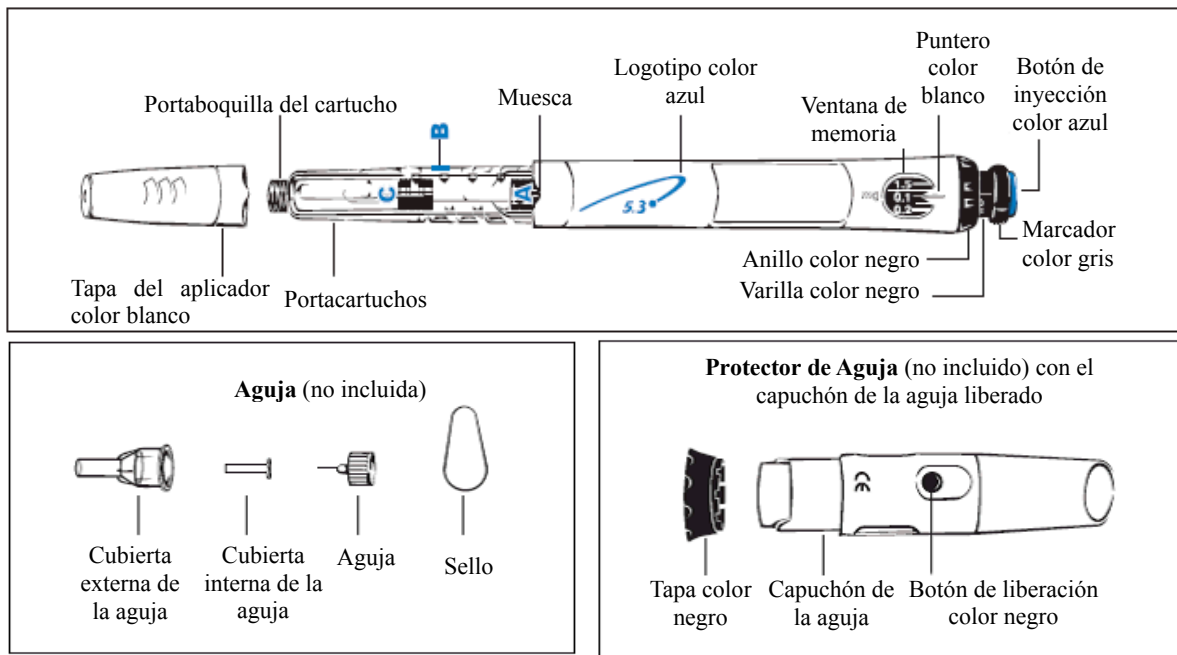
El aplicador pre-cargado “GoQuick” es un dispositivo para inyección precargada, multidosis y desechable que contiene 5,3 mg de somatropina. El contenido de GENOTROPIN debe mezclarse sólo una vez, cuando empieza a usarse un aplicador. Se puede usar el mismo aplicador hasta 28 días después de mezclar el contenido. Nunca tendrá que cambiar cartuchos. Cuando el aplicador esté vacío, simplemente empiece a usar uno nuevo.

El aplicador tiene memoria de la dosis. En un aplicador nuevo, la dosis se ajusta una sola vez. Posteriormente, el aplicador pre-cargado entregará la misma dosis en cada inyección. El aplicador puede usarse con o sin el protector de aguja optativo.

### Antes de usar el aplicador pre-cargado “GoQuick”

- Solicite a su médico o al personal de enfermería que le enseñen a usarla.
- Conozca su dosis. Conozca las partes del aplicador.
- Compruebe que tiene el aplicador con el botón de inyección color azul.

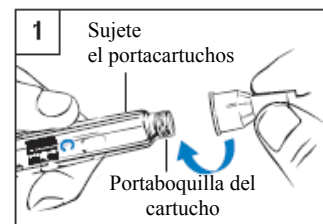
- Lávese las manos.



### Preparación y uso de un aplicador “GoQuick” nuevo

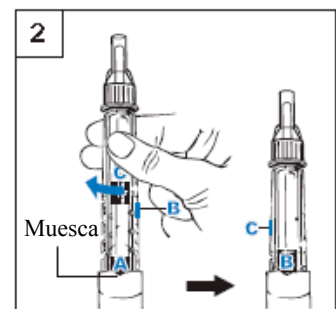
#### Paso 1. Conecte la Aguja

- Extraiga del aplicador la tapa de color blanco.
- Quítele el seguro a una nueva aguja.
- Sostenga firmemente el portacartuchos (Figura 1).
- Empuje la aguja hacia el portaboquilla del cartucho.
- Enrosque suavemente la aguja en el aplicador. No ajuste excesivamente.
- Deje puestas las dos tapas de la aguja.



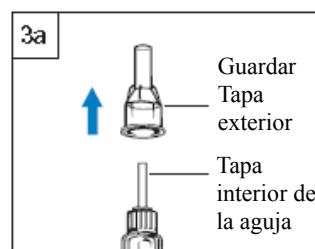
#### Paso 2. Mezcle el GENOTROPIN

- Sostenga el aplicador con el extremo de la aguja apuntando hacia arriba y la letra **A** hacia usted. (Figura 2).
- Con firmeza**, gire el portacartuchos hacia el aplicador hasta que la letra **B** haga clic en la muesca.
  - Inclíne suavemente el aplicador de lado a lado. No agite el aplicador. Si la agita, puede dañar la hormona del crecimiento.
- Revise que el líquido del cartucho sea transparente. Todo el polvo debe estar disuelto.
  - De no ser así, continúe inclinando suavemente el aplicador de lado a lado unas pocas veces más.
- Revise nuevamente el líquido. Asegúrese de que es transparente.
  - Si el líquido es transparente, vaya al Paso 3.
  - Si el líquido aún es turbio o si detecta algo de polvo, utilice un aplicador nuevo.

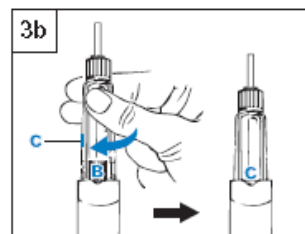


**Paso 3. Elimine el Aire**

- a. Quite la tapa exterior de la aguja. Guárdela para volver a tapar la aguja. (Figura 3a)
- b. Deje puesta la tapa interior de la aguja.

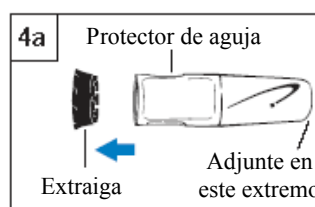


- c. Sostenga el aplicador con la aguja apuntando hacia arriba (Figura 3b)
- d. Golpee suavemente el portacartucho para ayudar a que cualquier aire atrapado se mueva hacia la parte superior.
- e. **Con firmeza**, gire el portacartuchos hacia el aplicador hasta que la letra C haga clic en la muesca.
  - Puede aparecer algo de líquido alrededor de la cubierta interna de la aguja.

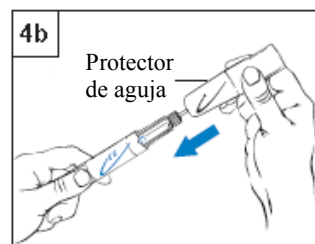


**Paso 4. Coloque el Protector de Aguja (Opcional)**

- a. Retire la tapa color negro del protector de aguja. (Figura 4a)
  - Si el capuchón de la aguja se sale, vuelva a ponerlo en el protector de aguja y empuje hasta que haga clic.

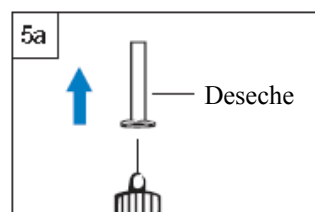


- b. Sostenga el aplicador en una mano por debajo del logotipo color azul. Con la otra mano, sostenga el protector de aguja por debajo del capuchón de la aguja. (Figura 4b)
- c. Alinee el logotipo color negro del protector de aguja con el logotipo color azul del aplicador. Empuje cuidadosamente el protector de aguja hacia el aplicador hasta que se encaje en su lugar.

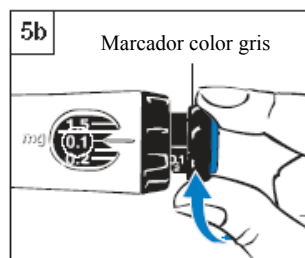


**Paso 5. Cargue el aplicador**

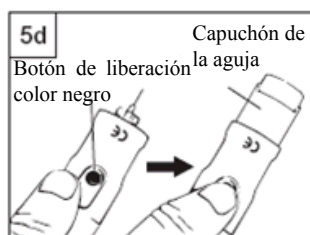
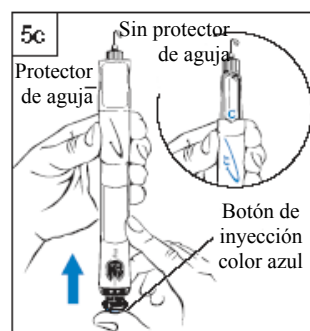
- a. Retire la cubierta interna de la aguja. Deséchela. (Figura 5a)



- b. Revise en la ventana de memoria que el ajuste sea de 0,1 mg.
- c. Gire el marcador color gris en dirección de las flechas hasta que deje de hacer clic (Figura 5b).

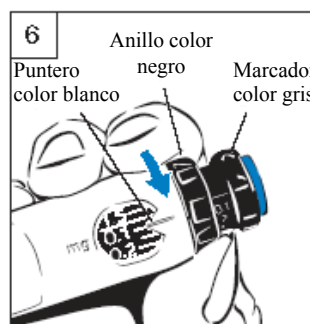


- d. Sostenga el aplicador con la aguja apuntando hacia arriba (Figura 5c con y sin protector de aguja).
- e. Presione el botón de inyección color azul hasta que aparezca el líquido.
- f. Si el líquido no aparece en el Paso “e”, repita los Pasos “b” a “e” en esta sección un máximo de dos veces.
- g. Si el líquido aún no aparece, no utilice el aplicador.
  - Para obtener más información, consulte la Sección de Preguntas y Respuestas a continuación.
- h. Si utiliza el protector de aguja, presione el botón color negro para liberar el capuchón de la aguja (Figura 5d).



### Paso 6. Ajuste la Dosis

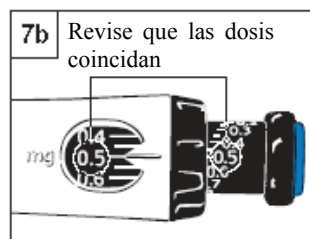
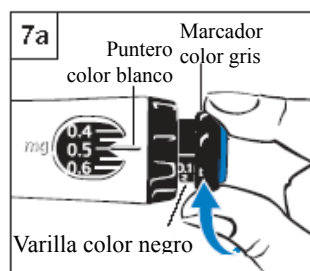
- Utilice el anillo color negro para ajustar la dosis. Tenga cuidado de no girar el marcador color gris mientras ajusta la dosis.
- a. Sostenga el anillo color negro como se muestra en la Figura 6.
  - b. Gire el anillo color negro hasta que su dosis se alinee con el puntero color blanco. Su médico o el personal de enfermería le ha indicado su dosis.
  - c. Si gira su dosis más allá del puntero color blanco, gire en reversa el anillo color negro para ajustar la dosis correcta.
  - d. Una vez que haya ajustado su dosis, no la cambie, a menos que su médico o el personal de enfermería se lo indique.



Nota: Si no puede girar el anillo color negro, presione el botón de inyección color azul hasta que deje de hacer clic. Luego continúe con el ajuste de su dosis con el anillo color negro (para más información, consulte también la sección de Preguntas y Respuestas a continuación).

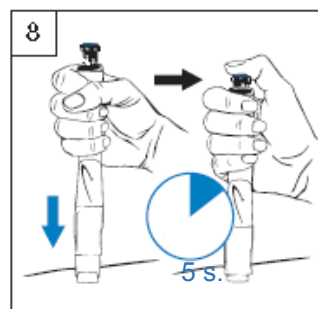
### Paso 7. Prepare una Dosis

- a. Gire el marcador color gris en dirección de las flechas hasta que deje de hacer clic (Figura 7a).
- b. La dosis en la varilla color negro se debe alinear con el puntero color blanco.
- c. Revise que la dosis que preparó en la varilla color negro sea la misma dosis que ajustó en la ventana de memoria. En la Figura 7b se muestra un ejemplo.
- d. Si las dosis no coinciden, asegúrese de que haya girado el marcador color gris en dirección de la flecha hasta que ya no haga clic.



### Paso 8. Administre la Inyección

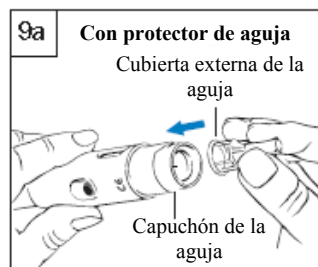
- Prepare un lugar de inyección tal y como le ha indicado su médico o el personal de enfermería.
- Sostenga el aplicador sobre el lugar de inyección.
- Empuje el aplicador hacia abajo para insertar la aguja en la piel.
- Con su pulgar, presione el botón de inyección color azul hasta que deje de hacer clic. (Figura 8)
  - Cuenta 5 segundos antes de extraer la aguja de la piel. Mientras cuenta, mantenga una leve presión en el botón con su pulgar.
- Extraiga el aplicador directamente de la piel sin inclinarla.



### Paso 9. Retire la aguja; Tape el aplicador y guárdela

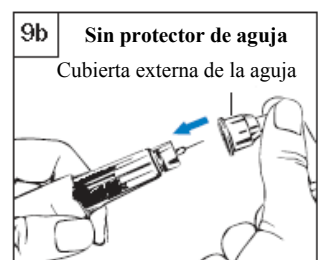
#### Paso 9a: Con Protector de Aguja

- Coloque la cubierta externa de la aguja en el extremo del capuchón de la aguja (Figura 9a).
- Utilice la cubierta de la aguja para empujar el capuchón de la aguja hacia adentro hasta que se fije en su lugar.
- Utilice la cubierta de la aguja para desenroscar la aguja y colóquela en un envase apropiado para agujas utilizadas.
- Deje el protector de aguja puesto en el aplicador.
- Coloque la tapa color negro en el protector de aguja. Almacene su aplicador en el refrigerador.



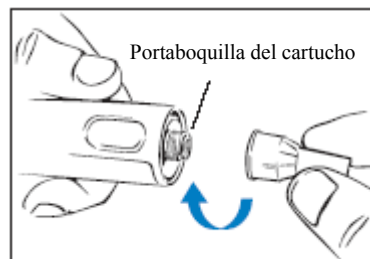
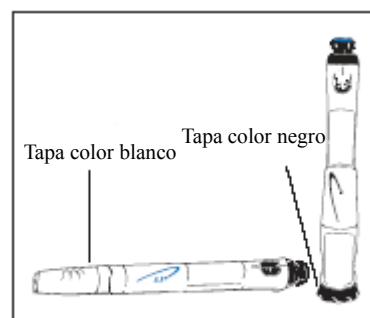
#### Paso 9b: Sin Protector de Aguja

- No toque la aguja.
- Cubra cuidadosamente la aguja con la cubierta externa de la aguja. (Figura 9b)
- Utilice la cubierta de la aguja para desenroscar la aguja y colóquela en un envase apropiado para agujas utilizadas.
- Coloque la tapa color blanco en el aplicador. Almacene el aplicador en el refrigerador.



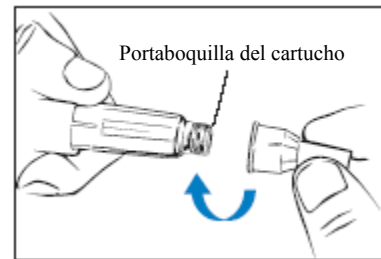
### Uso regular del Aplicador Pre-cargado “GoQuick”

- Extraiga la tapa color negro del protector de aguja o la tapa color blanco del aplicador.
- Adjunte una nueva aguja.
  - Si usa el protector de aguja:
    - Si se libera el capuchón de la aguja, presione para volverlo a su lugar.
    - Adjunte una nueva aguja al portaboquilla del cartucho.

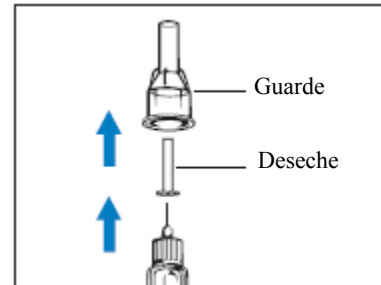




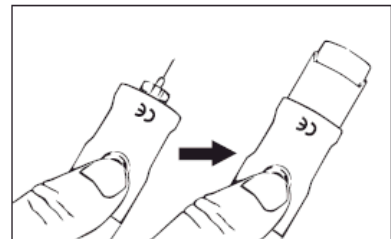
- Sin el protector de aguja:
  - Adjunte una nueva aguja al portaboquilla del cartucho.



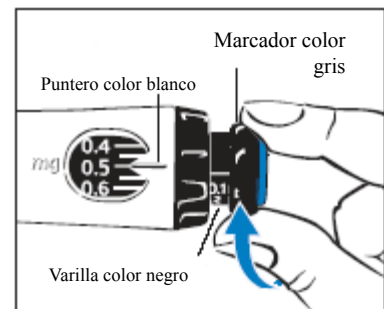
3. Extraiga ambas cubiertas de aguja. Guarde la cubierta externa de la aguja para remover la aguja.



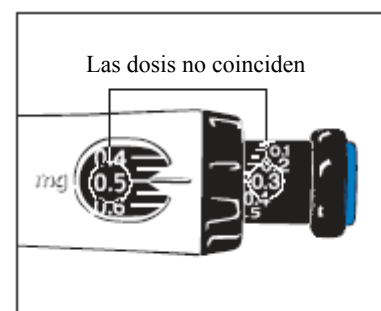
4. Si utiliza el protector de aguja, presione el botón de liberación color negro para extender el capuchón de la aguja.



5. Para preparar la dosis, gire el marcador color gris hasta que deje de hacer clic.



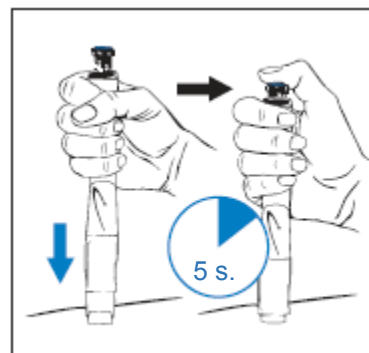
6. Revise que la dosis que preparó sea la misma dosis que ajustó en la ventana de memoria.
  - Si la dosis que preparó es menor, el aplicador no contendrá la dosis completa de GENOTROPIN.
  - Cuando no quede una dosis completa en el aplicador, siga las instrucciones de su médico o del personal de enfermería.



7. Prepare un lugar de inyección tal y como le ha indicado su médico o el personal de enfermería.

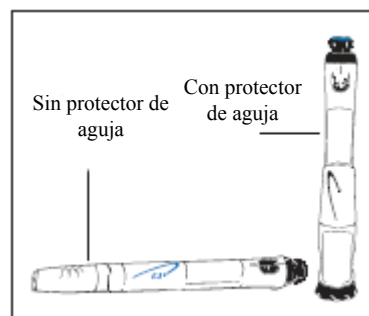
8. Administre la inyección.

- Empuje el aplicador hacia abajo para insertar la aguja en la piel.
- Presione el botón de inyección color azul hasta que deje de hacer clic.
- Cuente 5 segundos antes de extraer la aguja de la piel. Mientras cuenta, mantenga una leve presión en el botón con su pulgar.
- Extraiga el aplicador directamente de la piel.



9. Extraiga la aguja.

- Con el protector de aguja:
  - Utilice la cubierta externa de la aguja para empujar el capuchón de la aguja hacia adentro hasta que se fije en su lugar.
- Sin el protector de aguja:
  - Cubra cuidadosamente la aguja con la cubierta externa de la aguja.
- Utilice la cubierta externa de la aguja para desenroscar la aguja. Deseche la aguja en un envase apropiado para agujas utilizadas.



10. Tape su protector de aguja o el aplicador y almacénelo en el refrigerador.

## INFORMACIÓN ADICIONAL

### Almacenamiento

- Consulte las condiciones de almacenamiento del aplicador GoQuick en la información para el paciente.
- Luego de 28 días, deseche (o descarte) el aplicador, incluso si tiene medicamento.
- No congele ni exponga GoQuick a congelación.
- No utilice su GoQuick después de su fecha de vencimiento.
- Siga las leyes locales de salud y seguridad para desechar (o descartar) el aplicador. Si no está seguro de cómo proceder, consulte a su médico o al personal de enfermería.

### Manipulación

- No mezcle el polvo y el líquido de GoQuick, a menos que haya una aguja en el aplicador.
- No almacene su GoQuick con la aguja puesta. Se puede filtrar GENOTROPIN desde el aplicador y se pueden formar burbujas de aire en el cartucho. Siempre extraiga la aguja y adjunte la tapa del aplicador o la tapa del protector de aguja antes de su almacenamiento.
- Tenga cuidado de no derramar su aplicador GoQuick.
- Si se produce un derrame en el aplicador, debe realizar otra carga según se describe en el Paso 5 (Preparación y Uso de un aplicador “GoQuick” nuevo). Pero, si alguna parte de su GoQuick parece haberse roto o dañado, no use el aplicador. Pida otra aplicador a su médico o al personal de enfermería.
- Limpie el aplicador y el protector de aguja con un paño húmedo. No coloque el aplicador en agua.

### Agujas

- Siempre utilice una nueva aguja para cada inyección.
- Coloque todas las agujas utilizadas en un envase “para objetos punzocortantes” apropiado. Siga las leyes locales de salud y seguridad para desechar su aplicador. Si no está seguro de cómo proceder, consulte a su médico o al personal de enfermería.
- No comparta su aplicador ni las agujas.

### Generalidades

- Los números y líneas en el portacartuchos le ayudaran a calcular cuánto GENOTROPIN queda en el aplicador.
- Si en el Paso 6 de uso regular el aplicador no contiene la dosis completa de GENOTROPIN, la escala en la varilla color negro indicará la cantidad de medicamento restante en el aplicador.
- Los pacientes ciegos o que tienen algún grado de pérdida de la visión deben utilizar GoQuick solamente con la ayuda de alguien capacitado para utilizarla.

- Siga las instrucciones de su médico o del personal de enfermería sobre cómo limpiar sus manos y su piel cuando prepare y administre la inyección.
- No descarte su protector de aguja; para extraerlo del aplicador, solamente debe girarlo hacia afuera. Guárdelo para utilizarlo con cada aplicador nuevo.
- Si tiene preguntas acerca de cómo utilizar GoQuick, consulte a su médico o al personal de enfermería.

## PREGUNTAS Y RESPUESTAS

### Pregunta

¿Qué debería hacer si veo más de una pequeña gota de líquido en la aguja después de administrar mi inyección?

¿Existe un problema si veo burbujas de aire en el cartucho?

¿Qué debería hacer si veo que se está filtrando GENOTROPIN del aplicador?

¿Qué debería hacer si el aplicador que estoy utilizando no se colocó en refrigeración durante la noche?

¿Qué debería hacer si no puedo girar el anillo color negro?

¿Qué pasa si mi doctor cambia mi dosis cuando ya he comenzado con un aplicador?

¿Qué pasa si inyecto la dosis equivocada?

¿Qué pasa si mi aplicador no carga (es decir, si el líquido no aparece en el Paso 5g)?

¿Qué dosis puede entregar mi aplicador?

### Respuesta

Para su próxima inyección, espere 5 segundos completos antes de retirar la aguja de la piel. Si aún ve algo de líquido después de retirar la aguja, manténgala dentro por más tiempo la próxima vez.

No, puede haber pequeñas cantidades de aire en el cartucho durante un uso normal.

Asegúrese de haber fijado la aguja de manera correcta.

Descarte el aplicador y utilice un nuevo GoQuick.

Probablemente haya girado accidentalmente el marcador color gris. Si ha girado el marcador color gris, el aplicador evitará que usted pueda girar el anillo color negro, de modo que su dosis no cambie durante su inyección.

Para liberar el anillo color negro, presione el botón de inyección color azul hasta que deje de hacer clic. Tenga en cuenta que saldrá líquido de la aguja. Luego continúe ajustando su dosis utilizando el anillo color negro.

Prepare la nueva dosis girando el anillo color negro.

Contacte inmediatamente a su médico o al personal de enfermería y siga sus instrucciones.

Contacte a su médico o al personal de enfermería y siga sus instrucciones.

El aplicador puede entregar dosis de 0,10 mg a 1,5 mg de GENOTROPIN. Cada clic del anillo color negro cambia la dosis en 0,05 mg.

**Fabricado por:** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG – ALEMANIA

**Acondicionado por:** Pfizer Manufacturing Belgium NV – BÉLGICA para Pfizer Manufacturing Belgium NV - BÉLGICA

Teléfono: +511-615-2100 (Perú); +591-2-211220 (Bolivia)

LLD\_Per\_Korea\_14Dic2018\_v1