1. NOME DO MEDICAMENTO

Genotropin 5,0 mg/1 ml pó e solvente para solução injetável
Genotropin 5,3 mg/1 ml pó e solvente para solução injetável
Genotropin 12 mg/1 ml pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Genotropin 5,0 mg pó e solvente para solução injetável, com conservante.
Um cartucho contém 5,0 mg de somatropina*. Após reconstituição, a concentração de somatropina é de 5,0 mg/ml.
Genotropin 5,3 mg pó e solvente para solução injetável, com conservante.
Um cartucho contém 5,3 mg de somatropina*. Após reconstituição, a concentração de somatropina é de 5,3 mg/ml.
Genotropin 12 mg pó e solvente para solução injetável, com conservante.
Um cartucho contém 12 mg de somatropina*. Após reconstituição, a concentração de somatropina é de 12 mg/ml.

* Produzida nas células da Escherichia coli por tecnologia de ADN recombinante

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável. O cartucho bicompartimentado contém um pó branco no compartimento frontal e uma solução límpida no compartimento posterior.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Crianças
Perturbações do crescimento devidas a secreção insuficiente de hormona de crescimento (défice em hormona de crescimento) e perturbações do crescimento associadas à síndrome de Turner ou à insuficiência renal crónica.

Perturbações do crescimento [altura atual < -2,5 Desvio Padrão (DP) e altura ajustada em relação à dos pais < -1 DP] em crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional com um peso e/ou comprimento à nascença inferior a -2 DP, que não atingiram o crescimento esperado [DP da velocidade de crescimento < 0 durante o último ano] até aos 4 anos ou mais de idade.

Na síndrome de Prader-Willi, para estimular o crescimento e a morfologia corporal. O diagnóstico da síndrome de Prader-Willi deve ser confirmado por um teste genético apropriado.

Adultos
Na terapêutica de substituição em adultos com pronunciada deficiência em hormona de crescimento.

Início na idade adulta: Os doentes que apresentam deficiência grave em hormona de crescimento associada a múltiplas deficiências hormonais como resultado de uma patologia hipotalâmica ou hipofisária conhecida e que tenham, pelo menos, uma deficiência conhecida numa hormona da hipófise, que não a prolactina. Estes doentes devem realizar um teste dinâmico adequado de modo a diagnosticar ou excluir a deficiência em hormona de crescimento.

Início na infância: Doentes que apresentaram uma deficiência em hormona de crescimento durante a infância, resultante de causas congénitas, genéticas, adquiridas ou idiopáticas. Os doentes em que o défice em hormona de crescimento foi identificado na infância, devem ser reavaliados para a capacidade secretória de hormona de crescimento, após a conclusão do crescimento longitudinal. Em doentes com uma elevada probabilidade de deficiência de hormona de crescimento persistente, ou seja, com causa congénita ou deficiência em hormona do crescimento secundária a uma doença hipofisária/hipotalâmica ou lesão, um tratamento com hormona do crescimento fator-I de crescimento tipo insulina (IGF-I) < -2 DP, durante pelo menos 4 semanas, deverá ser considerada evidência suficiente de uma deficiência profunda em hormona de crescimento.

Todos os outros doentes necessitarão de realizar um teste IGF-I e um teste de estimulação da hormona de crescimento.

4.2 Posologia e modo de administração

A dosagem e a administração devem ser individualizadas.

A injeção deve ser administrada por via subcutânea e variar o local de injeção, para evitar a lipoatrofia.

Perturbações do crescimento devidas a secreção insuficiente da hormona do crescimento em crianças: De maneira geral, recomenda-se uma dose de 0,025 – 0,035 mg/kg de peso corporal por dia ou uma dose de 0,7 – 1,0 mg/m^2 de área de superfície corporal por dia. Já têm sido administradas doses mais elevadas.

Nos casos em que os doentes que apresentaram uma deficiência em hormona de crescimento durante a infância continuam com esta deficiência até à adolescência, o tratamento deve ser continuado até ter ocorrido desenvolvimento somático completo, (por ex. composição corporal, massa óssea). Para efeitos de monitorização, a obtenção do pico normal de massa óssea definido como pontuação T> -1 (isto é, normalização à média do pico da massa óssea de um adulto avaliado por absorciometria de raio-X de dupla energia, tendo em consideração o sexo e a etnia) é um dos objetivos terapêuticos durante o período de transição. Para informação sobre posologia nos adultos ver secção abaixo.

Síndrome de Prader-Willi, para melhoria do crescimento e da composição corporal em crianças: Recomenda-se, em geral, uma dose de 0,035 mg/kg de peso corporal por dia ou 1,0 mg/m^2 de área de superfície corporal por dia. Não se deve exceder uma dose diária de 2,7 mg. Não se deve iniciar o tratamento em crianças com uma velocidade de crescimento inferior a 1 cm por ano e próximo do encerramento epifisário.

Perturbações do crescimento devidas à síndrome de Turner: Recomenda-se uma dose de 0,045 - 0,050 mg/kg de peso corporal por dia ou uma dose de 1,4 mg/m^2 de área de superfície corporal por dia.

Perturbações do crescimento na insuficiência renal crónica: Recomenda-se uma dose de 0,045 – 0,050 mg/kg de peso corporal por dia (1,4 mg/m^2 de área de superfície corporal, por dia). Podem ser necessárias doses mais altas se a velocidade de crescimento for muito lenta. Pode ser necessária uma correção de dose após seis meses de tratamento.

Perturbações do crescimento em crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional: Recomenda-se usualmente uma dose de 0,035 mg/kg de peso corporal por dia (1 mg/m^2 de área de superfície corporal por dia) até ser atingida a altura final (ver secção 5.1). O tratamento deve ser suspenso após o primeiro ano de tratamento, se o DP da velocidade de crescimento for inferior a +1. O tratamento deve ser suspenso se a velocidade de crescimento for < 2 cm/ano e, no caso de ser necessária a confirmação, a idade óssea for > 14 anos (raparigas) ou > 16 anos (rapazes), correspondendo ao encerramento epifisário.

Doses recomendadas para doentes pediátricos		
Indicação	mg/kg de peso corporal dose por dia	mg/m^2 de área de superfície corporal dose por dia
Insuficiência em hormona de crescimento em crianças	0,025 - 0,035	0,7- 1,0
Síndrome de Prader-Willi em crianças	0,035	1,0
Síndrome de Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insuficiência renal crónica	0,045 - 0,050	1,4
Crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional	0,035	1,0

Deficiência em hormona do crescimento nos adultos: Em doentes que continuam a terapêutica com hormona do crescimento após deficiência em hormona de crescimento na infância, a dose recomendada para reiniciar a terapêutica é 0,2-0,5 mg por dia. A dose deve ser gradualmente aumentada ou diminuída de acordo com as necessidades individuais do doente, determinada pela concentração de IGF-I.

A terapêutica em doentes com deficiência em hormona de crescimento com início na idade adulta deve iniciar-se com uma dose baixa, 0,15-0,3 mg por dia. A dose deve ser aumentada gradualmente, de acordo com as necessidades do doente, determinadas através da concentração de IGF-I.

Em ambas as situações, o objetivo do tratamento deve ser atingir concentrações do IGF-I no intervalo de 2 DP da média corrigida para a idade. Deve-se administrar hormona de crescimento aos doentes com concentrações normais de IGF-I no início do tratamento, até que se atinja um nível de IGF-I superior ao normal, mas que não exceda 2 DP. A resposta clínica e os efeitos indesejáveis podem também ser usados como orientação para titulação da dose. Sabe-se que existem doentes com deficiência em hormona do crescimento que, apesar da boa resposta clínica, não normalizam os níveis de IGF-I, não necessitando, deste modo, de um escalonamento da dose. A dose de manutenção raramente excede 1,0 mg por dia. As mulheres

podem necessitar de doses mais elevadas do que os homens, apresentando os homens uma sensibilidade aumentada ao IGF-I ao longo do tempo. Isto significa que existe o risco das mulheres receberem doses sub-terapêuticas, especialmente as que fazem terapêutica oral de substituição com estrogénios, enquanto que os homens correm o risco de receberem doses mais elevadas. Deste modo, deve-se controlar a dose adequada de hormona de crescimento todos os seis meses. Uma vez que a produção fisiológica normal de hormona de crescimento diminui com a idade, as doses necessárias são reduzidas. Em doentes com idade superior a 60 anos, a terapêutica deve iniciar-se com a dose de 0,1-0,2 mg por dia, e deve ser aumentada gradualmente de acordo com as necessidades individuais do doente. Deve ser usada a dose mínima eficaz. A dose de manutenção nestes doentes raramente excede 0,5 mg por dia.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A somatropina não pode ser utilizada quando existe alguma evidência de atividade tumoral. Os tumores intracranianos têm de estar inativos e a terapêutica antitumoral tem de estar concluída antes do início da terapêutica com a hormona de crescimento. O tratamento deve ser descontinuado no caso de evidência de crescimento tumoral.

Genotropin não deve ser usado para promover o crescimento em crianças com epífises fechadas.

Os doentes em estado crítico agudo, sofrendo de complicações consequentes a cirurgia de coração aberto, cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo, deficiência respiratória aguda ou outras situações semelhantes, não devem ser tratados com Genotropin (no que respeita a doentes submetidos a terapêutica de substituição, ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O diagnóstico e a terapêutica com Genotropin devem ser iniciados e monitorizados por médicos com qualificação apropriada e com experiência no diagnóstico e tratamento de doentes na indicação terapêutica em causa.

A miosite é um efeito adverso muito raro, que pode estar relacionado com o conservante metacresol. Situações de mialgia, ou dor desproporcionada no local da injeção, podem estar relacionadas com miosite, e se tal se confirmar, deverá ser utilizada uma apresentação de Genotropin sem metacresol.

A dose diária máxima recomendada não deve ser excedida (ver secção 4.2).

<u>Sensibilidade à insulina</u>
A somatropina pode reduzir a sensibilidade à insulina. Em doentes com diabetes mellitus, pode ser necessário um reajuste da dose de insulina após a instituição da terapia. Durante a terapêutica com somatropina, os doentes com diabetes, intolerância à glucose ou com outros fatores de risco para a diabetes devem ser cuidadosamente monitorizados.

<u>Função tiroideia</u>
A hormona de crescimento aumenta a conversão extratirodeia de T4 em T3, o que pode originar uma redução da concentração sérica de T4 e um aumento da concentração sérica de T3.

Enquanto que os níveis periféricos da hormona tiroideia permaneceram nos limites de referência na maioria dos indivíduos saudáveis, em doentes com hipotiroidismo subclínico poderão, teoricamente, desenvolver hipotiroidismo. Consequentemente, a monitorização da função tiroideia deve ser realizada em todos os doentes. Em doentes com hipopituitarismo a utilizar a terapêutica de substituição padrão, o potencial efeito da hormona de crescimento na função tiroideia deve ser monitorizado cuidadosamente.

Hipoadrenalismo
A introdução do tratamento com somatropina pode resultar na inibição da 11βHSD-1 e na redução das concentrações séricas de cortisol. Em doentes tratados com somatropina, o hipoadrenalismo central (secundário) previamente não diagnosticado pode ser desmascarado e pode ser necessária terapêutica de substituição com glucocorticoides. Adicionalmente, doentes tratados com terapêutica de substituição com glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado podem necessitar de um aumento das suas doses de manutenção ou de carga, após o início do tratamento com somatropina (ver secção 4.5).

Utilização com terapêutica oral com estrogénios
Se uma mulher a tomar somatropina começar terapêutica oral com estrogénios, a dose de somatropina pode precisar de ser aumentada para manter os níveis séricos de IGF-1 dentro do intervalo normal adequado à idade. Por outro lado, se uma mulher a tomar somatropina interromper a terapêutica oral com estrogénios, a dose de somatropina pode precisar de ser reduzida para evitar um excesso de hormona do crescimento e/ou efeitos adversos (ver secção 4.5).

Em caso de deficiência em hormona de crescimento secundária a uma terapêutica antitumoral, recomenda-se vigilância a sinais de recidiva da neoplasia. Foi notificado um aumento do risco de uma segunda neoplasia, em sobreviventes de cancro na infância, tratados com somatropina após uma primeira neoplasia.
Os tumores intracranianos, em particular os meningiomas, foram as segundas neoplasias mais frequentes, em doentes tratados com radiação na região da cabeça para a primeira neoplasia.

Em doentes com perturbações endócrinas, incluindo a deficiência em hormona do crescimento, pode ocorrer mais frequentemente sub-luxação epifisária da anca do que na população em geral. Crianças que coxeiam durante o tratamento com a somatropina devem ser examinadas clinicamente.

Hipertensão intracraniana benigna
No caso de cefaleias intensas ou recorrentes, problemas visuais, náuseas e/ou vómitos, recomenda-se uma fundoscopia para deteção de papiloedema. Caso se confirme o papiloedema, o diagnóstico de hipertensão intracraniana benigna deve ser considerado e, se apropriado, o tratamento com a hormona do crescimento deve ser interrompido. Atualmente as evidências são insuficientes para aconselhar especificamente a continuação do tratamento com hormona de crescimento em doentes com hipertensão intracraniana resolvida. Se o tratamento com a hormona do crescimento for restabelecido, é necessária uma monitorização cuidadosa dos sintomas de hipertensão intracraniana.

Leucemia
Foram notificados casos de leucemia num pequeno número de doentes com deficiência de hormona de crescimento, alguns dos quais tratados com somatropina. No entanto, não existe evidência de um aumento de incidência de leucemia, em doentes sem fatores de predisposição que fizeram hormona de crescimento.

Anticorpos
Como em todos os medicamentos que contêm somatropina, uma pequena percentagem de doentes pode desenvolver anticorpos contra Genotropin. Em aproximadamente 1% dos doentes, a administração de Genotropin deu origem à formação de anticorpos. A capacidade de ligação desses anticorpos é reduzida e não tem efeito na taxa de crescimento. Devem ser efetuados testes aos anticorpos de somatropina em todos os doentes para os quais não existe outra explicação para o facto de não se ter obtido resposta à terapêutica.

Doentes idosos
A experiência em doentes com mais de 80 anos é limitada. Os doentes idosos podem ser mais sensíveis à ação de Genotropin, e deste modo, podem estar mais predispostos a desenvolver reações adversas.

Doentes em estado crítico
Os efeitos do Genotropin na recuperação, foram estudados em dois ensaios clínicos controlados com placebo, que envolveram 522 doentes adultos em estado crítico, sofrendo de complicações consequentes a cirurgia de coração aberto, a cirurgia abdominal, politraumatizados ou insuficiência respiratória aguda. A mortalidade foi superior nos doentes tratados com 5,3 ou 8 mg de Genotropin por dia, em comparação com os doentes que receberam placebo, 42% vs 19%. Com base nesta informação, este tipo de doentes não deve ser tratado com Genotropin. Como não existe informação disponível sobre a segurança da terapêutica de substituição com a hormona de crescimento nos doentes em estado crítico, os benefícios do tratamento contínuo nesta situação, devem ser avaliados, em relação aos potenciais riscos envolvidos.

Em todos os doentes que evoluíram para um estado crítico deste tipo ou diferente, o possível benefício do tratamento com Genotropin deve ser tido em consideração relativamente ao potencial risco envolvido.

Pancreatite
Embora rara, a pancreatite deve ser considerada em doentes tratados com somatropina, especialmente crianças que desenvolvam dor abdominal.

Síndrome de Prader-Willi
Nos doentes com a síndrome de Prader-Willi o tratamento deve ser sempre associado a uma dieta restritiva em calorias.

Ocorreram notificações de morte associadas ao uso de hormona de crescimento em crianças com síndrome de Prader-Willi que apresentavam um ou mais de um dos seguintes fatores de risco: obesidade grave (doentes que excedem a relação peso/altura de 200%), história de insuficiência respiratória ou apneia do sono ou infeção respiratória não identificada. Os doentes com um ou mais de um destes fatores podem ter um risco aumentado.

Antes de iniciar o tratamento com somatropina, os doentes com síndrome Prader-Willi devem ser avaliados quanto a sinais de obstrução das vias aéreas superiores, apneia do sono e infeções respiratórias.

Caso sejam detetados sinais de patologia durante a avaliação da obstrução das vias aéreas superiores, a criança deve ser encaminhada para uma consulta com um especialista em otorrinolaringologia para tratamento e resolução do distúrbio respiratório, antes de iniciar a terapêutica com a hormona de crescimento.

Deve ser avaliada a existência de apneia do sono antes de iniciar o tratamento com a hormona de crescimento, através de métodos reconhecidos, tais como a polissonografia ou a oximetria noturna, e efetuar a monitorização caso se suspeite de apneia do sono.

Se durante o tratamento com somatropina os doentes apresentarem sinais de obstrução das vias aéreas superiores (incluindo aparecimento ou aumento do ressonar), o tratamento deve ser interrompido e deve ser efetuada uma nova avaliação otorrinolaringológica.

Todos os doentes com síndrome de Prader-Willi devem ser monitorizados caso se suspeite de apneia do sono.

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de infeções respiratórias, as quais devem ser diagnosticadas o mais precocemente possível e tratadas de forma agressiva.

Todos os doentes com síndrome de Prader-Willi devem também ter um controlo de peso eficaz antes e durante o tratamento com a hormona de crescimento.

A escoliose é frequente em doentes com síndrome de Prader-Willi. A escoliose pode progredir em qualquer criança durante o crescimento rápido. Devem-se monitorizar sinais de escoliose durante o tratamento.

A experiência com tratamentos prolongados em adultos e em doentes com síndrome de Prader-Willi é limitada.

<u>Crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional</u>
Nas crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional devem-se excluir outras razões clínicas ou tratamentos que possam explicar a perturbação do crescimento, antes de se iniciar o tratamento.

Recomenda-se a determinação da insulina e glicémia em jejum nas crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional, antes do início do tratamento e anualmente. Nos doentes com risco aumentado de desenvolver diabetes mellitus (por exemplo, história familiar de diabetes, obesidade, resistência grave à insulina, acantose nigricans), deve realizar-se o teste de tolerância à glucose oral. Em caso de deteção de diabetes, não se deve administrar a hormona de crescimento.

Recomenda-se que nas crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional se determine o nível de IGF-I antes do início do tratamento e duas vezes por ano após o seu início. Caso se detetem níveis de IGF-I em determinações sucessivas que excedam +2 DP, em relação à referência para a idade e estado pubertário, a razão IGF-I / IGFBP-3 pode ser tida em consideração como referência de ajuste da dose.

A experiência em iniciar o tratamento em doentes que nasceram pequenos para a idade gestacional e que estejam próximos do início da puberdade é limitada. Deste modo, não se recomenda o início do tratamento de doentes em idade próxima do início da puberdade. A experiência em doentes com a síndrome de Silver-Russell é limitada.

Parte do ganho em altura com hormona de crescimento obtido com o tratamento de crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional pode perder-se, caso o tratamento seja suspenso antes de se atingir a altura final.

Insuficiência renal crónica
Na insuficiência renal crónica, a função renal deve estar abaixo dos 50% do valor normal antes de se instituir a terapêutica. Para verificar perturbações do crescimento, este deve ser avaliado durante o ano que precedeu a instituição da terapêutica. Durante este período, deve ter sido programado um tratamento conservador para a insuficiência renal (que inclui controlo da acidose, hiperparatiroidismo e estado nutricional), que deve ser mantido durante o tratamento. O tratamento deve ser suspenso após o transplante renal.

Até à data, não estão disponíveis dados sobre a altura final de doentes com insuficiência renal crónica tratados com Genotropin.

Conteúdo em sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose. Os doentes com dietas com baixo teor em sódio podem ser informados de que este medicamento é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O tratamento concomitante com glucocorticoides inibe o efeito dos medicamentos que contêm somatropina na estimulação do crescimento. Os doentes com deficiência da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) devem ter a sua terapêutica de substituição com glucocorticoides ajustada cuidadosamente de modo a evitar algum efeito inibidor sobre o crescimento. Desta forma, o crescimento dos doentes tratados com glucocorticoides deve ser monitorizado cuidadosamente para avaliar o potencial impacto do tratamento com glucocorticoides no crescimento.

A hormona de crescimento diminui a conversão da cortisona em cortisol e pode desmascarar um hipoadrenalismo central previamente não diagnosticado ou tornar as doses baixas da terapêutica de substituição com glucocorticoides ineficazes (ver secção 4.4).

Os dados de um estudo sobre interações feito em adultos com défice em hormona de crescimento, sugeriram que a administração de somatropina pode aumentar a depuração de compostos que se sabe serem metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450. A depuração de compostos metabolizados pelo citocromo P450 3A4 (por ex.: esteroides sexuais, corticosteroides, anticonvulsivantes e ciclosporina) pode aumentar consideravelmente, resultando num baixo nível plasmático destes compostos. O significado clínico desta situação é desconhecido.

Ver também a secção 4.4. no que respeita à diabetes mellitus e perturbações da tiroide.

Em mulheres com substituição oral com estrogénios, pode ser necessária uma dose superior de hormona do crescimento para se alcançar o objetivo do tratamento (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Os estudos efetuados em animais são insuficientes para avaliar o efeito sobre a gravidez, o desenvolvimento embrionário-fetal, o parto ou o desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Não existem estudos clínicos disponíveis sobre exposição na gravidez. Desta forma, os

medicamentos que contêm somatropina não são recomendados durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contracetivos.

Amamentação
Não foram efetuados estudos clínicos com produtos que contêm somatropina, em mulheres a amamentarem. Não se sabe se a somatropina é excretada no leite materno, mas a absorção da proteína intacta pelo trato gastrointestinal do recém-nascido é extremamente improvável. Por isso, recomenda-se precaução quando medicamentos que contêm somatropina são administrados a mulheres a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Genotropin não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os doentes com deficiência em hormona de crescimento são caracterizados por um défice no volume extracelular. Quando é iniciado o tratamento com somatropina este défice é rapidamente corrigido. Nos doentes adultos são frequentes os efeitos adversos relacionados com a retenção de fluidos, tais como edema periférico, edema da face, hipertonia musculosquelética, artralgia, mialgia e parestesia. Em geral estes efeitos adversos são ligeiros a moderados, surgem nos primeiros meses de tratamento e diminuem espontaneamente ou com a redução da dose.

A incidência destes efeitos adversos está relacionada com a dose administrada, com a idade dos doentes, e possivelmente, inversamente relacionada com a idade dos doentes no início da deficiência em hormona de crescimento. Nas crianças esses efeitos adversos são pouco frequentes.

Em aproximadamente 1% dos doentes, a administração de Genotropin deu origem à formação de anticorpos. A capacidade de ligação desses anticorpos é reduzida e não foram associadas alterações clínicas à sua formação, ver secção 4.4.

Lista tabelar de reações adversas
A tabela 1 apresenta as reações adversas classificadas de acordo com a Classe de sistema de órgãos e frequência para crianças e adultos, utilizando a seguinte convenção, para cada uma das condições listadas: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a <1/1.000), muito raros (<1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Lista tabelar de reações adversas						
Classes de sistemas de órgãos	**Muito frequentes (≥1/10)**	**Frequentes (≥1/100 a <1/10)**	**Pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100)**	**Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)**	**Muito raro (<1/10.000)**	**Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)**
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)			(Crianças) Leucemia†			
Doenças do metabolismo e da nutrição						(Adultos e Crianças) Diabetes mellitus tipo 2
Doenças do sistema nervoso		(Adultos) Parestesia* (Adultos) Síndrome do Tunel Cárpico	(Crianças) Hipertensão intracraniana benigna (Crianças) Parestesia*			(Adultos) Hipertensão intracraniana benigna (Adultos e Crianças) Cefaleias
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			(Crianças) Erupção** Prurido** Urticária**			(Adultos) Erupção** Prurido** Urticária**
Afeções musculosque-léticas e dos tecidos conjuntivos	(Adultos) Artralgia*	(Adultos) Mialgia* (Adultos) Rigidez musculosque-lética* (Crianças) Artralgia*	(Crianças) Mialgia*			(Crianças) Rigidez musculosque-lética*
Doenças dos órgãos genitais e da mama			(Adultos e Crianças) Ginecomastia			

Tabela 1: Lista tabelar de reações adversas						
Classes de sistemas de órgãos	**Muito frequentes (≥1/10)**	**Frequentes (≥1/100 a <1/10)**	**Pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100)**	**Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)**	**Muito raro (<1/10.000)**	**Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)**
Perturbações gerais e alteração no local da administra-ção	(Adultos) Edema periférico*	(Crianças) Reação no local da injeção$	(Crianças) Edema periférico*			(Adultos e Crianças) Edema da face* (Adultos) Reação no local da injeção$
Exames complemen-tares de diagnóstico						(Adultos e Crianças) Diminuição do cortisol no sangue‡

* Em regra, estes efeitos adversos são ligeiros a moderados, surgem nos primeiros meses de tratamento e diminuem espontaneamente ou com a redução da dose. A incidência destes efeitos adversos está relacionada com a dose administrada, a idade dos doentes e, possivelmente, inversamente relacionada com a idade dos doentes no início do défice da hormona de crescimento.
** Reações Adversas Medicamentosas (RAM) identificadas na pós-comercialização.
$ Foram notificadas reações transitórias no local da injeção, em crianças.
‡ O significado clínico é desconhecido
† Notificado em crianças com défice da hormona do crescimento tratadas com somatropina, mas a incidência parece ser similar à incidência em crianças sem défice da hormona do crescimento.

Redução dos níveis séricos de cortisol
Foi referido que a somatropina reduz os níveis séricos de cortisol, possivelmente afetando as proteínas de transporte ou por aumento da depuração hepática. A relevância clínica destes resultados pode ser limitada. No entanto, deve-se otimizar a terapêutica de substituição por corticosteroides antes de dar início à terapêutica com Genotropin.

Síndrome de Prader-Willi
Na experiência pós-comercialização têm sido notificados casos raros de morte súbita em doentes com síndrome de Prader-Willi tratados com somatropina, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.

Leucemia
Foram notificados casos de leucemia em crianças com défice da hormona de crescimento, algumas das quais tratadas com somatropina e incluídas na experiência de pós-comercialização. No entanto, não existe evidência de um risco aumentado de leucemia sem fatores predisponentes, tais como a radiação para o cérebro ou cabeça.

Epifisiólise femoral e doença de Legg-Calvé-Perthes

Foram notificados casos de epifisiólise femoral e doença de Legg-Calve-Perthes em crianças tratadas com hormona do crescimento. A epifisiólise femoral ocorre mais frequentemente em caso de distúrbios endócrinos e a doença de Legg-Calve-Perthes é mais frequente em caso de baixa estatura. Mas, não se sabe se estas duas patologias são mais frequentes ou não durante o tratamento com somatropina. O diagnóstico deve ser considerado na criança com desconforto ou dor na anca ou joelho.

Outras reações adversas a medicamentos
Outras reações adversas a medicamentos podem ser consideradas efeitos de classe da somatropina, como eventual hiperglicemia causada pela diminuição da sensibilidade à insulina, diminuição do nível de tiroxina livre e hipertensão intracraniana benigna.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P., através de:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas
A sobredosagem aguda pode dar origem inicialmente a hipoglicemia e subsequentemente a hiperglicemia.

A sobredosagem crónica pode dar origem a sinais e sintomas idênticos aos efeitos conhecidos do excesso de hormona de crescimento humana.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.1.1 – Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas hipotalâmicas e hipofisárias, seus análogos e antagonistas. Lobo anterior da hipófise. Código ATC: H01A C01

A somatropina é uma hormona metabólica potente de grande importância no metabolismo dos lípidos, dos hidratos de carbono e proteínas. Em crianças com hormona de crescimento endógena inadequada, a somatropina estimula o crescimento linear e aumenta a taxa de crescimento. Nos adultos, tal como nas crianças, a somatropina mantém uma composição orgânica normal, através do aumento da retenção de azoto e estimulação do crescimento do

músculo-esquelético, e através da mobilização lipídica. O tecido adiposo visceral responde particularmente à somatropina. Além disso, a somatropina com o aumento da lipólise, diminui o aporte de triglicéridos aos locais de reserva lipídica do organismo. As concentrações séricas de IGF-I e IGFBP3 (proteína-3 de ligação do fator de crescimento tipo insulina) são aumentadas pela somatropina. Por outro lado, foram demonstradas as seguintes propriedades:

- Metabolismo lipídico: A somatropina estimula os recetores hepáticos de LDL-colesterol e altera o perfil dos lípidos séricos e lipoproteínas. Em geral a administração de somatropina a doentes com deficiência em hormona de crescimento provoca reduções séricas de LDL e apolipoproteína B. Também se pode verificar uma redução sérica do colesterol total.

- Metabolismo dos hidratos de carbono: A somatropina aumenta a insulina, mas o valor da glicémia em jejum mantém-se inalterado. As crianças com hipopituitarismo por vezes sofrem de hipoglicémia em jejum. Esta situação melhora após tratamento com somatropina.

- Metabolismo mineral e da água: A deficiência em hormona de crescimento está associada à diminuição dos volumes plasmático e extracelular. Ambos aumentam rapidamente após o tratamento com somatropina. A somatropina induz a retenção do sódio, potássio e fósforo.

- Metabolismo ósseo: A somatropina estimula o "turnover" do osso esquelético. A administração prolongada de somatropina aos doentes com deficiência em hormona de crescimento com osteopenia, origina um aumento no conteúdo da massa mineral óssea e sua densidade nos locais de apoio do peso.

- Capacidade física: A força muscular e capacidade de exercício físico aumentam após um tratamento prolongado com somatropina. A somatropina aumenta também o débito cardíaco, mas o mecanismo tem de ser ainda clarificado. Uma diminuição na resistência vascular periférica pode contribuir para este efeito.

Nos ensaios clínicos realizados com crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional foram utilizadas para tratamento as doses de 0,033 e 0,067 mg/kg de peso corporal, por dia, até se atingir a altura final. Nos 56 doentes que foram tratados continuamente e que atingiram (aproximadamente) a altura final, a alteração média da altura em relação ao início do tratamento foi de +1,90 DP (0,033 mg/kg de peso corporal, por dia) e de +2,19 DP (0,067 mg/kg de peso corporal, por dia). Dados bibliográficos de crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional, não tratadas, e que não atingiram precocemente o crescimento espontâneo esperado, sugerem um crescimento tardio de 0,5 DP. Os dados de segurança a longo prazo são ainda limitados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
A biodisponibilidade da somatropina administrada por via subcutânea é cerca de 80%, quer em indivíduos sãos, quer em doentes com deficiência em hormona de crescimento. Uma dose de 0,035 mg/kg de somatropina administrada por via subcutânea origina valores plasmáticos de Cmáx e Tmáx dentro dos limites de 13-35 ng/ml e 3-6 horas respetivamente.

Eliminação
A semivida média terminal da somatropina após a administração intravenosa em adultos com deficiência em hormona de crescimento é de cerca de 0,4 horas. Contudo, após administração

subcutânea, são atingidas semividas de 2-3 horas. A diferença observada é provavelmente devida à lenta absorção a partir o local de injeção, após administração subcutânea.

Sub-populações
A biodisponibilidade absoluta da somatropina parece ser semelhante em indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino após administração subcutânea.

Informação sobre a farmacocinética da somatropina, é insuficiente ou incompleta em populações geriátricas e pediátricas, em diferentes raças e em doentes com insuficiências renal, hepática ou cardíaca.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram observados efeitos clínicos relevantes, em estudos de toxicidade geral, tolerância local e toxicidade na reprodução.

Estudos de genotoxicidade efetuados *in vitro* e *in vivo* sobre mutações genéticas e indução de aberrações cromossómicas, apresentaram resultados negativos.

Observou-se um aumento de fragilidade cromossómica num estudo *in vitro* em linfócitos colhidos em doentes após um tratamento prolongado com somatropina e seguido de adição de um fármaco radiomimético, a bleomicina. O significado clínico deste resultado não é claro.

Num outro estudo, não se verificou aumento de anomalias cromossómicas nos linfócitos de doentes que receberam uma terapêutica prolongada com somatropina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Para lista de apresentações ver secção 2.

Pó (compartimento frontal): Glicina (E640), fosfato monossódico anidro (E339), fosfato dissódico anidro (E339), manitol (E421).

Solvente (compartimento posterior): Água para preparações injetáveis, manitol (E421), metacresol.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após reconstituição:
Demonstrou-se a estabilidade química e física para utilização durante 28 dias, a 2ºC-8ºC.

Do ponto de vista microbiológico, após a reconstituição, o medicamento pode ser conservado durante 28 dias, a 2ºC-8ºC. A utilização de outras condições e tempos de conservação é da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Antes da reconstituição
Conservar no frigorífico (2ºC-8ºC), ou por um período máximo de 1 mês a temperatura igual ou inferior a 25ºC. Manter o cartucho bicompartimentado/caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Após a reconstituição
Conservar no frigorífico (2ºC-8ºC). Não congelar. Manter o cartucho bicompartimentado/caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Para condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Recipiente
Pó e 1 ml de solvente num cartucho bicompartimentado de vidro (tipo I), separado por um êmbolo de borracha (bromobutílica). O cartucho é selado numa das extremidades com um disco de borracha (bromobutílica) e uma cápsula de alumínio e na outra extremidade por uma tampa de borracha (bromobutílica). O cartucho bicompartimentado é fornecido para utilização num dispositivo de injeção reutilizável Caneta Genotropin ou num dispositivo de reconstituição, Genotropin Mixer ou selado numa caneta pré-cheia, descartável e multidose, GoQuick.

As canetas de Genotropin são codificadas por cores e têm de ser utilizadas com a cor correspondente do cartucho bicompartimentado de Genotropin para obter a dose correta. A caneta Genotropin 5 (verde) deve ser utilizada com cartuchos Genotropin 5,0 mg (verde). A caneta Genotropin 5,3 (azul) deve ser utilizada com cartuchos Genotropin 5,3 mg (azul). A caneta Genotropin 12 (roxo) deve ser utilizada com cartuchos Genotropin 12 mg (roxo).

A caneta pré-cheia GoQuick 5 mg é codificada com a cor verde. A caneta pré-cheia GoQuick 5,3 mg é codificada com a cor azul. A caneta pré-cheia GoQuick 12 mg é codificada com a cor roxo.

Apresentações	Dimensão da embalagem
Genotropin 5,0 mg	1 x 5,0 mg, 5 x 5,0 mg, 20 (4 x 5 x 5,0 mg), caneta pré-cheia 1 x 5,0 mg, caneta pré-cheia 5 x 5,0 mg
Genotropin 5,3 mg	1 x 5,3 mg, 5 x 5,3 mg, caneta pré-cheia 1 x 5,3 mg, caneta pré-cheia 5 x 5,3 mg
Genotropin 12 mg	1 x 12 mg, 5 x 12 mg, caneta pré-cheia 1 x 12 mg, caneta pré-cheia 5 x 12 mg

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó só deve ser reconstituído com o solvente fornecido.

Cartucho bicompartimentado: Prepara-se a solução enroscando o dispositivo de reconstituição ou o dispositivo de injeção ou as secções da caneta pré-cheia GoQuick para misturar o solvente com o pó no cartucho bicompartimentado. Dissolve-se o pó com movimentos rotativos suaves. Não se deve agitar energicamente para não desnaturar a substância ativa. A solução reconstituída é quase incolor ou ligeiramente opalescente. A solução para injeção reconstituída deve ser inspecionada antes da administração e apenas devem ser administradas soluções límpidas, sem partículas.

Instruções detalhadas para a preparação e administração de Genotropin reconstituído são fornecidas na secção 3," Administração de Genotropin" do folheto informativo e nas Instruções de utilização fornecidas com o dispositivo que está a ser utilizado.

Ao usar um dispositivo de injeção, a agulha de injeção deve ser colocada antes da reconstituição.

Instruções para eliminação: Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. As canetas pré-cheias GoQuick vazias nunca devem ser cheias novamente e têm de ser devidamente eliminadas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Genotropin 5,0 mg/1 ml pó e solvente para solução injetável
N.º de registo: 3399086 – 1 x 1 ml, pó e solvente para solução injetável, 5 mg/1 ml, cartucho bicompartimentado
N.º de registo: 3399185 – 5 x 1 ml, pó e solvente para solução injetável, 5 mg/1 ml, cartucho bicompartimentado

Genotropin 5,3 mg/1 ml pó e solvente para solução injetável
N.º de registo: 8650887 – 1 x 1 ml, pó e solvente para solução injetável, 5,3 mg/1 ml, cartucho bicompartimentado
N.º de registo: 2220986 – 1 x 1 ml, pó e solvente para solução injetável, 5,3 mg/1 ml, cartucho bicompartimentado (Mixer)
N.º de registo: 2221083 – 5 x 1 ml, pó e solvente para solução injetável, 5,3 mg/1 ml, cartucho bicompartimentado
N.º de registo: 5336540 – 1 x 1 ml, pó e solvente para solução injetável, 5,3 mg/1 ml, caneta pré-cheia (GoQuick)
N.º de registo: 5336557 – 5 x 1 ml, pó e solvente para solução injetável, 5,3 mg/1 ml, caneta pré-cheia (GoQuick)

Genotropin 12 mg/1 ml pó e solvente para solução injetável

N.º de registo: 2142586 – 1 x 1 ml, pó e solvente para solução injetável, 12 mg/1 ml, cartucho bicompartimentado
N.º de registo: 2142685 – 5 x 1 ml, pó e solvente para solução injetável, 12 mg/1 ml, cartucho bicompartimentado
N.º de registo: 2293983 – 1 x 1 ml, pó e solvente para solução injetável, 12 mg/1 ml, cartucho bicompartimentado + 12 agulhas
N.º de registo: 5336565 – 1 x 1 ml, pó e solvente para solução injetável, 12 mg/1 ml, caneta pré-cheia (GoQuick)
N.º de registo: 5336573 – 5 x 1 ml, pó e solvente para solução injetável, 12 mg/1 ml, caneta pré-cheia (GoQuick)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Genotropin 5,0 mg/1 ml pó e solvente para solução injetável
Data da primeira autorização: 22 novembro 2000
Data da última renovação: 19 agosto 2010

Genotropin 5,3 mg/1 ml pó e solvente para solução injetável
Data da primeira autorização: 14 abril 1992
Data da última renovação: 19 agosto 2010

Genotropin 12 mg/1 ml pó e solvente para solução injetável
Data da primeira autorização: 13 outubro 1992
Data da última renovação: 19 agosto 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2024