



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento del Producto: Somatropina
Fecha de CDS que reemplaza: 20 de Julio de 2018
Fecha Efectiva: 12 de Agosto de 2019
CDS versión: 9.0

1 NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL.

Genotropin®.

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Somatropina (INN) hormona de crecimiento humana recombinante derivada del ADN producida en *E. Coli*.

3 FORMA FARMACÉUTICA.

Cartucho de dos cámaras: Polvo y solvente para solución para inyección. En el cartucho de dos cámaras hay polvo blanco en el compartimiento frontal y una solución transparente en el compartimiento trasero. En el cartucho de dos cámaras la administración se realiza con un dispositivo de inyección reutilizable GENOTROPIN PEN o dispositivo de reconstitución.

De otro lado, la presentación GENOTROPIN Go-Quick, se constituye de una pluma de multidosis desechable prellenada que contiene el cartucho en su interior.

4 PARTICULARIDADES CLÍNICAS.

4.1 Indicaciones terapéuticas.

- Terapia sustitutiva en la Deficiencia de la hormona de crecimiento.
- Desórdenes en el crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento o asociada con disgénesis gonadal (Síndrome de Turner),
- Desórdenes de crecimiento en niños en la prepubertad con insuficiencia renal crónica,
- Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia pronunciada en la hormona de crecimiento diagnosticada en dos diferentes pruebas dinámicas para Deficiencia de la hormona de crecimiento,

PFIZER CONFIDENCIAL

- Niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el reatrapamiento (catch-up) de talla a los 2 años de edad.
- Mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader-Willi.

4.2 Posología y método de administración.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN.

El programa de dosificación y administración se debe individualizar. La Somatropina se debe administrar subcutáneamente y el sitio de inyección se debe cambiar para prevenir lipoatrofia.

Tabla 1. Recomendaciones de Dosis para Pacientes Pediátricos

Indicación	Dosis Diaria			
	mg/kg de peso corporal	IU/kg de peso corporal	mg/m ² superficie corporal	IU/m ² superficie corporal
Deficiencia de la hormona del crecimiento	0.025– 0.035	0.07 – 0.10	0.7 – 1.0	2.1 – 3.0
Síndrome de Turner	0.045– 0.050	0.14	1.4	4.3
Insuficiencia renal crónica	0.045– 0.050	0.14	1.4	4.3
Síndrome de Prader-Willi	0.035	0.10	1.0	3.0
Tamaño pequeño para la edad gestacional	0.035– 0.067	0.10 – 0.20	1.0 – 2.0	3.0 – 6.0

Recomendaciones de Dosis para Pacientes Adultos con Deficiencia de la Hormona de Crecimiento.

En pacientes con GHD de inicio en adultos, comience con una dosis baja, 0,15 - 0,3 mg (0.45 a 0.90 UI) / día. La dosis debe aumentarse gradualmente según lo determinado por la concentración de IGF-I. La respuesta clínica y los efectos secundarios pueden guiar el ajuste gradual de la dosis. Se reconoce que hay pacientes con GHD que no normalizan los niveles de IGF-I a pesar de una buena respuesta clínica, y por lo tanto no requieren incremento de dosis. La dosis de mantenimiento rara vez supera los 1,0 mg por día. Las mujeres pueden requerir dosis más altas que hombres, con hombres que muestran una sensibilidad creciente a IGF-I a lo largo del tiempo. Esto significa que existe el riesgo de que las mujeres, especialmente las que toman reemplazo de

PFIZER CONFIDENCIAL

estrógeno por vía oral reciben un tratamiento insuficiente, mientras que los hombres reciben un tratamiento excesivo. Por lo tanto, la exactitud de la dosis de hormona de crecimiento debe controlarse cada 6 meses. Como la producción de la hormona de crecimiento fisiológica disminuye con la edad, las necesidades de dosis son reducidas. En pacientes mayores de 60 años, la terapia debe comenzar con una dosis de 0.1 -0,2 mg por día y debe aumentarse lentamente según los requisitos del paciente individual. Se debe utilizar la dosis mínima efectiva. La dosis de mantenimiento en estos pacientes rara vez supera los 0,5 mg por día.

4.3 Contraindicaciones.

No se debe usar cuando existe alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con somatropina. Somatropina no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando la epífisis está cerrada. No debe tratarse con somatropina a los pacientes con enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones posteriores a una cirugía de corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismos múltiples por accidente, ni a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

Dos estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes adultos sin deficiencia de la hormona de crecimiento (n = 522) con las patologías descritas anteriormente, revelaron un importante aumento de la mortalidad (41.9% contra 19.3%) entre los pacientes tratados con Somatropina (dosis 5.3 u 8 mg/día (16 ó 24 IU)), comparado con los que recibían placebo. (véase sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**), en pacientes que están recibiendo somatropina como reemplazo de la hormona de crecimiento).

Genotropin se encuentra contraindicado en pacientes con síndrome de Prader Willi con obesidad severa o portadores de deterioro respiratorio severo. Administrar con precaución en pacientes diabéticos.

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso.

Se ha informado sobre casos fatales asociados al uso de hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome de Prader Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de deterioro respiratorio o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. El pertenecer al género masculino puede constituir otro posible factor de riesgo. Los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados en relación a obstrucciones de la vía aérea superior antes del comienzo del tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes presentan signos de obstrucción de la vía aérea superior (incluyendo comienzo o incremento del ronquido), el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados para apnea del

PFIZER CONFIDENCIAL

sueño y monitoreados ante la sospecha de las mismas. Estos pacientes también deben ser estrictamente controlados en relación a su peso corporal y deben ser monitoreados respecto a signos de infecciones respiratorias, que deberán ser diagnosticadas lo más pronto posible y tratadas en forma intensiva.

La miositis es un evento adverso muy raro que pudiera estar relacionado con el preservante m-cresol. Si se desarrolla mialgia o dolor desproporcionado en el sitio de inyección, se debe considerar miositis, y en caso de que se confirme, se deberá utilizar una presentación de somatropina sin m-cresol.

La somatropina reduce la sensibilidad de insulina y por lo tanto los pacientes deben ser observados en busca de evidencia de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa para cumplir con los criterios diagnósticos de diabetes mellitus Tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina es mayor en aquellos pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus Tipo 2, tales como obesidad, historial familiar de diabetes, tratamiento con esteroides, o deterioro previo de tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus pre-existente, la dosis de la terapia anti-diabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina.

En general, los niveles de hormona tiroidea periférica permanecen dentro del rango de referencia normal durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, existe un aumento de conversión de T4 a T3 que podría resultar en una reducción sérica de T4 y en un incremento en las concentraciones séricas de T3. Este efecto podría ser de relevancia clínica para los pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo. De manera inversa, podría ocurrir hipertiroidismo leve en pacientes que reciban terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, se aconseja revisar el funcionamiento de la tiroides poco después del inicio del tratamiento con somatropina, y después de los ajustes de dosis.

La introducción del tratamiento con somatropina puede dar como resultado la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD-1) y la reducción de las concentraciones séricas de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, el hipoadrenalismo central (secundario) no diagnosticado previamente puede desenmascarse y puede requerirse un reemplazo de glucocorticoides. Además, los pacientes tratados con terapia de reemplazo de glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o estrés, luego del inicio del tratamiento con somatropina (**ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Si una mujer que toma somatropina comienza la terapia con estrógenos orales, puede ser necesario aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de factor de crecimiento insulínico I (IGF-I) dentro del rango normal apropiado para la edad. Por el contrario, si una mujer con somatropina interrumpe el tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesario reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de

PFIZER CONFIDENCIAL

hormona de crecimiento y / o efectos secundarios (**ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

En pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedad maligna se recomienda monitorear signos de recaída de la enfermedad.

En pacientes con trastornos endocrinos, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento, puede ocurrir epifisiólisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los niños que desarrollan cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser evaluados (**Ver sección 4.8 Efectos indeseables**).

En caso de cefalea grave o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo del ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente no existe suficiente evidencia para guiar la decisión de reintroducir o no la terapia con hormona de crecimiento en pacientes cuya hipertensión intracraneal se ha resuelto. Si se reinicia el tratamiento con la hormona de crecimiento, es necesario un monitoreo cuidadoso de los síntomas de hipertensión intracraneal.

Puede ocurrir progresión de escoliosis en pacientes que experimenten crecimiento rápido. Debido a que la hormona del crecimiento incrementa la velocidad del crecimiento, los médicos deben estar alerta a esta anomalía, la cual se podría manifestar durante la terapia con hormona del crecimiento. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Prader-Willi.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, el funcionamiento renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de instituir la terapia con somatropina. Para verificar trastornos del crecimiento, se debe monitorear el crecimiento durante un año después de la institución de la terapia. Se debe establecer un tratamiento conservador para insuficiencia renal y se debe mantener durante la terapia con la hormona del crecimiento. La somatropina se debe descontinuar cuando se realiza un trasplante renal.

Si los pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo de hormona de crecimiento sufren una enfermedad aguda crítica, se debe medir el beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina en relación al riesgo potencial (**Ver sección 4.3 Contraindicaciones**).

La somatropina no es efectiva para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerradas.

El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

PFIZER CONFIDENCIAL

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los productos que contienen somatropina. Los pacientes con deficiencia de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) deben tener su terapia de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con glucocorticoides deben controlar su crecimiento cuidadosamente para evaluar el impacto potencial del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar el hipoadrenalismo central no descubierto previamente o hacer que las dosis bajas de reemplazo de glucocorticoides sean ineficaces (ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**).

La administración de somatropina puede incrementar la depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P4503A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes, y ciclosporina).

Se desconoce el significado clínico de esta interacción potencial.

En mujeres que reciben reemplazo oral de estrógeno, se puede requerir una dosis más alta de hormona de crecimiento para lograr el objetivo del tratamiento (ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso**).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.

Los estudios de reproducción en animales no han mostrado evidencia de efectos dañinos al feto. Sin embargo, no existen estudios en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, la somatropina se puede utilizar durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Durante el embarazo normal, los niveles de hormona de crecimiento hipofisaria caen de forma marcada después de la semana 20 de gestación, y se reemplaza casi en su totalidad por la hormona de crecimiento placentaria en la semana 30. Por lo tanto, no es probable que se necesite continuar con la terapia de reemplazo con somatropina en mujeres con deficiencia de hormona de crecimiento durante el tercer trimestre del embarazo.

No se sabe si la somatropina se excreta en la leche materna, pero es extremadamente improbable la absorción de proteína intacta del tracto gastrointestinal del infante.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir y de utilizar maquinaria.

4.8 Efectos indeseables.

PFIZER CONFIDENCIAL

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit del 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, edema facial, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente está relacionada de manera inversa con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las tablas 2-7 muestran las reacciones adversas clasificadas según sistema de órganos y frecuencia para niños y adultos separadamente, usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$); desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles) para cada condición indicada.

Tabla 2: Estudios clínicos en niños con Deficiencia en la Hormona de Crecimiento

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a secreción inadecuada de la hormona del crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Infrecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy Raro $< 1/10000$	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)			Leucemia [†]			
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			Erupción** Prurito** Urticaria**			
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del	Reacción en el sitio de inyección [§]					Edema periférico* Edema facial*

PFIZER CONFIDENCIAL

Sitio de Administración						
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre [‡]

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 3: Estudios clínicos en niños con Síndrome Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Turner

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia [†]
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						Erupción** Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*					Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración						Edema facial* Reacción en el sitio de inyección ^{\$}
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre [‡]

PFIZER CONFIDENCIAL

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y, posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 4: Estudios clínicos en niños con Insuficiencia Renal Crónica

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Insuficiencia Renal Crónica

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción**				Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo						Artralgia* Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección\$				Edema periférico, Edema facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

PFIZER CONFIDENCIAL

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 5: Estudios clínicos en niños con PEG

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a nacer pequeños para su edad gestacional

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Rash** Urticaria**	Prurito*			Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección§				Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

PFIZER CONFIDENCIAL

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 6: Estudios clínicos en niños con SPW

Tratamiento a largo plazo y mejora en la composición corporal en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Prader-Willi

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna				
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción**				Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		Artralgia* Mialgia*				Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Edema periférico*				Edema facial * Reacción en el sitio de inyección\$
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

PFIZER CONFIDENCIAL

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 7: Estudios clínicos en adultos con DHC

Tratamiento de Reemplazo en Adultos con Deficiencia en la Hormona del Crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia*				Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						Erupción** Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*				
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema periférico*					Reacción en el sitio de inyección\$ Edema Facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

Se han reportado reacciones transitorias en el sitio de inyección en niños. Se ha reportado que la somatropina reduce niveles séricos de cortisol. Se desconoce el significado clínico.

PFIZER CONFIDENCIAL

Se han reportado raros casos de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

En la experiencia postcomercialización se han reportado raros casos de muerte repentina en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, sin embargo, no se ha demostrado ninguna relación causal.

Se han informado deslizamiento de la epífisis capital femoral y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en niños tratados con hormona del crecimiento. No se han observado relaciones causales con la somatropina.

4.9 Sobredosis.

La sobredosis aguda podría conducir inicialmente a hipoglicemia y subsecuentemente a hiperglicemia. La sobredosis a largo plazo podría resultar en signos y síntomas consistentes con los efectos de los excesos de hormona de crecimiento humana.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1 Propiedades farmacodinámicas.

La somatropina es una potente hormona metabólica de importancia para el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas. En niños con hormona de crecimiento endógena inadecuada, la somatropina estimula el crecimiento lineal y aumenta la tasa de crecimiento. En adultos, así como en niños, la somatropina mantiene una composición corporal normal incrementando la retención de nitrógeno y estimulando el crecimiento del músculo esquelético, así como movilizándolo la grasa corporal. El tejido adiposo visceral responde de forma especial a la somatropina. Además del incremento de la lipólisis, la somatropina disminuye la absorción de triglicéridos en los depósitos adiposos del cuerpo. Las concentraciones séricas de IGF-I (factor de crecimiento tipo insulina-I) y de IGFBP3 (proteína 3 de unión a factor de crecimiento similar a la insulina) son incrementadas por la somatropina. Además, se han demostrado las siguientes acciones:

- Metabolismo lipídico: La somatropina actúa sobre los receptores hepáticos de colesterol LDL y afecta al perfil de lípidos séricos y lipoproteínas. En general, la administración de somatropina a pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento causa una reducción en los niveles séricos de colesterol LDL y apolipoproteína B. También se puede observar una reducción de colesterol total sérico.

- Metabolismo de los carbohidratos: La somatropina aumenta la insulina, pero normalmente no varía la glucosa en sangre en ayunas. Los niños con hipopituitarismo pueden experimentar hipoglicemia en ayunas. La somatropina puede revertir esta situación.

PFIZER CONFIDENCIAL

- Metabolismo del agua y minerales: La deficiencia de hormona de crecimiento está asociada a la disminución del volumen plasmático y extracelular. Ambos aumentan rápidamente después del tratamiento con somatropina. La somatropina induce la retención de sodio, potasio y fósforo.

- Metabolismo óseo: La somatropina estimula la producción de masa ósea esquelética. La administración de somatropina a largo plazo a pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento con osteopenia produce un aumento del contenido mineral óseo y densidad ósea en las partes del cuerpo que soportan peso.

- Capacidad física: La fuerza muscular y la capacidad de ejercicio físico mejoran después del tratamiento a largo plazo con somatropina. La somatropina también incrementa el gasto cardíaco pero el mecanismo aún no se ha dilucidado. Una disminución en la resistencia vascular periférica puede contribuir a este efecto.

En estudios clínicos realizados en niños nacidos pequeños para su edad gestacional (SGA), se han utilizado dosis de 0.033 y 0.067 mg/kg de peso corporal por día para el tratamiento hasta alcanzar la altura final. En 56 pacientes que recibieron tratamiento continuo y alcanzaron (cercana) la altura final, la variación media de altura al comienzo del tratamiento fue +1.90 SDS (0.033 mg/kg de peso corporal por día) y +2.19 SDS (0.067 mg/kg de peso corporal por día). Los datos bibliográficos de niños SGA no tratados sin una recuperación de altura espontánea inicial, sugieren un crecimiento tardío de 0.5 SDS.

5.2 Propiedades farmacocinéticas.

Absorción.

Después de una inyección subcutánea (SC) de 0.03 mg/kg en el muslo de 1.3 mg/mL de SOMATROPINA en pacientes GHD adultos, aproximadamente 80% de la dosis estuvo sistemáticamente disponible cuando se comparó con la disponibilidad después de una dosis intravenosa. Los resultados fueron comparables en pacientes femeninos y masculinos. Se observó una biodisponibilidad similar en sujetos masculinos adultos saludables.

En hombres adultos saludables, después de una inyección SC en el muslo de 0.03 mg/kg, el grado de absorción (ABC) de una concentración de 5.3 mg/mL de SOMATROPINA fue 35% mayor que aquel alcanzado con una concentración de 1.3 mg/mL de SOMATROPINA. Los niveles séricos promedio ($\pm$ desviación estándar) del pico ($C_{\text{máx}}$) fueron 23.0 ($\pm$ 9.4) ng/mL y 17.4 ($\pm$ 9.2) ng/mL, respectivamente.

En un estudio similar en donde se involucraron pacientes GHD pediátricos, 5.3 mg/mL de SOMATROPINA produjo un ABC promedio que fue 17% mayor a aquel producido con 1.3 mg/mL de SOMATROPINA. Los niveles $C_{\text{máx}}$ promedios fueron 21.0 ng/mL y 16.3 ng/mL, respectivamente.

PFIZER CONFIDENCIAL

Los pacientes GHD adultos recibieron dos dosis SC únicas de 0.03 mg/kg de SOMATROPINA con una concentración de 1.3 mg/mL, con un periodo de desintoxicación de una a cuatro semanas entre inyecciones. Los niveles $C_{\text{máx}}$ promedios fueron 12.4 ng/mL (primera inyección) y 12.2 ng/mL (segunda inyección), alcanzados a aproximadamente seis horas después de la dosis.

No existen datos sobre la bioequivalencia entre la formulación de 12-mg/mL y las formulaciones de 1.3-mg/mL o 5.3-mg/mL.

Distribución.

El volumen promedio de distribución de SOMATROPINA después de la administración a adultos GHD se estimó que era 1.3 (± 0.8) L/kg.

Metabolismo.

El destino metabólico de SOMATROPINA involucra el catabolismo de proteína clásica en los riñones e hígado. En las células renales, al menos una porción de los productos de descomposición son devueltos a la circulación sistémica. La vida media terminal promedio de SOMATROPINA intravenosa en adultos normales es 0.4 horas, mientras que la SOMATROPINA administrada subcutáneamente tiene una vida media de 3.0 horas en adultos GHD. La diferencia observada se debe a la lenta absorción del sitio de inyección subcutáneo.

Excreción.

La depuración promedio de SOMATROPINA administrada subcutáneamente en 16 pacientes adultos GHD fue 0.3 (± 0.11) L/horas/kg.

Poblaciones especiales.

Pediátrica: La farmacocinética de SOMATROPINA es similar en los pacientes adultos y pediátricos GHD.

Género: No se han realizado estudios de género en pacientes pediátricos; sin embargo, en adultos GHD, la biodisponibilidad absoluta de SOMATROPINA fue similar en hombres y mujeres.

Raza: No se han realizado estudios con SOMATROPINA para evaluar las diferencias farmacocinéticas entre las razas.

Insuficiencia renal o hepática: La información acerca de la farmacocinética de somatropina en pacientes con insuficiencia renal o hepática es escasa o incompleta.

PFIZER CONFIDENCIAL

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.

No se han observado efectos clínicamente relevantes en estudios relacionados con toxicidad general, tolerancia local y toxicidad reproductiva.

Los estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo sobre mutaciones genéticas e inducción de aberraciones cromosómicas han sido negativos.

Se ha observado un aumento de la fragilidad cromosómica en un estudio in vitro en los linfocitos de pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo con somatropina y posterior a la adición de bleomicina, fármaco radiomimético. El significado clínico de este hallazgo no está claro.

En otro estudio, no se encontró ningún incremento de anormalidades cromosómicas en los linfocitos de pacientes sometidos a terapia con somatropina a largo plazo.

PFIZER CONFIDENCIAL