FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GENOTROPIN® LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 36 U.I./ml CON SOLVENTE
(Somatropina)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Genotropin® liofilizado para solución inyectable 36 U.I./ml con solvente

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Genotropin® contiene Somatropina humana recombinante 36 UI.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado en cartucho.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Pacientes pediátricos
GENOTROPIN (somatropina [origen ADNr] inyectable) está indicada para el tratamiento de pacientes pediátricos con retraso del crecimiento debido a la secreción inadecuada de hormona de crecimiento endógena.

GENOTROPIN (somatropina [origen ADNr] inyectable) está indicada para el tratamiento de pacientes pediátricos con retraso del crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi. El diagnóstico del SPW se debe confirmar mediante el análisis genético apropiado (ver CONTRAINDICACIONES).

GENOTROPIN (somatropina [origen ADNr] inyectable) está indicado en el trastorno del crecimiento (altura actual < -2,5 DE y ajuste de altura respecto los progenitores de <-1 DE) en niños nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) con un peso y/o longitud en el momento de su nacimiento por debajo de -2 DE, que no hayan mostrado una recuperación en el crecimiento (velocidad de crecimiento <0 DE durante el último año) a los 4 años o posteriormente.

GENOTROPIN (somatropina [origen ADNr] inyectable) está indicada para el tratamiento del retraso del crecimiento asociado con síndrome de Turner o insuficiencia renal crónica.

GENOTROPIN (somatropina [origen ADNr] inyectable) está indicada para el tratamiento de la talla baja idiopática (TBI) también conocida como talla baja no debida a deficiencia de hormona de crecimiento, que se define por una desviación estándar de la altura <-2,25, y está asociada a tasas de crecimiento que probablemente no permitirán

alcanzar la estatura adulta dentro del intervalo normal, en pacientes pediátricos cuyas epífisis no están cerradas y para quienes la evaluación de diagnóstico excluye otras causas asociadas con talla baja que debieran observarse o tratarse por otros medios.

Pacientes adultos

GENOTROPIN (somatropina [origen ADNr] inyectable) está indicado en terapia sustitutiva en adultos con un déficit marcado de hormona de crecimiento. Los pacientes con marcado déficit de hormona de crecimiento en la edad adulta están clasificados como pacientes con enfermedad hipotalámico- hipofisiaria con al menos otro déficit conocido hormonal hipofisiario (no siendo el de prolactina). En estos pacientes se deberá realizar un test de estimulación dinámica para diagnosticar o excluir un déficit de hormona de crecimiento. En pacientes con déficit aislado de hormona de crecimiento instaurado en la infancia (sin evidencia de enfermedad hipotalámica- pituitaria o radiación craneal), se recomienda realizar dos test de estimulación dinámica, excepto en aquellos pacientes con concentraciones bajas del factor de crecimiento tipo Insulina I (IGF-I) (<2 SDS) en los que deberá realizarse un solo test. El punto de corte del test de estimulación dinámica deberá ser estricto.

4.2 Posología y Método de Administración

GENOTROPIN (somatropina) no debe inyectarse por vía intravenosa. La inyección deberá administrarse por vía subcutánea y el lugar de inyección deberá variarse para evitar lipoatrofia.

La terapia con GENOTROPIN (somatropina) debe estar supervisada por un médico con experiencia en diagnóstico y manejo de pacientes pediátricos con retraso del crecimiento asociado con deficiencia de hormona de crecimiento (DHC), síndrome de Prader-Willi (SPW), síndrome de Turner (ST), que nacieron pequeños para su edad gestacional (PEG) o tienen talla baja idiopática (TBI) y pacientes adultos con DHC con inicio en la infancia o en la edad adulta.

Posología en pacientes pediátricos

Información general de posología en pacientes pediátricos
El calendario de posología y administración de GENOTROPIN (Somatropina) debe individualizarse con arreglo a la respuesta de crecimiento de cada paciente.

La respuesta a la somatropina en pacientes pediátricos tiende a descender con el tiempo. No obstante, en los pacientes pediátricos, el fracaso en incrementar la tasa de crecimiento, especialmente durante el primer año de terapia, indica la necesidad de evaluar de cerca el cumplimiento y de evaluar otras causas de fracaso del crecimiento, como el hipotiroidismo, la subnutrición, la edad ósea avanzada y los anticuerpos a la HC recombinante humana (HCrh).

El tratamiento con GENOTROPIN (Somatropina) para la talla baja debe interrumpirse cuando se sueldan las epífisis.

Trastornos del crecimiento debido a secreción insuficiente de hormona de crecimiento en niños:

Generalmente se recomienda una dosis de 0,025- 0,035 mg/kg peso corporal/día o 0,7-1,0 mg/m^2 de superficie corporal/día. Se han utilizado dosis superiores.

Síndrome de Prader-Willi, para mejorar el crecimiento y la composición corporal:
En general, se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m^2 de superficie corporal día. No se deberá exceder de una dosis de diaria de 2,7 mg. El tratamiento no deberá ser utilizado en niños con una velocidad de crecimiento inferior a 1 cm por año y próximos al cierre de la epífisis.

Trastorno de crecimiento asociado a Síndrome de Turner:
Se recomienda una dosis de 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal día o 1,4 mg/m^2 de superficie corporal día.

Trastorno del crecimiento debido a Insuficiencia renal crónica:
Se recomienda una dosis de 1,4 mg/m^2 de superficie corporal día (aproximadamente 0,045- 0,050 mg/kg de peso/día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Una corrección de la dosis puede ser necesaria después de 6 meses de tratamiento.

Trastorno del crecimiento en niños nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG):
Normalmente se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg de peso/día (1 mg/m^2 de superficie corporal/ día) hasta alcanzar la altura final. El tratamiento deberá interrumpirse después del primer año de tratamiento si la DE de velocidad de crecimiento está por debajo de +1. El tratamiento deberá interrumpirse si la velocidad de crecimiento es de < 2 cm/año y, en caso de necesitar confirmación, la edad ósea es de > 14 años (niñas) o > 16 años (niños), correspondiente al cierre de las placas de crecimiento epifisiario.

Talla baja idiopática:
Como regla general, se recomienda una dosis de hasta 0,47 mg/kg de peso corporal/semana. La dosis semanal deberá dividirse en 6 o 7 inyecciones subcutáneas.

Posología en pacientes adultos

Deficiencia de hormona de crecimiento (DHC) en adultos

La terapia deberá comenzar con una dosis baja, 0,15- 0,3 mg por día. La dosis deberá ser aumentada gradualmente según las necesidades individuales del paciente, determinada de acuerdo con la concentración del factor de crecimiento I tipo insulina (IGF-I). El fin del tratamiento debería alcanzar concentraciones de IGF-I dentro de 2 SDS de la edad media corregida. Los pacientes con concentración normal de IGF-I al comienzo del tratamiento deberán recibir hormona de crecimiento hasta alcanzar un nivel de IGF-I dentro del rango superior normal, sin exceder de 1,0 mg por día. Las mujeres pueden necesitar dosis más elevadas que los hombres, en aquellos que muestren un aumento de sensibilidad IGF-I en el tiempo. Esto significa que existe el riesgo de que las mujeres, especialmente aquellas que estén recibiendo terapia de sustitución estrogénica oral, estén infra-dosificadas,[52] mientras que los hombres estén sobre-dosificados. Por tanto, la precisión de dosificación de hormona de crecimiento deberá ser controlada cada 6 meses. Dado que la producción de hormona de crecimiento fisiológica disminuye con la edad, las dosis requeridas de Genotropin pueden reducirse. Se deberá utilizar la dosis mínima eficaz.

Preparación y administración

Los cartuchos de GENOTROPIN (Somatropina) de 12 mg están codificados por color para ayudar a garantizar el uso adecuado con el dispositivo de administración de GENOTROPIN (Somatropina) Pen. El cartucho de 12 mg tiene una punta lila.
Los medicamentos parenterales deberían someterse siempre a una inspección visual para descartar la presencia de partículas y de cambios de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. GENOTROPIN NO DEBE INYECTARSE si la solución está turbia o si contiene partículas. Utilizar sólo si es transparente e incoloro.

GENOTROPIN (Somatropina) puede administrarse en el muslo, los glúteos o el abdomen, el sitio de las inyecciones SC debe alternarse para evitar lipoatrofia.

4.3 Contraindicaciones

La somatropina está contraindicada en pacientes que tienen evidencia de actividad neoplásica y en pacientes con crecimiento no controlado de tumores intracraneales benignos. La terapia antitumoral se debe llevar a término antes de comenzar la somatropina.

La somatropina está contraindicada en pacientes que tienen enfermedades críticas agudas debidas a complicaciones de cirugía de corazón abierto o abdominal, politraumatismo o insuficiencia respiratoria aguda. Dos estudios clínicos controlados con placebo (N=522), realizados en pacientes adultos para evaluar los efectos de la somatropina 8 mg (24 UI) sobre la duración de la estadía en unidades de cuidados intensivos, demostraron una mortalidad significativamente más alta (41,9% frente a 19,3%) en pacientes tratados con somatropina comparados con los que recibieron placebo[16,17] (ver la Sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso** en pacientes que están recibiendo somatropina como suplencia de la hormona de crecimiento).

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.[44]

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Se han producido informes de desenlaces mortales asociados con el uso de hormona de crecimiento en niños aquejados por síndrome de Prader-Willi con uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de compromiso respiratorio o apnea del sueño o infección respiratoria no identificada. Otro posible factor de riesgo puede ser el género masculino. En los pacientes que tienen síndrome de Prader-Willi se debería evaluar si hay obstrucción de las vías aéreas superiores antes de la iniciación del tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes muestran signos de obstrucción de las vías aéreas superiores (incluida la aparición o empeoramiento de los ronquidos), se debería suspender el tratamiento. Todos los pacientes que tienen síndrome de Prader-Willi deberían ser evaluados en busca de apnea del sueño y vigilarlos si se sospecha la presencia de esta patología. Estos pacientes también deberían tener un control efectivo del peso y vigilancia de signos de infecciones respiratorias, las cuales se deberían diagnosticar lo más pronto posible y tratarlas de forma radical.[18]

La miositis es un evento adverso muy infrecuente que puede estar relacionado con el preservante m-cresol. Si aparecen mialgias o dolor desproporcionado en el lugar de la inyección, se debería considerar el diagnóstico de miositis y, si se confirma, se debería usar una presentación de somatropina que no tenga m-cresol.[19]

La somatropina reduce la sensibilidad a la insulina, razón por la cual los pacientes se deberían observar en busca de evidencias de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa para cumplir los criterios diagnósticos de una diabetes mellitus tipo 2. El riesgo de que sobrevenga una diabetes durante el tratamiento con somatropina es mayor en aquellos pacientes que tienen otros factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2, como obesidad, antecedentes familiares de diabetes, tratamiento con esteroides o deterioro previo de la tolerancia a la glucosa. En pacientes que tienen diabetes mellitus preexistente es posible que se requiera ajustar la dosis de la terapia antidiabética cuando se instaura el uso de la somatropina.[20,21]

En general, los niveles de la hormona tiroidea periférica permanecen dentro del intervalo de referencia normal durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, se presenta un aumento de la conversión de T4 a T3 que puede dar lugar a una reducción de la T4 sérica y un aumento de las concentraciones séricas de T3. Este efecto puede revestir importancia clínica en pacientes que tienen hipotiroidismo central subclínico en quienes teóricamente puede sobrevenir un hipotiroidismo. A la inversa, puede haber un hipertiroidismo leve en pacientes que reciben terapia de suplencia con tiroxina. Por tal razón, es aconsejable examinar la función tiroidea poco después del comienzo del tratamiento con somatropina y después de hacer ajustes de la dosificación.[22-25]

El iniciar un tratamiento con somatropina puede derivar en la inhibición de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β-HSD-1) y la reducción de las concentraciones séricas de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, se puede manifestar un hipoadrenalismo central (secundario) no diagnosticado anteriormente y se puede necesitar iniciar una terapia de reemplazo con glucocorticoides. Además, los pacientes tratados con terapia de reemplazo con glucocorticoides para hipoadrenalismo diagnosticado anteriormente pueden requerir un aumento en su dosis de mantenimiento o de estrés luego de iniciado el tratamiento con somatropina (ver sección 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).[52]

Si una mujer que consume somatropina comienza una terapia con estrógenos por vía oral, puede que sea necesario aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I) dentro de los rangos normales apropiados para la edad. Por el contrario, si una mujer en tratamiento con somatropina interrumpe la terapia con estrógenos por vía oral, puede que necesite reducir su dosis de somatropina con el fin de evitar niveles excesivos de hormona del crecimiento y/o efectos secundarios asociados (ver sección 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).[52]

En pacientes que tienen deficiencia de hormona de crecimiento secundaria para tratamiento de una enfermedad maligna, se recomienda vigilar la aparición de signos de recaída de la enfermedad maligna. En pacientes que tienen trastornos endocrinos, incluida la deficiencia de la hormona de crecimiento, el deslizamiento de las epífisis de la cadera se puede presentar con mayor frecuencia que en la población general. Los niños que comienzan a cojear durante el tratamiento con somatropina deberían ser evaluados.[26]

En caso de cefalea grave o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómito, se recomienda practicar un examen de fondo de ojo para detectar el papiledema. Si se confirma el papiledema, se debería considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si es del caso, se debería suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. En el presente resulta insuficiente la evidencia para guiar la decisión de si volver o no a introducir la terapia con hormona de crecimiento en pacientes en quienes la hipertensión intracraneal se ha resuelto. Si el tratamiento con hormona de crecimiento se reinicia, se debe realizar una estrecha vigilancia de los síntomas de hipertensión intracraneal.[26]

Se puede presentar un avance de la escoliosis en pacientes que experimentan trastornos de crecimiento rápido. Dado que la hormona de crecimiento aumenta la tasa de trastornos del crecimiento, los médicos deberían permanecer atentos a esta anormalidad, la cual se puede manifestar durante la terapia con hormona de crecimiento. La escoliosis es frecuente en pacientes que tienen síndrome de Prader-Willi.[27]

En pacientes que tienen insuficiencia renal crónica, la función renal debería estar por debajo de 50% de lo normal antes de la institución de la terapia con somatropina. A fin de verificar la presencia de trastornos del crecimiento, estos deberían ser seguidos durante un año antes de la institución de la terapia. Se debería haber establecido el tratamiento conservador de la insuficiencia renal y se debería mantener durante la terapia con hormona de crecimiento. La somatropina se debería suspender cuando se realiza un trasplante renal.[3]

Si los pacientes que están recibiendo terapia de suplencia con hormona de crecimiento sufren una enfermedad aguda crítica, el posible beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina se debería sopesar contra el riesgo potencial (ver la Sección **4.3 Contraindicaciones**).

La somatropina es ineficaz para tratar trastornos del crecimiento en niños que tienen cerradas las epífisis.[26]

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los productos que contienen somatropina. A los pacientes que presenten deficiencia de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) se les debe ajustar la dosis de su tratamiento de reemplazo con glucocorticoides cuidadosamente para evitar cualquier posible efecto inhibitorio sobre el crecimiento. Por lo tanto, a los pacientes en tratamiento con glucocorticoides se les debe monitorear el crecimiento de manera minuciosa con el fin de evaluar el potencial efecto del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento.[52]

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede manifestar un hipoadrenalismo central no descubierto anteriormente, o hacer que las dosis bajas de reemplazo con glucocorticoides se vuelvan inefectivas (ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso).[52]

La administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P4503A4 (p.ej., los esteroides sexuales, los corticosteroides, los anticonvulsivantes y la ciclosporina).[41]

Se desconoce el significado clínico de esta interacción potencial.

En mujeres en terapia de reemplazo con estrógenos por vía oral, puede que sea necesaria una dosis más alta de hormona del crecimiento para alcanzar el objetivo del tratamiento (ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso).[52]

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

Los estudios de reproducción en animales no han arrojado evidencias de efectos dañinos sobre el feto.[28] Sin embargo, no se han hecho estudios en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, la somatropina sólo se debería usar durante el embarazo si la necesidad es clara.

En el embarazo normal los niveles de hormona de crecimiento hipofisiaria caen de forma marcada después de la semana 20 de la gestación, siendo reemplazada casi completamente por la hormona de crecimiento placentaria hacia la semana 30. En consecuencia, es poco probable que se necesite continuar la terapia de suplencia con somatropina en mujeres que tienen deficiencia de la hormona de crecimiento durante el tercer trimestre del embarazo.[29,30]

No se sabe si la somatropina se excreta por la leche materna, pero la absorción de proteína intacta en el tracto gastrointestinal del bebé es sumamente improbable.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar máquinas.[44]

4.8 Efectos indeseables

Clases de sistema órgano

Los pacientes que tienen deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por 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,[53] rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y ceden espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes y quizá inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia de hormona de crecimiento.[31-36]

Tablas de frecuencia y categoría de reacciones adversas (RA) por indicación[51]
Las tablas 1-7 muestran las reacciones adversas clasificadas según sistema de órganos, y categoría de frecuencia usando para niños y adultos separadamente la siguiente convención: 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 puede ser estimado a partir de los datos disponibles) para cada condición indicada.

Tabla 1: Tabla de frecuencia y categoría de RA para estudios clínicos en niños con Deficiencia en la Hormona de Crecimiento[49]

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

Clasificación por sistema de órganos	Término de RA	Frecuencia (%)	Categoría
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Leucemia†	0,20	Infrecuente
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Diabetes Mellitus Tipo 2	0	Desconocido
Trastornos del Sistema Nervioso	Parestesia*	0	Desconocido
	Hipertensión Intracraneal Benigna	0	Desconocido
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Erupción**	0.6	Infrecuente
	Prurito**	0.2	Infrecuente
	Urticaria**	0.4	Infrecuente
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	0,20	Infrecuente
	Mialgia*	0	Desconocido
	Rigidez Musculoesquelética*	0	Desconocido
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema periférico*	0	Desconocido
	Edema facial*	0	Desconocido
	Reacción en el sitio de inyección$	11,81	Muy frecuente
Investigaciones	Disminución de cortisol en sangre‡	0	Desconocido

*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 identificado post-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 2: Tabla de frecuencia y categoría de RA para estudios clínicos en niños con Síndrome Turner[49]

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

Clasificación por sistema de órganos	Término de RA	Frecuencia (%)	Categoría
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Leucemia†	0	Desconocido
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Diabetes Mellitus Tipo 2	0	Desconocido
Trastornos del Sistema Nervioso	Parestesia*	0	Desconocido
	Hipertensión Intracraneal Benigna	0	Desconocido
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Erupción**	0	Desconocido
	Prurito**	0	Desconocido
	Urticaria**	0	Desconocido
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	11,8	Muy frecuente
	Mialgia*	0	Desconocido
	Rigidez Musculoesquelética*	0	Desconocido
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema periférico*	0	Desconocido
	Edema facial*	0	Desconocido
	Reacción en el sitio de inyección[$]	0	Desconocido
Investigaciones	Disminución de cortisol en sangre‡	0	Desconocido

*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 identificado post-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: Tabla de frecuencia y categoría de RA para estudios clínicos en niños con Insuficiencia Renal Crónica[49]

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

Clasificación por sistema de órganos	Término de RA	Frecuencia (%)	Categoría
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Leucemia†	0	Desconocido
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Diabetes Mellitus Tipo 2	0	Desconocido
Trastornos del Sistema Nervioso	Parestesia*	0	Desconocido
	Hipertensión Intracraneal Benigna	0	Desconocido
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Erupción**	2,9	Frecuente
	Prurito**	0	Desconocido
	Urticaria**	0	Desconocido
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	0	Desconocido
	Mialgia*	0	Desconocido
	Rigidez Musculoesquelética*	0	Desconocido
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema periférico*	0	Desconocido
	Edema facial*	0	Desconocido
	Reacción en el sitio de inyección[$]	2,9	Frecuente

Investigaciones	Disminución de cortisol en sangre‡	0	Desconocido

*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 identificado post-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: Tabla de frecuencia y categoría de RA para estudios clínicos en niños con PEG[49]

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

Clasificación por sistema de órganos	Término de RA	Frecuencia (%)	Categoría
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Leucemia†	0	Desconocido
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Diabetes Mellitus Tipo 2	0	Desconocido
Trastornos del Sistema Nervioso	Parestesia*	0	Desconocido
	Hipertensión Intracraneal Benigna	0	Desconocido
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Erupción**	1,1	Frecuente
	Prurito**	0,7	Infrecuente
	Urticaria**	1,5	Frecuente
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	0,4	Infrecuente
	Mialgia*	0	Desconocido
	Rigidez Musculoesquelética*	0	Desconocido
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Reacción en el sitio de inyección$	1,8	Frecuente

	Edema periférico*	0	Desconocido
	Edema facial*	0	Desconocido
Investigaciones	Disminución de cortisol en sangre‡	0	Desconocido

*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 identificado post-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: Tabla de frecuencia y categoría de RA para estudios clínicos en niños con SPW[49]

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	Término de RA	Frecuencia (%)	Categoría
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Leucemia†	0	Desconocido
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Diabetes Mellitus Tipo 2	0	Desconocido
Trastornos del Sistema Nervioso	Parestesia*	2,2	Frecuente
	Hipertensión Intracraneal Benigna	2,2	Frecuente
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Erupción**	2,2	Frecuente
	Prurito**	0	Desconocido
	Urticaria**	0	Desconocido
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	2,2	Frecuente
	Mialgia*	2,2	Frecuente

	Rigidez Musculoesquelética*	0	Desconocido
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema periférico*	4,4	Frecuente
	Edema facial*	0	Desconocido
	Reacción en el sitio de inyección$	0	Desconocido
Investigaciones	Disminución de cortisol en sangre‡	0	Desconocido

*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 identificado post-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 6: Tabla de frecuencia y categoría de RA para Estudios clínicos en niños con TBI[49]

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Talla Baja Idiopática

Clasificación por sistema de órganos	Término de RA	Frecuencia (%)	Categoría
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Leucemia†	0	Desconocido
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Diabetes Mellitus Tipo 2	0	Desconocido
Trastornos del Sistema Nervioso	Parestesia*	0,8	Infrecuente
	Hipertensión Intracraneal Benigna	0	Desconocido
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Erupción**	0	Desconocido
	Prurito**	1,5	Frecuente
	Urticaria**	0,8	Infrecuente

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	6,2	Frecuente
	Mialgia*	0	Desconocido
	Rigidez Musculoesquelética*	0	Desconocido
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema periférico*	1,5	Frecuente
	Edema facial*	0	Desconocido
	Reacción en el sitio de inyección$	0,8	Infrecuente
Investigaciones	Disminución de cortisol en sangre‡	0	Desconocido

*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 identificado post-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 7: Tabla de frecuencia y categoría de RA para estudios clínicos en adultos con Deficiencia en la Hormona del Crecimiento[49]

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

Clasificación por sistema de órganos	Término de RA	Frecuencia (%)	Categoría
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Diabetes Mellitus Tipo 2	0	Desconocido
Trastornos del Sistema Nervioso	Parestesia*	8,81	Frecuente
	Hipertensión Intracraneal Benigna	0	Desconocido
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Erupción**	0	Desconocido
	Prurito**	0	Desconocido
	Urticaria**	0	Desconocido

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	17,53	Muy frecuente
	Mialgia*	5,54	Frecuente
	Rigidez Musculoesquelética*	7,8	Frecuente
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema periférico*	26,07	Muy frecuente
	Edema facial*	0	Desconocido
	Reacción en el sitio de inyección$	0	Desconocido
Investigaciones	Disminución de cortisol en sangre‡	0	Desconocido

*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 identificado post-comercialización
$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.
‡Se desconoce la significancia clínica.

Las reacciones cutáneas transitorias locales al variar el sitio de la inyección en niños han sido reportadas.

Se ha informado que la somatropina reduce niveles séricos de cortisol.[38,39] Se desconoce el significado clínico.

Se ha informado de unos pocos 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 que no tienen deficiencia de hormona de crecimiento.

En la experiencia posterior al mercadeo se ha informado de unos pocos casos de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no se ha demostrado una relación de causalidad.[45]

Se han informado deslizamiento de la epífisis capital femoral y enfermedad de Legg-Calve-Perthes en niños tratados con hormona del crecimiento. No se ha demostrado ninguna relación causal con la somatropina.[50]

4.9 Sobredosis

La sobredosis aguda podría llevar inicialmente a hipoglicemia y luego a hiperglicemia. La sobredosis a largo plazo podría redundar en signos y síntomas concordantes con los efectos del exceso de la hormona de crecimiento humana.[26]

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La somatropina es una potente hormona metabólica importante para el metabolismo de los lípidos, los carbohidratos y las proteínas. En niños con niveles inadecuados de hormona de crecimiento endógena, la somatropina estimula el crecimiento lineal y aumenta la velocidad del crecimiento. En adultos, así como en niños, la somatropina mantiene una composición corporal normal porque aumenta la retención de nitrógeno y la estimulación del crecimiento del músculo esquelético y por la movilización de la grasa corporal. El tejido adiposo visceral es especialmente reactivo a la somatropina. Además del aumento de la lipólisis, la somatropina disminuye la captación de los triglicéridos en las reservas de grasa corporal. Las concentraciones séricas de IGF-I (Factor de crecimiento similar a la insulina-I) y IGFBP3 (proteína 3 de unión del factor de crecimiento similar a la insulina) aumentan por efecto de la somatropina. Además, se han demostrado las siguientes acciones:

- Metabolismo de los lípidos: la Somatropina induce los receptores hepáticos del colesterol de las LDL y afecta el perfil de los lípidos y lipoproteínas en el suero. En general, la administración de somatropina a pacientes que tienen deficiencia de hormona de crecimiento da lugar a reducciones de los niveles séricos de LDL y apolipoproteína B. También se puede observar una reducción del colesterol sérico total.

- Metabolismo de los carbohidratos: La somatropina aumenta la insulina, pero la glucosa plasmática en ayuno casi nunca cambia. Los niños que tienen hipopituitarismo pueden experimentar hipoglicemia en ayunas. Este padecimiento es revertido por la somatropina.

- Metabolismo del agua y los minerales: La deficiencia de hormona de crecimiento se asocia con una disminución de los volúmenes plasmático y extracelular. Ambos se aumentan rápidamente después del tratamiento con somatropina. La somatropina induce la retención de sodio, potasio y fósforo.

- Metabolismo óseo: La somatropina estimula el recambio del hueso esquelético. La administración a largo plazo de somatropina a pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento que tienen osteopenia se traduce en un aumento del contenido de mineral óseo y de la densidad en los lugares que soportan peso.

- Capacidad física: La resistencia muscular y la capacidad de realizar ejercicio físico mejoran con el tratamiento a largo plazo con somatropina. La somatropina también aumenta el gasto cardiaco, pero el mecanismo aún no se ha dilucidado. Una disminución de la resistencia vascular periférica puede contribuir a este efecto.

En estudios clínicos en niños de talla baja nacidos pequeños para la edad gestacional se han usado dosis de 0,033 y 0,067 mg/kg de peso corporal al día para el tratamiento hasta el alcance de la talla final. En 56 pacientes que recibieron tratamiento continuo y que han alcanzado una talla (cercana a la) final, la media del cambio desde la talla al comienzo del tratamiento fue de +1,90 SDS (0,033 mg/kg de peso corporal al día) y +2.19 SDS (0,067 mg/kg de peso corporal al día). Los datos de la bibliografía en niños PEG no tratados que no muestran recuperación espontánea precoz sugiere un crecimiento tardío de 0,5 SDS.[44]

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Luego de una inyección subcutánea (SC) de 0,03 mg/kg en el muslo de 1,3 mg/mL de SOMATROPINA a pacientes adultos con DHC, aproximadamente 80% de la dosis estuvo disponible sistémicamente comparada con la que está disponible luego de la dosificación intravenosa. Los resultados fueron comparables en pacientes de ambos sexos. Se ha observado una biodisponibilidad similar en adultos sanos de sexo masculino.

En adultos sanos de sexo masculino, luego 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 con 1,3 mg/mL de SOMATROPINA. Las medias (± desviación estándar) de los niveles séricos pico ($C_{máx}$) fueron de 23,0 (± 9,4) ng/mL y 17,4 (± 9,2) ng/mL, respectivamente.

En un estudio similar en pacientes pediátricos con DHC, 5.3 mg/mL de SOMATROPINA arrojaron un ABC media 17% mayor que con 1,3 mg/mL de SOMATROPINA. Las medias de los niveles de $C_{máx}$ fueron de 21,0 ng/mL y 16,3 ng/mL, respectivamente.

Los pacientes adultos con DHC recibieron dos dosis únicas SC de 0,03 mg/kg de SOMATROPINA a una concentración de 1,3 mg/mL, con un periodo de limpieza de una a cuatro semanas entre inyecciones. Los niveles promedio de $C_{máx}$ fueron de 12,4 ng/mL (primera inyección) y 12,2 ng/mL (segunda inyección), alcanzados aproximadamente seis horas después de la dosificación.

No hay datos sobre la bioequivalencia entre la formulación de 12 mg/mL y bien sea la formulación de 1,3 mg/mL o la de 5,3 mg/mL.

Distribución

La media del volumen de distribución de SOMATROPINA luego de la administración a adultos con DHC se estimó en 1,3 (± 0,8) L/kg.

Metabolismo

El destino metabólico de SOMATROPINA involucra el catabolismo clásico de las proteínas tanto en el hígado como en los riñones. En las células renales, por lo menos una porción de los productos de degradación regresa a la circulación sistémica. La vida media terminal promedio de SOMATROPINA intravenosa en adultos normales es de 0,4 horas, en tanto que SOMATROPINA administrada por vía subcutánea tiene una vida media de 3,0 horas en adultos con DHC. La diferencia observada se debe a una absorción lenta del lugar de inyección subcutánea.

Excreción

La media de la depuración de SOMATROPINA administrada por vía subcutánea en 16 pacientes adultos con DHC fue de 0,3 (± 0,11) L/h/kg.

Poblaciones especiales

Niños: La farmacocinética de SOMATROPINA es similar en adultos y niños con DHC.

Sexo: No se han hecho estudios de género en niños; sin embargo, en adultos con DHC, la biodisponibilidad absoluta de SOMATROPINA fue similar en hombres y mujeres.

Raza: No se han hecho estudios con SOMATROPINA para valorar diferencias farmacocinéticas entre las razas.[46]

Insuficiencia renal o hepática: La información acerca de la farmacocinética de somatropina en pacientes con insuficiencia renal o hepática es escasa o incompleta.[44]

Tabla 8
Parámetros farmacocinéticos SC medios en pacientes adultos con DHC

	Biodisponibilidad (%) (N=15)	Tmáx (horas) (N=16)	CL/F (L/hr x kg) (N=16)	Vss/F (L/kg) (N=16)	T1/2 (horas) (N=16)
Media (± DE)	80,5*	5,9 (± 1,65)	0,3 (± 0,11)	1,3 (± 0,80)	3,0 (± 1,44)
95% IC	70,5 – 92,1	5,0 – 6,7	0,2 – 0,4	0,9 – 1,8	2,2 – 3,7

Tmáx =	Tiempo de concentración plasmática máxima	T1/2 =	Semivida terminal
CL/F =	Aclaramiento plasmático	DE =	DE = Desviación estándar
Vss/F =	Volumen de distribución		
		IC =	Intervalo de confianza

* Se estimó la biodisponibilidad absoluta bajo la presunción de que los datos transformados por logaritmo siguen una distribución normal.
La desviación media y estándar de los datos transformados por logaritmo fueron una media = 0,22 (± 0,241).

5.3 Datos de seguridad preclínica

En estudios relacionados con la toxicidad general, la tolerancia local y la toxicidad de la reproducción no se han observado efectos clínicamente relevantes.

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 de los cromosomas en un estudio *in vitro* sobre linfocitos obtenidos de pacientes después de tratamiento a largo plazo con somatropina y luego de la adición del fármaco radiomimético bleomicina. No está claro el significado clínico de este hallazgo.

En otro estudio, no se encontró aumento de las anormalidades cromosómicas en los linfocitos de pacientes que habían recibido terapia con somatropina a largo plazo.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Excipientes: Glicina, Manitol, Fosfato de sodio dihidrógeno monohidrato, Fosfato disódico dodecahidrato, c.s.

Solvente: M-cresol, Manitol, Agua para inyectables, c.s

6.2 Vida útil y precauciones especiales para el almacenamiento

36 meses. Se debe almacenar GENOTROPIN (Somatropina) liofilizado, sin reconstituir, bajo refrigeración entre 2° y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.
Se puede almacenar por 1 mes, a no más de 25°C, protegido de la luz, sin reconstituir.
Los cartuchos de 12 mg de GENOTROPIN (Somatropina) contienen un diluyente con un conservante. Debido a ello, después de la reconstitución, se pueden almacenar bajo refrigeración entre 2°y 8°C durante un máximo de 28 días

6.3 Naturaleza y contenido del recipiente

Cartucho de dos compartimientos vidrio tipo I con tapón de goma de bromobutilo y sello de aluminio. El compartimento I cámara anterior contiene el liofilizado y el compartimento II cámara posterior, contiene el solvente, en blíster impreso.

Concentración de 12 mg/mL (36 UI/mL).

Para usar con el dispositivo de administración de hormona de crecimiento GENOTROPIN PEN® 12

6.4 Precauciones especiales para la disposición final de un producto medicinal usado o de materiales de desecho derivados de dicho producto medicinal y otra manipulación del producto

Los pacientes bajo tratamiento con GENOTROPIN (Somatropina) (y/o sus padres) deben ser informados de los beneficios y riesgos potenciales que se asocian con dicho tratamiento [*en particular, véase Reacciones adversas (6.1) para ver la lista de las reacciones adversas más graves y/o observadas con mayor frecuencia que se asocian con el tratamiento con somatropina en niños y adultos*]. Esta información tiene como finalidad educar mejor a los pacientes (y cuidadores); no se trata de la divulgación de todos los efectos adversos posibles o considerados.

Los pacientes y cuidadores que administren GENOTROPIN (Somatropina) deben recibir capacitación e instrucciones adecuadas sobre el uso adecuado de GENOTROPIN (Somatropina) por parte del médico u otros profesionales de atención médica calificados. Debe recomendarse encarecidamente el uso de un contenedor resistente al pinchazo para la eliminación de las jeringas y agujas usadas. Los pacientes y/o sus padres deben ser correctamente instruidos sobre la importancia de la eliminación correcta y ser advertidos

contra la reutilización de agujas y jeringas. Esta información pretende ayudar a la administración segura y eficaz de la medicación.

GENOTROPIN (Somatropina) se suministra en un cartucho de dos compartimientos, con el polvo liofilizado en el compartimiento delantero y un diluyente en el compartimiento posterior. Se utiliza un dispositivo de reconstitución para mezclar el diluyente y el polvo. El cartucho de dos compartimientos contiene sobrellenado para administrar la cantidad establecida de GENOTROPIN (Somatropina).
Los cartuchos de GENOTROPIN (Somatropina) de 12 mg están codificados por color para garantizar el uso adecuado con el dispositivo de administración de GENOTROPIN Pen (Somatropina). El cartucho de 12 mg tiene una punta lila.

Seguir las instrucciones para la reconstitución suministrada con cada dispositivo. **No agitar**; de lo contrario se puede producir la desnaturalización del ingrediente activo.

Véase las instrucciones de uso incluidas para el dispositivo de reconstitución y/o el de administración.

Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Cerro El Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Teléfono: 2-22412035

Documento referencia utilizado para la actualización; CDS Versión 9.0

Referencias

1. Wilton P. Expert report on clinical documentation. Somatropin®, recombinant somatropin (rhGH) 4 IU/vial, sterile powder and water for injection 1 ml combined package. KabiVitrum Peptide Hormones AB Document No. 87 96 540, 1987.
2. Wilton P. Clinical expert report on treatment with Somatropin® (recombinant somatropin) in girls with Turner syndrome. Kabi Pharmacia AB Document No. 93 96 039, 1993.
3. Broyer M. Clinical expert report on treatment with Somatropin (recombinant somatropin) in children with chronic renal insufficiency. Kabi Pharmacia AB Document No. 92 96 545, 1992.
4. Wilton P. Expert statement on treatment of growth disturbance due to chronic renal insufficiency in pubertal patients. Pharmacia & Upjohn AB Document No. c0001871, 1998.
5. Rosilio M, Carel JC, Blazy D, Chaussain JL. Growth hormone treatment of children with short stature secondary to intra-uterine growth retardation: Effect of 2 years' treatment and 2 years' follow-up. *Horm Res.* 1997;48(4):23-28.
6. Öhlander M, Franzon H. Growth hormone treatment in short children born small for date - an open, parallel, randomized, multicenter study. Pharmacia & Upjohn Document No. c0028336, 2000.
7. Munter K, Franzon H. Somatropin in children short for gestational age - safety and efficacy. Pharmacia & Upjohn Document No. c0028316, 2000.
8. Östlund ML, Franzon H. Somatropin in children short for gestational age - safety and efficacy. An open randomized, 3-parallel groups, multicenter study. Pharmacia & Upjohn Document No. c0028317, 2000.
9. Wetterdal P, Franzon H. Somatropin in short children born small for gestational age - a long-term study in Belgium. A randomized, open, controlled, parallel groups, multi-center study. Pharmacia & Upjohn Document No. c0026016, 2000.
10. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, *et al*. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: Growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2816-2821.
11. Lindgren AC, Hagenäs L, Müller J, *et al*. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr*. 1998;87;28-31.
12. Munter K, Lindeberg A. Somatropin in short children with Prader-Willi syndrome. Pharmacia Document No. c0013232, 2000.
13. Lang G, Munter K, Lindeberg A. An open single-center trial evaluating the efficacy and safety of Somatropin in short children with Prader-Willi syndrome. Pharmacia Document No. 9810393, 2000.
14. Hauffa BP. One-year results of growth hormone treatment of short stature in Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr*. 1997;423:63-65.
15. Isaksson O. Clinical expert report on replacement therapy with Somatropin®/Genotonorm® (recombinant somatropin) in adult patients with growth hormone deficiency. Pharmacia AB Document No. 93 96 588, 1993.
16. Takala J. The effect of recombinant growth hormone (Somatropin) on recovery in catabolic patients requiring prolonged intensive care. A placebo control study. Final abbreviated study report of CTN 93-8125-011. Pharmacia & Upjohn AB Document No. 9810018, 1998.

17. Hinds C. Effect of recombinant growth hormone (Somatropin) treatment on recovery in intensive care patients. A placebo control, multicenter study. Final abbreviated study report of CTN 93-8125-013. Pharmacia & Upjohn AB Document No. 9810019,1998.
18. Addendum to the Pharmacia statement on recently reported cases of death in growth hormone-treated patients with Prader-Willi syndrome (dated 7 January 2003). 4 April 2003.
19. Burman P. Expert statement on m-cresol induced myositis. Pharmacia & Upjohn AB Document No. c0001812, 1998.
20. Wilton P, Burman P. Expert statement on disturbances of carbohydrate metabolism in children, adolescents and adults treated with somatropin. Pharmacia & Upjohn AB Document No. c0001933, 1998.
21. Jerling M, Rafner B. Periodic Safety Update Report for Somatropin from 1 November 1997 to 10 August 1999. Pharmacia & Upjohn, 1999.
22. Jørgensen JOL, Pedersen SA, Laurberg P, *et al*. Effects of growth hormone therapy on thyroid function of growth hormone deficient adults with and without concomitant thyroxine-substituted central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69:1127-1132.
23. Grunfeld C, Sherman BM, Cavalieri RR. The acute effects of human growth hormone administration on thyroid function in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67:1111-1114.
24. Laurberg P, Jakobsen PE, Hoeck HC, Vestergaard P. Growth hormone and thyroid function: Is secondary thyroid failure underdiagnosed in growth hormone deficient patients? *Thyroidol Clin*. 1994;6:73-79.
25. Møller J, Jørgensen JOL, Møller N, *et al*. Effects of growth hormone administration on thyroid function in normal men. *Metabolism*. 1992;41:728-731.
26. Rönn O, Wilton P. Somatropin - Safety Update from 1 November 1993 to 30 April 1994. Pharmacia AB, 1994.
27. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, *et al*. Prader-Willi syndrome: Consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993;91:398-402.
28. Ekvärn S. Summary and evaluation of reproduction toxicity studies performed with recombinant human growth hormone (SOMATROPIN). Pharmacia AB Document No. 21390F, 1994.
29. Frankienne F, Closset J, Gomez F, *et al*. The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterisation of the placental GH variant. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66:1171-1180.
30. Eriksson L, Frankienne R, Edén S, *et al*. Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy--lack of pulsatility for the secretion of the placental variant. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96:949-953.
31. Møller J, Frandsen E, Fisker S, *et al*. Decreased plasma and extracellular volume in growth hormone deficient adults and the acute and prolonged effects of GH administration: A controlled experimental study. *Clin Endocrinol*. 1996;44:533-539.
32. sNDA 20-280 (SOMATROPIN). Supplement for adult patients with GH deficiency: Integrated Summary of Safety Information. Pharmacia & Upjohn Document No. 95 10 783, 1996.
33. Holmes SJ, Shalet SM. Which adults develop side-effects of growth hormone replacement? *Clin Endocrinol*. 1995;43:143-149.
34. Chipman JJ, Attanasio AF, Birkett MA, *et al*. The safety profile of GH replacement therapy in adults. *Clin Endocrinol*. 1997;46:473-481.

35. Mårdh G, Lundin K, Borg G, *et al*. Growth hormone replacement therapy in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: Combined data from 12 European placebo-controlled clinical trials. *Endocrinol Metab*. 1994;1(A):43-49.
36. Rahm V, Burman P, Lindeberg A. sNDA 20-280- Somatropin (somatropin [rDNA origin] for injection). Supplement for adult growth hormone deficiency. 4- month Safety Update for the period covering 1 September 1995 to 31 October 1996. Pharmacia & Upjohn Document No. 9710128, 1997.
37. May G. Somatropin Safety Update (1992-05). Kabi Pharmacia AB Document No. 92 96 337, 1992.
38. Weaver JU, Thaventhiran L, Noonan K, *et al*. The effect of growth hormone replacement on cortisol metabolism and glucocorticoid sensitivity in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol*. 1994;41:639-648.
39. Rodriguez-Arnao J, Besser GM, Ross RJM. Growth hormone treatment in hypopituitary GH deficient adults reduces circulating cortisol levels during hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol*. 1996;45:33-37.
40. Gunnarsson R. *De novo* leukemia in growth hormone treated children. Pharmacia & Upjohn, 1998.
41. Cheung NW, Liddle C, Coverdale S, *et al*. Growth hormone treatment increases cytochrome P450-mediated antipyrine clearance in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1999-2001.
42. Wilton P. Expert statement on experience with Somatropin doses greater than 1 IU in children with growth hormone deficiency. Pharmacia & Upjohn AB Document No. c0001932, 1998.
43. Burman P. Expert statement on recommended replacement dose in adults with growth hormone deficiency. Pharmacia & Upjohn AB Document No. c0001831, 1998.
44. Somatropin RMS SmPC Denmark 24 November 2006 (supports whole section 5.1 Pharmacodynamic properties)
45. Kargman D, Vegni F. Clinical Expert Report on Somatropin and Prader Willi Syndrome: Benefit-Risk Analysis and Postmarketing Experience. Pfizer Inc. August 4, 2005
46. Somatropin USPI 31 August, 2006 (supports section 5.2 Pharmacokinetic properties except where indicated)
47. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, et al. Dose-Dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93 (11):4342-50.
48. Somatropin Review of Overdose Cases, Safety and Risk Management, Pfizer Inc. 11 February, 2010
49. Somatropin Clinical Overview to support the addition of ADR frequencies to the CDS, March 2014.
50. Somatropin Clinical Overview to support the addition of the adverse drug reactions to Section 4.8 Undesirable Effects of the CDS July2014.
51. Somatropin Clinical Overview to support the changes to the CDS. November 2014.
52. Somatropin Clinical Overview to support updates to the CDS section 4.2, 4.4, 4.5 and 5.1. July 2018
53. Somatropin Clinical Overview to support updates to the CDS section 4.8, Appendix A, B and C. August 2019.