FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Genotonorm Kabipen 5,3 mg polvo y disolvente para solución inyectable
Genotonorm Kabipen 12 mg polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Genotonorm Kabipen 5,3 mg polvo y disolvente para solución inyectable, con conservante.
Un vial contiene 5,3 mg de somatropina*. Después de la reconstitución, la concentración de somatropina es 5,3 mg/ml.

Genotonorm Kabipen 12 mg polvo y disolvente para solución inyectable, con conservante.
Un vial contiene 12 mg de somatropina*. Después de la reconstitución, la concentración de somatropina es 12 mg/ml.

*Obtenida en células de *Escherichia coli* por tecnología del ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable. Vial de doble cámara con un polvo blanco en el compartimento anterior y una solución transparente en el posterior.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Niños
Trastorno del crecimiento por secreción insuficiente de hormona de crecimiento (deficiencia de hormona de crecimiento) y trastorno del crecimiento asociado a Síndrome de Turner o insuficiencia renal crónica.

Trastorno del crecimiento (talla actual <-2,5 de la desviación estándar (SDS) y talla parental ajustada <-1 SDS) en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) con un peso y/o longitud en el momento de su nacimiento por debajo de -2 SDS, que no hayan mostrado una recuperación en el crecimiento (velocidad de crecimiento (HV) < 0SDS durante el último año) a los 4 años o posteriormente.

Síndrome de Prader-Willi (SPW), para mejorar el crecimiento y la composición corporal. El diagnóstico del SPW debe ser confirmado mediante un test genético adecuado.

Adultos
Genotonorm está indicado en terapia sustitutiva en adultos con un déficit marcado de hormona de crecimiento.

Inicio en la edad adulta: Pacientes que tienen un déficit grave de hormona de crecimiento asociado a múltiples carencias hormonales como resultado de una patología hipotalámica o hipofisaria conocida, y que tienen al menos otro déficit hormonal hipofisario conocido, no siendo el de prolactina. A estos pacientes se les deberá realizar un test de estimulación dinámica apropiado para diagnosticar o descartar un déficit de hormona de crecimiento.

Inicio en la edad infantil: Pacientes que tuvieron un déficit de hormona de crecimiento durante la infancia como resultado de factores congénitos, genéticos, adquiridos o idiopáticos. A los pacientes con déficit de hormona de crecimiento de inicio en la infancia, se les debe reevaluar la capacidad secretora de hormona de crecimiento tras finalización del crecimiento longitudinal. En pacientes con una elevada probabilidad de déficit persistente de hormona de crecimiento, por ejemplo, una causa congénita o un déficit de hormona de crecimiento secundario a una enfermedad o lesión hipofisaria/hipotalámica, se considera indicio suficiente de déficit grave de hormona de crecimiento, un factor de crecimiento I semejante a insulina (IGF-I) < -2 SDS tras la interrupción del tratamiento con hormona de crecimiento durante al menos 4 semanas.

El resto de pacientes necesitarán la valoración del IGF-I y un test de estimulación de hormona de crecimiento.

4.2. Posología y forma de administración

La dosificación y el programa de administración deben ser individualizados.

La inyección debe administrarse por vía subcutánea y el lugar de inyección debe alternarse para evitar lipoatrofia.

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 de peso corporal y día o 0,7-1,0 mg/m^2 de superficie corporal y día. Se han utilizado dosis superiores.

Si el déficit de hormona de crecimiento iniciado en la edad infantil persiste en la adolescencia, se debe continuar el tratamiento hasta que se haya alcanzado el desarrollo somático completo (por ejemplo: composición corporal, masa ósea). Uno de los objetivos terapéuticos durante el periodo de transición es alcanzar una concentración normal de masa ósea, definida con un T *score* > -1 (es decir, estandarizada la media de la concentración de masa ósea en el adulto, calculada mediante absorciometría de rayos X de energía dual y teniendo en consideración el sexo y la etnia). Para más detalles sobre la dosificación, ver el apartado inferior relativo a pacientes adultos.

Niños con 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 y día o 1,0 mg/m^2 de superficie corporal y día. No se debe exceder de una dosis diaria de 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en niños con una velocidad de crecimiento inferior a 1 cm por año y próximos al cierre de la epífisis.

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

Trastorno del crecimiento en insuficiencia renal crónica: Se recomienda una dosis de 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal y día (1,4 mg/m^2 de superficie corporal y 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 con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional: Normalmente se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg de peso y día (1 mg/m^2 de superficie corporal y día) hasta alcanzar la talla final (ver sección 5.1). El tratamiento debe interrumpirse después del primer año de tratamiento si la SDS de velocidad de crecimiento está por debajo de +1. El tratamiento debe interrumpirse si la velocidad de crecimiento es <2 cm/año y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es >14 años (niñas) o >16 años (niños), correspondiente al cierre de las placas de crecimiento epifisario.

Posología recomendada en pacientes pediátricos		
Indicación	mg/kg peso corporal Dosis diaria	mg/m^2 superficie corporal Dosis diaria
Deficiencia de Hormona de Crecimiento en niños	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Síndrome de Prader-Willi en niños	0,035	1,0
Síndrome de Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insuficiencia renal crónica	0,045 - 0,050	1,4
Niños nacidos pequeños para su edad gestacional	0,035	1,0

Deficiencia de hormona de crecimiento en pacientes adultos: La dosis recomendada para reanudar el tratamiento en aquellos pacientes que continúen con hormona de crecimiento tras un déficit de GH en la infancia, es de 0,2-0,5 mg por día. La dosis se debe ir incrementando o disminuyendo gradualmente de acuerdo a las necesidades individuales del paciente, determinadas de acuerdo a la concentración del IGF-I.

En pacientes con déficit de hormona de crecimiento de inicio en la edad adulta, se deberá comenzar con una dosis baja, 0,15-0,3 mg al día. La dosis deberá ser aumentada gradualmente según las necesidades individuales del paciente, determinadas de acuerdo a la concentración del IGF-I.

En ambos casos, el objetivo del tratamiento debe ser alcanzar concentraciones de IGF-I dentro de 2 SDS de la media corregida por la edad. Los pacientes con concentración normal de IGF-I al comienzo del tratamiento deben recibir hormona de crecimiento hasta alcanzar un nivel de IGF-I dentro del rango superior normal, sin exceder las 2 SDS. La respuesta clínica y los efectos secundarios pueden ser también utilizados como guía para el ajuste de la dosis. Es sabido que hay pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento que no llegan a normalizar los niveles de IGF-I a pesar de tener una buena respuesta clínica, y por tanto, no requieren ajuste de dosis. La dosis de mantenimiento no debe exceder de 1,0 mg al día. Las mujeres pueden necesitar dosis más elevadas que los hombres, mostrando los hombres un aumento de la sensibilidad al IGF-I con 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, mientras que los hombres estén sobre-dosificados. Por tanto, la precisión de dosificación de hormona de crecimiento debe ser controlada cada 6 meses. Dado que la producción de hormona de crecimiento fisiológica disminuye con la edad, se reducen los requerimientos de dosis. En pacientes de edad superior a 60 años, la terapia se debe iniciar con una dosis de 0,1 - 0,2 mg al día y debe aumentarse de forma lenta de acuerdo a las necesidades individuales del paciente. Se debe utilizar la dosis mínima eficaz. En estos pacientes las dosis de mantenimiento rara vez exceden los 0,5 mg al día.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

No se empleará somatropina si se observa cualquier signo de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y el l tratamiento oncológico deberá haberse completado antes de iniciar el tratamiento con GH. Deberá interrumpirse el tratamiento si se observan signos de actividad tumoral.

Genotonorm no se administrará para fomentar el crecimiento en los niños con epífisis ya cerradas.

Los pacientes con enfermedades agudas graves que sufran complicaciones posteriores a cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, fallo respiratorio agudo o condiciones similares, no deben ser tratados con Genotonorm (para pacientes en tratamiento con terapia sustitutiva, ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El diagnóstico y el tratamiento con Genotonorm deben ser iniciados y monitorizados por médicos convenientemente cualificados y con experiencia en el diagnóstico y seguimiento de pacientes en la indicación terapéutica correspondiente.

La miositis es un efecto adverso muy raro que puede estar relacionado con el conservante metacresol. En caso de mialgia o dolor intenso en el lugar de la inyección, deberá considerarse la posibilidad de miositis y, una vez confirmada, deberá utilizarse una presentación de Genotonorm sin metacresol.

No deberá superarse la dosis máxima diaria recomendada (ver sección 4.2).

Sensibilidad a insulina
Somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina. En pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir un ajuste una vez que el tratamiento con somatropina ha sido instaurado. Durante el tratamiento con somatropina, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con diabetes, intolerancia a la glucosa o con factores de riesgo adicionales.

Función tiroidea
La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 que puede causar una reducción de las concentraciones en suero de T4 y un incremento de las concentraciones T3 séricas. Mientras que los niveles de hormona tiroidea periférica se han mantenido en los rangos de referencia en la mayoría de sujetos sanos, teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo en sujetos con hipotiroidismo subclínico. En consecuencia, se debe llevar a cabo una monitorización de la función tiroidea en todos los pacientes. El potencial efecto del tratamiento con hormona de crecimiento sobre la función tiroidea se debe monitorizar cuidadosamente en pacientes con hipopituitarismo o con terapia sustitutiva estándar.

Insuficiencia suprarrenal
La introducción del tratamiento con somatropina puede provocar la inhibición de la 11βHSD-1 y reducción de las concentraciones de cortisol sérico. En pacientes tratados con somatropina, puede quedar enmascarada una insuficiencia suprarrenal de origen central (secundaria), previamente no diagnosticada que precise terapia de sustitución con glucocorticoides. Asimismo, los pacientes

tratados con terapia sustitutiva con glucocorticoides por insuficiencia suprarrenal previamente diagnosticada, pueden precisar un incremento de sus dosis de estrés o de mantenimiento, tras el inicio del tratamiento con somatropina (ver sección 4.5).

Uso con terapia de estrógenos vía oral
Si una mujer en tratamiento con somatropina inicia tratamiento con estrógenos orales, es posible que necesite aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal adecuado para su edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina suspende el tratamiento con estrógenos orales, es posible que deba reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o efectos secundarios (ver sección 4.5).

En los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedades malignas, se recomienda prestar atención a los signos de recaída de la tumoración. En el caso de las personas que han padecido un cáncer durante la infancia, se ha notificado un aumento del riesgo de una segunda neoplasia en los pacientes que recibieron tratamiento con somatropina tras la primera neoplasia. Las más frecuentes de estas segundas neoplasias fueron los tumores intracraneales, especialmente los meningiomas, en los pacientes sometidos a radiación de la cabeza para la primera neoplasia.

En los pacientes con trastornos endocrinos, incluida la deficiencia de hormona de crecimiento, es más frecuente observar una epifisiólisis de cadera que en la población general. Por eso, hay que realizar una exploración clínica de las cojeras infantiles durante el tratamiento con somatropina.

Hipertensión intracraneal benigna
En caso de cefalea grave o recidivante, problemas visuales, náuseas y/o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo de ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, debe considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, no existe un criterio establecido sobre la actitud clínica que debe adoptarse en los pacientes cuya hipertensión intracraneal ha remitido. Si se reinstaura el tratamiento con hormona de crecimiento, es necesario vigilar atentamente la aparición de síntomas de hipertensión intracraneal.

Leucemia
Se ha notificado leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, algunos de los cuales habían sido tratados con somatropina. Sin embargo, no existe evidencia de que haya un aumento en la incidencia de leucemia en pacientes receptores de hormona de crecimiento sin factores de predisposición.

Anticuerpos
Al igual que el resto de medicamentos que contienen somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar anticuerpos frente a Genotonorm. Genotonorm ha aumentado la formación de anticuerpos en aproximadamente un 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no tiene efecto sobre la velocidad de crecimiento. Se debe llevar a cabo un análisis de anticuerpos a somatropina en cualquier paciente con ausencia de respuesta no justificada.

Pacientes de edad avanzada
La experiencia en pacientes mayores de 80 años es limitada. Los pacientes ancianos son más sensibles a la acción de Genotonorm, y por lo tanto, pueden ser más propensos a desarrollar reacciones adversas.

Enfermedades agudas graves

Los efectos de Genotonorm sobre la recuperación de pacientes adultos críticos se han evaluado en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos con complicaciones posteriores a cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda. La mortalidad fue superior en los pacientes tratados diariamente con 5,3 u 8 mg de Genotonorm, en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 42% vs. 19%. En base a esta información, este tipo de pacientes no deben ser tratados con Genotonorm. Dado que no existe información disponible sobre la seguridad del tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento en pacientes críticos, los beneficios del tratamiento continuado en esta situación deben considerarse sobre la base de los riesgos potenciales.

En todos los pacientes que desarrollen algún otro tipo de enfermedad aguda en fase crítica o similar, el posible beneficio del tratamiento con Genotonorm deberá ser sopesado en relación con el riesgo potencial que implica.

Pancreatitis

A pesar de que la pancreatitis es rara, debe ser considerada en pacientes tratados con somatropina que presentan dolor abdominal, especialmente en niños.

Síndrome de Prader Willy

En pacientes con síndrome de Prader-Willi, el tratamiento deberá ser siempre combinado con una dieta baja en calorías.

Se han notificado casos de fallecimiento asociados al uso de hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi, que presentaban uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad mórbida (pacientes con un exceso de peso/altura del 200%), antecedentes de insuficiencia respiratoria o apnea del sueño o infección respiratoria no identificada. El riesgo podría estar aumentado en pacientes con uno o más de estos factores.

Antes de iniciar el tratamiento con somatropina en pacientes con síndrome de Prader-Willi, debe evaluarse si existe obstrucción de las vías respiratorias altas, apnea del sueño o infecciones respiratorias.

Si durante la evaluación de la obstrucción de las vías respiratorias altas se encuentran hallazgos patológicos, se debe remitir al niño a un especialista para el tratamiento y la resolución de los trastornos respiratorios (oído, nariz y garganta) antes de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento.

Antes de la instauración del tratamiento con hormona de crecimiento, se debe evaluar si el paciente padece apnea del sueño utilizando métodos reconocidos tales como polisomnografía u oximetría durante la noche, y si hay sospecha de ello, debe monitorizarse.

Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes muestran signos de obstrucción de las vías respiratorias altas (incluyendo el comienzo o aumento de los ronquidos), se deberá interrumpir el tratamiento y se debe realizar una nueva valoración por el especialista.

Todos los pacientes con síndrome de Prader-Willi en los que se sospeche apnea del sueño, deben ser monitorizados.

Debe monitorizarse a los pacientes para vigilar los signos de infección respiratoria ya que deben ser diagnosticados tan pronto como sea posible y tratados de forma intensiva.

En todos los pacientes con síndrome de Prader-Willi, también se debe realizar un control eficaz del peso antes y durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

La escoliosis es frecuente en pacientes con síndrome de Prader-Willi. La escoliosis puede acentuarse durante períodos de crecimiento rápido en cualquier niño. Se deben monitorizar los signos de escoliosis durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

La experiencia en tratamiento prolongado en adultos y en pacientes con síndrome de Prader-Willi es limitada.

Nacidos pequeños para su edad gestacional
Antes de comenzar el tratamiento en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG), se deben descartar otros problemas médicos o tratamientos que pudieran ser causa del trastorno de crecimiento.

En niños PEG se recomienda comprobar la insulina y la glucosa en sangre, en ayunas, antes de iniciar el tratamiento y posteriormente realizar controles anuales. En pacientes con riesgo añadido de diabetes mellitus (p. ej., antecedentes familiares de diabetes, obesidad, resistencia grave a la insulina, acantosis nigricans), se debe realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT). En caso de diabetes ya establecida, no se debe administrar la hormona de crecimiento.

En niños PEG se recomienda comprobar los niveles de IGF-I antes de comenzar el tratamiento, repitiendo los análisis dos veces al año. Si en controles repetidos, los niveles de IGF-1 estuvieran por encima de +2 SDS, en comparación con los valores de referencia respecto a edad y estado de pubertad, se puede tener en cuenta la relación IGF-1/IGFBP-3 para considerar el ajuste de dosis.

La experiencia de inicio de tratamiento en pacientes PEG cercano al inicio de la pubertad es limitada. Por tanto, no se recomienda comenzar el tratamiento cerca del inicio de la pubertad. La experiencia en pacientes con Síndrome de Silver-Russell es limitada.

Parte de la ganancia de talla obtenida con el tratamiento con hormona de crecimiento en niños PEG se puede perder si el tratamiento se interrumpe antes de alcanzar la talla final.

Insuficiencia renal crónica
El inicio del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica requiere que la función renal esté por debajo del 50% de lo normal. Para verificar los trastornos de crecimiento, el crecimiento debería evaluarse durante un año antes de iniciar el tratamiento. Durante este periodo, se deberá haber establecido tratamiento conservador para la insuficiencia renal crónica (que incluye control de la acidosis, del hiperparatiroidismo y del estado nutricional) y mantenerlo durante la terapia. El tratamiento debe interrumpirse en caso de trasplante renal.

Hasta la fecha, no hay datos disponibles sobre la altura final en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con Genotonorm.

Contenido en sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene somatropina que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. En los pacientes con deficiencia de hormona adrenocorticotropa (ACTH) debe reajustarse cuidadosamente el tratamiento de sustitución con glucocorticoides, con el fin de evitar cualquier efecto inhibidor sobre el crecimiento. Por tanto, los pacientes tratados con glucocorticoides deben tener su crecimiento cuidadosamente monitorizado con el fin de valorar el potencial impacto del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento.

La hormona de crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal de origen central previamente no descubierta o hacer que las dosis bajas de sustitución de glucocorticoides no sean eficaces (ver sección 4.4).

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, sugieren que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos conocidos que se metabolizan por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p.ej., esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar de forma especial, dando lugar a niveles plasmáticos más bajos de estos compuestos. La relevancia clínica de este hallazgo se desconoce.

Ver también sección 4.4 para información relacionada con diabetes mellitus y trastornos tiroideos.

En mujeres en tratamiento de sustitución con estrógenos orales, puede ser necesaria una dosis más alta de hormona de crecimiento para alcanzar el objetivo del tratamiento (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Los estudios realizados en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo, desarrollo embriofetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). No se dispone de estudios clínicos de exposición en embarazos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar medicamentos que contienen somatropina durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia
No se han llevado a cabo estudios clínicos con medicamentos que contienen somatropina en mujeres en periodo de lactancia. Se desconoce si la somatropina se excreta en la leche materna, aunque la absorción de la proteína intacta en el tracto gastrointestinal del lactante es poco probable. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administran medicamentos que contienen somatropina a mujeres en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Genotonorm sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8. Reacciones adversas

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por una disminución del volumen extracelular. Cuando se instaura el tratamiento con somatropina este déficit se corrige rápidamente. En los pacientes adultos, los efectos secundarios relacionados con la retención de líquidos, tales como edema periférico, edema facial, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia, son frecuentes. En general, estos efectos secundarios son de leves a moderados, surgen durante los primeros meses de tratamiento y desaparecen de forma espontánea o con reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad del paciente, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el momento del inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. En los niños, estos efectos adversos son poco frecuentes.

Genotonorm produce un aumento en la formación de anticuerpos en aproximadamente un 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no se han asociado cambios clínicos con su formación, ver sección 4.4.

Tabla de reacciones adversas

La tabla 1 muestra las reacciones adversas ordenadas bajo los encabezados de clasificación de órganos del sistema y frecuencia, para niños y adultos, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	**Muy frecuentes (≥1/10)**	**Frecuentes (≥1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)**	**Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)**	**Muy raras (<1/10.000)**	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			(Niños) Leucemia†			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						(Adultos y Niños) Diabetes mellitus tipo 2
Trastornos del sistema nervioso		(Adultos) Parestesia* (Adultos) Síndrome del túnel carpiano	(Niños) Hipertensión intracraneal benigna (Niños) Parestesia*			(Adultos) Hipertensión intracraneal benigna (Adultos y Niños) Cefalea
Trastornos de la piel y del tejido			(Niños) Erupción**,			(Adultos) Erupción**,

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	**Muy frecuentes (≥1/10)**	**Frecuentes (≥1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)**	**Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)**	**Muy raras (<1/10.000)**	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
subcutáneo			Prurito**, Urticaria**			Prurito**, Urticaria**
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	(Adultos) Artralgia*	(Adultos) Mialgia* (Adultos) Rigidez musculoesquelética * (Niños) Artralgia*	(Niños) Mialgia*			(Niños) Rigidez musculoesquelética*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			(Adultos y Niños) Ginecomastia			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	(Adultos) Edema periférico*	(Niños) Reacción en la zona de inyección[$]	(Niños) Edema periférico*			(Adultos y Niños) Edema facial* (Adultos) Reacción en la zona de inyección [$]
Exploraciones complementarias						(Adultos y Niños) Cortisol disminuido en sangre[‡]

* En general, estas reacciones adversas son de leves a moderadas, aparecen en los primeros meses de tratamiento y remiten espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estas reacciones adversas está relacionada con la dosis administrada y la edad de los pacientes, y es posible que esté inversamente relacionada con la edad de los pacientes en el momento de aparición de la deficiencia de hormona de crecimiento.
** Reacciones adversas identificadas en la poscomercialización.
$ Se han notificado reacciones transitorias en la zona de inyección en niños.
‡ Se desconoce la importancia clínica.
† Notificada en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, si bien la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

<u>Reducción de los niveles de cortisol en suero</u>

Se ha notificado que somatropina reduce los niveles de cortisol en suero, posiblemente por afectar a las proteínas transportadoras o por aumento del aclaramiento hepático. La importancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. Sin embargo, la terapia sustitutiva con corticosteroides debe ser optimizada antes de iniciar el tratamiento con Genotonorm.

Síndrome de Prader-Willi

Se han notificado casos raros de muerte súbita en pacientes con síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina en la experiencia poscomercialización, aunque no se ha demostrado que exista relación causal.

Leucemia

Se han notificado casos de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento, algunos de los cuales recibieron tratamiento con somatropina y se incluyeron en la experiencia poscomercialización. Sin embargo, no existen indicios de un aumento del riesgo de leucemia sin factores predisponentes, como la radiación cerebral o de la cabeza.

Epifisiólisis femoral superior y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Se han notificado casos de epifisiólisis femoral superior y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en niños tratados con hormona de crecimiento. La epifisiólisis femoral superior se produce con mayor frecuencia en caso de trastornos endocrinos y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en caso de baja estatura. No obstante, se desconoce si estas dos afecciones aparecen o no con mayor frecuencia durante el tratamiento con somatropina. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de su diagnóstico en niños con malestar o dolor en la cadera o la rodilla.

Otras reacciones adversas al fármaco

Otras reacciones adversas al fármaco pueden considerarse efectos de clase de la somatropina, tales como la posibilidad de hiperglucemia causada por la disminución de la sensibilidad a la insulina, la disminución de la concentración de tiroxina libre y la hipertensión intracraneal benigna.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

La sobredosis aguda podría causar, inicialmente, hipoglucemia y posteriormente hiperglucemia.

La sobredosis a largo plazo produce los signos y síntomas conocidos del exceso de la hormona de crecimiento humana.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos
Código ATC: H01A C01

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 movilizando 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 y de IGFBP-3 (proteína trasportadora del factor de crecimiento insulínico) 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 plasmáticos 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 puede observarse una reducción de colesterol total plasmático.

- Metabolismo de los hidratos de carbono: La somatropina aumenta la insulina pero normalmente no varía la glucosa en sangre en ayunas. Los niños con hipopituitarismo pueden experimentar hipoglucemia en ayunas. La somatropina puede invertir esta situación.

- Metabolismo hidroelectrolítico: La deficiencia de hormona de crecimiento se asocia a una disminución del volumen plasmático y extracelular. Ambos aumentan rápidamente después del tratamiento con somatropina. La somatropina causa 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 de la 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 no ha quedado todavía aclarado. Una disminución en la resistencia vascular periférica puede contribuir a este efecto.

En ensayos clínicos realizados en niños con talla baja, nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG), se han utilizado dosis de 0,033 y 0,067 mg/kg de peso/día para el tratamiento hasta alcanzar la talla final. En 56 pacientes que recibieron tratamiento continuo y alcanzaron una talla cercana a la final, el cambio medio de talla respecto a la talla al comienzo del tratamiento fue +1,90 SDS (0,033 mg/kg peso por día) y +2,19 SDS (0,067 mg/kg de peso por día). Los datos bibliográficos de niños PEG sin tratamiento que no muestran una recuperación temprana en el crecimiento sugieren un crecimiento tardío de 0,5 SDS.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad de Genotonorm administrado subcutáneamente es de aproximadamente un 80% tanto en sujetos sanos como en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento. Una dosis subcutánea de 0,035 mg/kg de Genotonorm origina unos valores plasmáticos de C_{max} y t_{max} en el rango de 13-35 ng/ml y 3-6 horas respectivamente.

Eliminación
La semivida final de Genotonorm después de administración intravenosa en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento es de alrededor de 0,4 horas. Sin embargo, después de administración subcutánea, se alcanzan semividas de 2-3 horas. La diferencia observada es probablemente debida a la absorción más lenta en el lugar de la inyección subcutánea.

Grupos de población
La biodisponibilidad absoluta de Genotonorm parece ser similar tanto en hombres como en mujeres tras administración subcutánea.

La información sobre la farmacocinética de Genotonorm en la población geriátrica y pediátrica, en razas diferentes y en pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardiaca falta o es incompleta.

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 posteriormente a la adición de bleomicina, fármaco radio mimético. La significación clínica de este hallazgo no está clara.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo (cámara anterior)
Glicina (E640)
Dihidrógeno fosfato de sodio anhidro (E339)
Hidrógeno fosfato de sodio anhidro (E339)
Manitol (E421)

Disolvente (cámara posterior)
Agua para preparaciones inyectables
Manitol (E421)
Metacresol

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 28 días a 2ºC – 8ºC.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez reconstituido, el medicamento puede conservarse hasta 28 días a 2ºC – 8ºC. Otro tiempo y condiciones de almacenamiento diferentes durante la utilización son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Antes de su reconstitución
Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC) o durante un periodo máximo de 1 mes a temperatura no superior a 25ºC. Conservar el vial de doble cámara o el dispositivo precargado en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Después de su reconstitución
Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC). No congelar. Conservar el vial de doble cámara o el dispositivo precargado en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Polvo y 1 ml de disolvente en viales de vidrio de doble cámara (vidrio tipo I), separado por un émbolo de goma (bromobutilo). El vial está sellado en un extremo con un disco de goma (bromobutilo) y una cápsula de aluminio, y en el otro extremo con un tapón de goma (bromobutilo). El vial de doble cámara se suministra para utilizar con un dispositivo de inyección reutilizable, Kabipen o se presenta ya incluido dentro de un dispositivo multidosis precargado y desechable, GoQuick.

Los dispositivos de inyección Genotonorm Pen tienen un código de color, y deben utilizarse con el vial de doble cámara de Genotonorm que coincida con el código de color, para proporcionar la dosis correcta. El dispositivo de inyección Genotonorm Pen 5,3 (azul) se debe utilizar con el vial de Genotonorm Kabipen 5,3 mg (azul). El dispositivo de inyección Genotonorm Pen 12 (violeta) se debe utilizar con el vial de Genotonorm Kabipen 12 mg (violeta).

El dispositivo precargado GoQuick 5,3 mg tiene el azul como código de color. El dispositivo precargado GoQuick 12 mg tiene el violeta como código de color.

Presentación	Tamaño de envase
Genonotonorm KABIPEN 5,3 mg	1 x 5,3 mg; 5 x 5,3 mg; 1 dispositivo precargado x 5,3 mg; 5 dispositivos precargado x 5,3 mg
Genonotonorm KABIPEN 12 mg	1 x 12 mg; 5 x 12 mg; 1 dispositivo precargado x 12 mg; 5 dispositivos precargados x 12 mg

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstituir el polvo únicamente con el disolvente suministrado.

Vial de doble cámara: La solución se prepara enroscando el dispositivo de inyección o las partes del dispositivo precargado GoQuick de forma que el disolvente se mezcle con el polvo en el vial de doble cámara. Disolver suavemente el fármaco inclinándolo con cuidado hacia adelante y hacia atrás. No agitar enérgicamente porque podría producirse una desnaturalización del principio activo. La solución reconstituida es casi incolora o ligeramente opalescente. La solución reconstituida para inyección debe ser inspeccionada antes de su uso y sólo deberán utilizarse soluciones transparentes sin partículas.

Las instrucciones detalladas para la preparación y administración del producto Genotonorm reconstituido se indican en la sección 3 "Inyección de Genotonorm Kabipen" del prospecto y en las Instrucciones de Uso que se suministran con el dispositivo utilizado.

Cuando se usa un dispositivo de inyección o el dispositivo precargado GoQuick, la aguja de inyección se debe enroscar antes de la reconstitución.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PFIZER, S.L.
Avda. de Europa 20 B,
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genotonorm Kabipen 5,3 mg:	59.427
Genotonorm Kabipen 12 mg:	60.117

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:
Genotonorm Kabipen 5,3 mg: 18/junio/1992
Genotonorm Kabipen 12 mg: 7/octubre/1993
Fecha de la última renovación: 21/abril/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2024