

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Genotropin® C
Somatropina
Solución
5.3 mg(16 UI) y 12.0 mg(36 UI)
Inyectable

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Genotropin® C

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Somatropina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución
Inyectable

Fórmula:

El cartucho con dos compartimentos:

Compartimento con polvo liofilizado contiene:

Somatropina	5.3 mg ó 12.0 mg
Equivalente a	16 UI 36 UI
Excipiente cs	

Compartimento con diluyente contiene: m-cresol, manitol y agua para la fabricación de inyectables 1 mL.

La pluma precargada con cartucho con dos compartimentos:

Compartimento con polvo liofilizado contiene:

Somatropina	5.3 mg ó 12.0 mg
Equivalente a	16 UI 36 UI
Excipiente cs	

Compartimento con diluyente contiene: m-cresol, manitol y agua para la fabricación de inyectables 1 mL.

Somatropina de origen ADN recombinante expresado en *Escherichia coli*.

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La somatropina está indicada en el tratamiento a largo plazo de los niños que tienen problemas de crecimiento debido a las siguientes condiciones:

- Secreción insuficiente de hormona de crecimiento.
- Síndrome de Turner.
- Insuficiencia renal crónica.
- Niños que nacieron pequeños para la edad gestacional.
- Síndrome de Prader Willi.
- Talla baja idiopática.
- La somatropina también está indicada para mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader-Willi.

- La somatropina está indicada en la terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción:

Después de una inyección subcutánea (SC) de 0.03 mg/kg en el muslo de GENOTROPIN® C (1.3 mg/ml) en pacientes adultos con deficiencia de hormona del crecimiento (DHC), aproximadamente 80% de la dosis estuvo sistemáticamente disponible cuando se comparó con la disponibilidad después de una dosis intravenosa. Los resultados fueron comparables en pacientes de ambos géneros sexuales. Se observó una biodisponibilidad similar en sujetos masculinos adultos sanos.

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

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

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

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

Distribución:

El volumen promedio de distribución de somatropina después de la administración a adultos con DHC se estimó que era 1.3 (\pm 0.8) L/kg.

Metabolismo:

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

Excreción:

La depuración promedio de la somatropina administrada subcutáneamente en 16 pacientes adultos con DHC fue 0.3 (\pm 0.11) L/horas/kg.

Poblaciones especiales

Pediátrica: La farmacocinética de somatropina es similar en los pacientes adultos y pediátricos con DHC

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

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

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

Propiedades Farmacodinámicas

La somatropina es una hormona metabólica potente, de importancia para el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas. En niños con secreción insuficiente de hormona de crecimiento endógena, 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 sistema músculo esquelético, así como movilizándolo la grasa corporal. El tejido adiposo visceral responde de forma especial a la somatropina. Además del incremento de la lipólisis, la somatropina disminuye la absorción de triglicéridos en los depósitos adiposos del cuerpo. Las concentraciones séricas de IGF-I (factor de crecimiento similar a insulina-I) y de IGFBP3 (proteína de fijación 3 del factor de crecimiento similar a insulina) aumentan por acción de la somatropina. Además, se han demostrado las siguientes acciones:

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

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 revertir esta situación.

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

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

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

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

6. CONTRAINDICACIONES

La somatropina está contraindicada en los pacientes con evidencia de actividad neoplásica y en pacientes con crecimiento incontrolado de tumores intracraneales benignos. La terapia anti-tumoral se debe completar antes de comenzar con somatropina.

La somatropina está contraindicada en pacientes con enfermedad aguda en estado crítico debido a las complicaciones posteriores a una cirugía de corazón abierto o cirugía abdominal, al trauma múltiple accidental, o insuficiencia respiratoria aguda. Dos estudios clínicos controlados con placebo (N=522), realizados en pacientes adultos para evaluar los efectos de 5.3 u 8 mg (16 ó 24 UI) de somatropina durante la estancia en cuidados intensivos, mostró una mortalidad significativamente mayor (41.9%

contra 19.3%) en los pacientes tratados con somatropina comparados con aquellos que recibieron placebo (Ver sección **Precauciones Generales**, para uso en pacientes que están recibiendo somatropina como reemplazo de la hormona de crecimiento).

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

7. PRECAUCIONES GENERALES

Existen reportes de eventos fatales asociados con el uso de la hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historia de deterioro respiratorio, apnea del sueño o infección respiratoria no identificada. Otro posible factor de riesgo es el ser del género masculino. Los pacientes con síndrome de Prader-Willi deben ser evaluados en lo que se refiere a la obstrucción de las vías aéreas superiores antes de iniciar el tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes demuestran señales de obstrucción de las vías aéreas superiores (incluyendo inicio de o incremento de ronquidos), el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con síndrome de Prader-Willi deben ser evaluados en lo que se refiere a la apnea del sueño y deben ser supervisados si se sospecha de apnea del sueño. Estos pacientes también deben tener un control eficaz del peso y ser supervisados en lo que se refiere a signos de infecciones respiratorias, que deben ser diagnosticadas tan pronto como sea posible y ser tratadas agresivamente.

La miositis es un evento adverso muy raro que se puede relacionar con el conservador m-cresol. Si se presenta una mialgia o dolor desproporcionado en el sitio de la inyección, se debe considerar la miositis y, de ser confirmada, se debe utilizar una presentación de somatropina sin m-cresol.

La somatropina reduce la sensibilidad a la insulina y por lo tanto los pacientes deben ser observados en lo que se refiere a la evidencia de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa como para cumplir con los criterios de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina es más grande en aquellos pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2, tal como obesidad, antecedentes familiares de diabetes, tratamiento con esteroides, o una previa tolerancia a la glucosa deteriorada. En pacientes con diabetes mellitus preexistente, la dosis de la terapia antidiabética podría requerir un ajuste cuando se inicia la administración de la somatropina.

En general, los niveles periféricos de la hormona tiroidea permanecen dentro de la gama normal de referencia durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, hay una conversión incrementada de T4 a T3, que puede resultar en una reducción en las concentraciones de T4 en suero y un aumento de las concentraciones de T3 en suero. Este efecto puede ser de importancia clínica para pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes se pudiera teóricamente desarrollar el hipotiroidismo. Por el contrario puede ocurrir hipotiroidismo leve en pacientes que reciben terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, es aconsejable analizar la función tiroidea poco después de iniciado el tratamiento con somatropina y después de los ajustes de las dosis.

En pacientes con deficiencia de la hormona del crecimiento secundaria al tratamiento de una enfermedad maligna, se recomienda supervisar los signos de recaída de la malignidad.

En los pacientes con trastornos endócrinos, incluyendo la deficiencia de hormona del crecimiento, puede ocurrir deslizamiento de la epífisis de la cadera más frecuentemente que en la población en general. Los niños que desarrollen cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

En caso de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda realizar un examen del fondo del ojo para detectar papiledema. Si se confirma el papiledema, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y si es necesario, se debe interrumpir el tratamiento con hormona de crecimiento. En la actualidad no se tiene evidencia suficiente para guiar la decisión de reintroducir o no la terapia con hormona de crecimiento en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona de crecimiento, es necesaria la supervisión cuidadosa de los síntomas de hipertensión intracraneal.

La progresión de la escoliosis puede ocurrir en los pacientes que experimentan un crecimiento rápido. Debido a que la hormona de crecimiento aumenta la tasa de crecimiento, los médicos deben estar alertas a esta anomalía, que puede manifestarse durante la terapia con hormona de crecimiento. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Prader-Willi.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la función renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de iniciar tratamiento con somatropina. Para verificar alteraciones del crecimiento, se debe dar seguimiento al crecimiento durante un año antes de instituir la terapia. El tratamiento conservador para la insuficiencia renal, se debe haber establecido y se debe mantener durante el tratamiento con la hormona de crecimiento. La somatropina se debe interrumpir al ocurrir el trasplante renal.

Si los pacientes que están recibiendo reemplazo de hormona de crecimiento presentan enfermedad aguda en estado crítico, se debe considerar el beneficio potencial de continuar el tratamiento con somatropina contra el riesgo potencial (Ver sección **Contraindicaciones**)

La somatropina es ineficaz para la promoción del crecimiento en niños con las epífisis cerradas.

Efectos sobre la capacidad de conducir o uso de maquinaria

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

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Los estudios de reproducción en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en el feto. Sin embargo, no hay estudios en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios reproductivos en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, la somatropina debe usarse durante el embarazo sólo si se necesita claramente.

Durante el embarazo normal los niveles de hormona de crecimiento de la pituitaria caen notablemente después de la semana 20 de gestación, siendo reemplazada casi totalmente por la hormona de crecimiento placentaria para la semana 30. Por lo tanto es improbable que la terapia de reposición continua con somatropina sea necesaria en mujeres con deficiencia de hormona de crecimiento en el tercer trimestre del embarazo.

No se sabe si la somatropina se excreta en la leche materna, pero la absorción de la proteína intacta en el tracto gastrointestinal de los infantes es muy poco probable.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Clases por sistema/órgano

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por déficit del volumen extracelular. Este déficit se corrige rápidamente cuando se inicia el tratamiento con somatropina. En general, en los pacientes adultos, los efectos adversos relacionados con la retención de líquido, como edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, aparecen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y, posiblemente se relaciona inversamente con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona del crecimiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas categorizadas por clase de órgano o sistema y frecuencia en niños y adultos de manera separada. Se utiliza la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Lista tabulada de reacciones adversas

Clase de órgano o sistema	Muy común (≥1/10)	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco común (≥1/1000 a <1/100)	Rara (≥1/10,000 a <1/1000)	Muy rara (<1/10,000)	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)				(Niños) leucemia		
Trastornos del metabolismo y la nutrición						Diabetes mellitus tipo 2
Trastornos del sistema nervioso		(Adultos) parestesia	(Niños) parestesia	(Niños) hipertensión intracraneal benigna		(Adultos) hipertensión intracraneal benigna
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	(Adultos) artralgia	(Adultos) mialgia (Niños) artralgia (Adultos) rigidez músculoesquelética		(Niños) mialgia		(Niños) rigidez músculoesquelética
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	(Adultos) edema periférico	(Niños) reacciones en el sitio de inyección	(Niños) edema periférico			(Adultos) reacción en el sitio de inyección
Investigaciones						Disminución del cortisol en sangre

Se han informado reacciones transitorias en el sitio de inyección en niños.

Se ha reportado que la somatropina reduce los niveles de cortisol en suero. La relevancia clínica es desconocida.

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

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

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

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos metabolizados por la citocromo P4503A4 (por ejemplo esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina). La importancia clínica de esta interacción potencial es desconocida.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Se ha reportado que la somatropina reduce los niveles de cortisol en suero.

Las concentraciones séricas de IGF-I (factor de crecimiento similar a insulina-I) y de IGFBP3 (proteína de fijación 3 del factor de crecimiento similar a la insulina) son incrementadas por la somatropina.

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 sérico.

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

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 revertir esta situación.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD.

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

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

Se ha observado un aumento de la fragilidad cromosómica en un estudio *in vitro* en los linfocitos de pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo con somatropina y posterior a la adición de bleomicina, fármaco radio mimético. La significancia clínica de este hallazgo no está clara.

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

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El esquema de dosis y administración debe personalizarse para cada individuo. La somatropina debe administrarse subcutáneamente y se debe variar el sitio de inyección para prevenir la lipoatrofia.

Tabla 1. Dosis recomendadas para pacientes pediátricos

Indicación	Dosis Diaria			
	mg/kg de peso corporal	UI/kg de peso corporal	mg/m ² de superficie corporal	UI/m ² de superficie corporal
Deficiencia de	0.025-0.035	0.07-0.10	0.7-1.0	2.1-3.0

hormona de crecimiento				
Síndrome de Turner	0.045-0.050	0.14	1.4	4.3
Insuficiencia renal crónica	0.045-0.050	0.14	1.4	4.3
Síndrome de Prader-Willi	0.035	0.10	1.0	3.0
Pequeño para la edad gestacional	0.035-0.067	0.10-0.20	1.0-2.0	3.0-6.0
Talla baja idiopática	Hasta 0,067	Hasta 0,20	Hasta 2,0	Hasta 6,0

Recomendaciones para la dosificación de pacientes adultos con deficiencia de hormona del crecimiento:

La dosis recomendada al inicio de la terapia es de 0.15 a 0.30 mg (0.45 a 0.90 UI) por día. La dosis final debe titularse individualmente como sea necesario con respecto a la edad y al género. La dosis diaria de mantenimiento rara vez excede 1.3 mg (4 UI) al día. Las mujeres pueden requerir dosis más altas que los hombres. Como la producción fisiológica normal de la hormona del crecimiento disminuye con la edad, los requerimientos de dosis pueden reducirse. La respuesta clínica, los eventos adversos y la determinación de IGF-I sérica pueden usarse como guía para la dosificación.

Criterios para el tratamiento de niños con talla baja idiopática:

Niños con estatura por abajo de menos 2.25 desviaciones estándar (Percentil 1.2) para su edad, sexo y grupo poblacional sin evidencia de enfermedades sistémica, endócrina, nutricional o cromosómica, debieran considerarse para el tratamiento con hormona de crecimiento. La edad debiera tenerse en cuenta en la decisión para iniciar el tratamiento; el tratamiento, idealmente, debiera iniciarse antes de la pubertad.

Duración del tratamiento con hormona de Crecimiento:

El tratamiento debiera interrumpirse al haber alcanzado la estatura cercana a la de la edad adulta (velocidad de crecimiento < 2 cm/año y o edad ósea de > 16 años en el género masculino y > 14 años en el género femenino). Alternativamente, el tratamiento puede discontinuarse cuando la estatura está en valores correspondientes al adulto normal (por arriba de – 2 desviaciones estándar).

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis aguda puede conducir inicialmente a hipoglicemia y subsecuentemente a hiperglicemia. La sobredosis a largo plazo podría dar como resultado signos y síntomas consistentes con los efectos conocidos de un exceso de hormona de crecimiento humana.

15. PRESENTACIONES

Caja con un cartucho con dos compartimentos: un compartimento con 5.3 mg (16 UI) ó 12 mg (36 UI) de polvo liofilizado y el otro compartimento con 1 mL de diluyente.
(Para utilizarse en el dispositivo de reconstitución GENOTROPIN PEN-NO INCLUIDO)

Caja con una pluma precargada Genotropin Go Quick, con un cartucho con dos compartimentos: un compartimento con 5.3 mg (16 UI) ó 12 mg (36 UI) de polvo liofilizado y el otro compartimento con 1 mL de diluyente.

Todas las presentaciones con instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese en refrigeración (2°C a 8°C). No se congele.

Protéjase de la luz.

Hecha la mezcla el producto se conserva por 28 días en refrigeración (2°C a 8°C).

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y lactancia.

La solución no deberá agitarse durante su reconstitución.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C. V.

Km. 63 Carretera México-Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 002M94 SSA IV
®Marca Registrada

Genotropin Pen
(Pluma para la administración de
medicamentos)
Reg No. 1392E2015 SSA.

Clave de IPP: 173300416T0080

Fecha de aprobación: 23 de mayo de 2017

Para control Interno de Pfizer

Elaboró:	Lluvia De Gante
Fecha de elaboración:	16Mar17
Gerente médico:	María E. Rubio Borja
Notificación al Gerente Médico:	16Mar17
Referencia:	CDS 7 (18Dic14)
Motivo y descripción del cambio:	Corrección del rubro 3 para alinear las concentraciones con el registro sanitario vigente. Actualización del rubro 18. Esta IPP será sometida en la adición de Puurs como sitio alternativo de fabricación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Genotropin® C
Somatropina
Solución
5.3 mg(16 UI) y 12.0 mg(36 UI)
Inyectable

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Genotropin® C

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Somatropina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

**Solución
Inyectable**

Fórmula:

El cartucho con dos compartimentos:

Compartimento con polvo liofilizado contiene:

Somatropina 5.3 mg ó 12.0 mg

Equivalente a 16 UI 36 UI

Excipiente cs

Compartimento con diluyente contiene: m-cresol, manitol y agua para la fabricación de inyectables 1 mL.

La pluma precargada con cartucho con dos compartimentos:

Compartimento con polvo liofilizado contiene:

Somatropina 5.3 mg ó 12.0 mg

Equivalente a 16 UI 36 UI

Excipiente cs

Compartimento con diluyente contiene: m-cresol, manitol y agua para la fabricación de inyectables 1 mL.

Somatropina de origen ADN recombinante expresado en *Escherichia coli*.

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La somatropina está indicada en el tratamiento a largo plazo de los niños que tienen problemas de crecimiento debido a las siguientes condiciones:

- Secreción insuficiente de hormona de crecimiento.
- Síndrome de Turner.
- Insuficiencia renal crónica.
- Niños que nacieron pequeños para la edad gestacional.
- Síndrome de Prader Willi.
- Talla baja idiopática.
- La somatropina también está indicada para mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader-Willi.

- La somatropina está indicada en la terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento.

5. CONTRAINDICACIONES

La somatropina está contraindicada en los pacientes con evidencia de actividad neoplásica y en pacientes con crecimiento incontrolado de tumores intracraneales benignos. La terapia anti-tumoral se debe completar antes de comenzar con somatropina.

La somatropina está contraindicada en pacientes con enfermedad aguda en estado crítico debido a las complicaciones posteriores a una cirugía de corazón abierto o cirugía abdominal, al trauma múltiple accidental, o insuficiencia respiratoria aguda. Dos estudios clínicos controlados con placebo (N=522), realizados en pacientes adultos para evaluar los efectos de 5.3 u 8 mg (16 ó 24 UI) de somatropina durante la estancia en cuidados intensivos, mostró una mortalidad significativamente mayor (41.9% contra 19.3%) en los pacientes tratados con somatropina comparados con aquellos que recibieron placebo (Ver sección **Precauciones Generales**, para uso en pacientes que están recibiendo somatropina como reemplazo de la hormona de crecimiento).

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

6. PRECAUCIONES GENERALES

Existen reportes de eventos fatales asociados con el uso de la hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historia de deterioro respiratorio, apnea del sueño o infección respiratoria no identificada. Otro posible factor de riesgo es el ser del género masculino. Los pacientes con síndrome de Prader-Willi deben ser evaluados en lo que se refiere a la obstrucción de las vías aéreas superiores antes de iniciar el tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes demuestran señales de obstrucción de las vías aéreas superiores (incluyendo inicio de o incremento de ronquidos), el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con síndrome de Prader-Willi deben ser evaluados en lo que se refiere a la apnea del sueño y deben ser supervisados si se sospecha de apnea del sueño. Estos pacientes también deben tener un control eficaz del peso y ser supervisados en lo que se refiere a signos de infecciones respiratorias, que deben ser diagnosticadas tan pronto como sea posible y ser tratadas agresivamente.

La miositis es un evento adverso muy raro que se puede relacionar con el conservador m-cresol. Si se presenta una mialgia o dolor desproporcionado en el sitio de la inyección, se debe considerar la miositis y, de ser confirmada, se debe utilizar una presentación de somatropina sin m-cresol.

La somatropina reduce la sensibilidad a la insulina y por lo tanto los pacientes deben ser observados en lo que se refiere a la evidencia de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa como para cumplir con los criterios de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina es más grande en aquellos pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2, tal como obesidad, antecedentes familiares de diabetes, tratamiento con esteroides, o una previa tolerancia a la glucosa deteriorada. En pacientes con diabetes mellitus preexistente, la dosis de la terapia antidiabética podría requerir un ajuste cuando se inicia la administración de la somatropina.

En general, los niveles periféricos de la hormona tiroidea permanecen dentro de la gama normal de referencia durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, hay una conversión incrementada de T4 a T3, que puede resultar en una reducción en las concentraciones de T4 en suero y un aumento de las concentraciones de T3 en suero. Este efecto puede ser de importancia clínica para pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes se pudiera teóricamente desarrollar el hipotiroidismo. Por el contrario puede ocurrir hipotiroidismo leve en pacientes que reciben terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, es aconsejable analizar la función tiroidea poco después de iniciado el tratamiento con somatropina y después de los ajustes de las dosis.

En pacientes con deficiencia de la hormona del crecimiento secundaria al tratamiento de una enfermedad maligna, se recomienda supervisar los signos de recaída de la malignidad.

En los pacientes con trastornos endócrinos, incluyendo la deficiencia de hormona del crecimiento, puede ocurrir deslizamiento de la epífisis de la cadera más frecuentemente que en la población en general. Los niños que desarrollen cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

En caso de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda realizar un examen del fondo del ojo para detectar papiledema. Si se confirma el papiledema, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y si es necesario, se debe interrumpir el tratamiento con hormona de crecimiento. En la actualidad no se tiene evidencia suficiente para guiar la decisión de reintroducir o no la terapia con hormona de crecimiento en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con hormona de crecimiento, es necesaria la supervisión cuidadosa de los síntomas de hipertensión intracraneal.

La progresión de la escoliosis puede ocurrir en los pacientes que experimentan un crecimiento rápido. Debido a que la hormona de crecimiento aumenta la tasa de crecimiento, los médicos deben estar alertas a esta anomalía, que puede manifestarse durante la terapia con hormona de crecimiento. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Prader-Willi.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la función renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de iniciar tratamiento con somatropina. Para verificar alteraciones del crecimiento, se debe dar seguimiento al crecimiento durante un año antes de instituir la terapia. El tratamiento conservador para la insuficiencia renal, se debe haber establecido y se debe mantener durante el tratamiento con la hormona de crecimiento. La somatropina se debe interrumpir al ocurrir el trasplante renal.

Si los pacientes que están recibiendo reemplazo de hormona de crecimiento presentan enfermedad aguda en estado crítico, se debe considerar el beneficio potencial de continuar el tratamiento con somatropina contra el riesgo potencial (Ver sección **Contraindicaciones**)

La somatropina es ineficaz para la promoción del crecimiento en niños con las epífisis cerradas.

Efectos sobre la capacidad de conducir o uso de maquinaria

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

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Los estudios de reproducción en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en el feto. Sin embargo, no hay estudios en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios reproductivos en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, la somatropina debe usarse durante el embarazo sólo si se necesita claramente.

Durante el embarazo normal los niveles de hormona de crecimiento de la pituitaria caen notablemente después de la semana 20 de gestación, siendo reemplazada casi totalmente por la hormona de crecimiento placentaria para la semana 30. Por lo tanto es improbable que la terapia de reposición continua con somatropina sea necesaria en mujeres con deficiencia de hormona de crecimiento en el tercer trimestre del embarazo.

No se sabe si la somatropina se excreta en la leche materna, pero la absorción de la proteína intacta en el tracto gastrointestinal de los infantes es muy poco probable.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Clases por sistema/órgano

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por déficit del volumen extracelular. Este déficit se corrige rápidamente cuando se inicia el tratamiento con somatropina. En general, en los pacientes adultos, los efectos adversos relacionados con la retención de líquido, como edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, aparecen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y, posiblemente se relaciona inversamente con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona del crecimiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas categorizadas por clase de órgano o sistema y frecuencia en niños y adultos de manera separada. Se utiliza la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Lista tabulada de reacciones adversas

Clase de órgano o sistema	Muy común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)	Muy rara ($< 1/10,000$)	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)				(Niños) leucemia		
Trastornos del metabolismo y la nutrición						Diabetes mellitus tipo 2
Trastornos del sistema nervioso		(Adultos) parestesia	(Niños) parestesia	(Niños) hipertensión intracraneal benigna		(Adultos) hipertensión intracraneal benigna
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	(Adultos) artralgia	(Adultos) mialgia (Niños) artralgia (Adultos) rigidez musculoesquelética		(Niños) mialgia		(Niños) rigidez musculoesquelética
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	(Adultos) edema periférico	(Niños) reacciones en el sitio de inyección	(Niños) edema periférico			(Adultos) reacción en el sitio de inyección
Investigaciones						Disminución del cortisol en sangre

Se han informado reacciones transitorias en el sitio de inyección en niños.

Se ha reportado que la somatropina reduce los niveles de cortisol en suero. La relevancia clínica es desconocida.

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

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

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

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

La administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos metabolizados por la citocromo P4503A4 (por ejemplo esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina). La importancia clínica de esta interacción potencial es desconocida.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD.

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

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

Se ha observado un aumento de la fragilidad cromosómica en un estudio *in vitro* en los linfocitos de pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo con somatropina y posterior a la adición de bleomicina, fármaco radio mimético. La significancia clínica de este hallazgo no está clara.

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

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El esquema de dosis y administración debe personalizarse para cada individuo. La somatropina debe administrarse subcutáneamente y se debe variar el sitio de inyección para prevenir la lipoatrofia.

Tabla 1. Dosis recomendadas para pacientes pediátricos

Indicación	Dosis Diaria			
	mg/kg de peso corporal	UI/kg de peso corporal	mg/m ² de superficie corporal	UI/m ² de superficie corporal
Deficiencia de hormona de crecimiento	0.025-0.035	0.07-0.10	0.7-1.0	2.1-3.0
Síndrome de Turner	0.045-0.050	0.14	1.4	4.3
Insuficiencia renal crónica	0.045-0.050	0.14	1.4	4.3
Síndrome de Prader-	0.035	0.10	1.0	3.0

Willi				
Pequeño para la edad gestacional	0.035-0.067	0.10-0.20	1.0-2.0	3.0-6.0
Talla baja idiopática	Hasta 0,067	Hasta 0,20	Hasta 2,0	Hasta 6,0

Recomendaciones para la dosificación de pacientes adultos con deficiencia de hormona del crecimiento:

La dosis recomendada al inicio de la terapia es de 0.15 a 0.30 mg (0.45 a 0.90 UI) por día. La dosis final debe titularse individualmente como sea necesario con respecto a la edad y al género. La dosis diaria de mantenimiento rara vez excede 1.3 mg (4 UI) al día. Las mujeres pueden requerir dosis más altas que los hombres. Como la producción fisiológica normal de la hormona del crecimiento disminuye con la edad, los requerimientos de dosis pueden reducirse. La respuesta clínica, los eventos adversos y la determinación de IGF-I sérica pueden usarse como guía para la dosificación.

Criterios para el tratamiento de niños con talla baja idiopática:

Niños con estatura por abajo de menos 2.25 desviaciones estándar (Percentil 1.2) para su edad, sexo y grupo poblacional sin evidencia de enfermedades sistémica, endócrina, nutricional o cromosómica, debieran considerarse para el tratamiento con hormona de crecimiento. La edad debiera tenerse en cuenta en la decisión para iniciar el tratamiento; el tratamiento, idealmente, debiera iniciarse antes de la pubertad.

Duración del tratamiento con hormona de Crecimiento:

El tratamiento debiera interrumpirse al haber alcanzado la estatura cercana a la de la edad adulta (velocidad de crecimiento < 2 cm/año y o edad ósea de > 16 años en el género masculino y > 14 años en el género femenino). Alternativamente, el tratamiento puede discontinuarse cuando la estatura está en valores correspondientes al adulto normal (por arriba de – 2 desviaciones estándar).

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La sobredosis aguda puede conducir inicialmente a hipoglicemia y subsecuentemente a hiperglicemia. La sobredosis a largo plazo podría dar como resultado signos y síntomas consistentes con los efectos conocidos de un exceso de hormona de crecimiento humana.

13. PRESENTACIONES

Caja con un cartucho con dos compartimentos: un compartimento con 5.3 mg (16 UI) ó 12 mg (36 UI) de polvo liofilizado y el otro compartimento con 1 mL de diluyente.
(Para utilizarse en el dispositivo de reconstitución GENOTROPIN PEN-NO INCLUIDO)

Caja con una pluma precargada Genotropin Go Quick, con un cartucho con dos compartimentos: un compartimento con 5.3 mg (16 UI) ó 12 mg (36 UI) de polvo liofilizado y el otro compartimento con 1 mL de diluyente.

Todas las presentaciones con instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo y lactancia.
La solución no deberá agitarse durante su reconstitución.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com
ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C. V.
Km. 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 002M94 SSA IV
®Marca Registrada

Genotropin Pen
(Pluma para la administración de
medicamentos)
Reg No. 1392E2015 SSA.

Clave de IPP: 173300416T0080
Fecha de aprobación: 23 de mayo de 2017

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Lluvia De Gante
Fecha de elaboración:	16Mar17
Gerente médico:	María E. Rubio Borja
Notificación al Gerente Médico:	16Mar17
Referencia:	CDS 7 (18Dic14)
Motivo y descripción del cambio:	Corrección del rubro 3 para alinear las concentraciones con el registro sanitario vigente. Actualización del rubro 18. Esta IPP será sometida en la adición de Puurs como sitio alterno de fabricación