



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-252-20-3

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-252-20-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) solicita la autorización de nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada HUTROPE / Somatropina autorizada por el Certificado N° 40.911.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) los nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada HUTROPE / Somatropina autorizada por el Certificado N° 40.911 que

constan como IF-2020-54241061-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 2º.-Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-2002-252-20-3

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.09.15 12:23:05 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.09.15 12:23:07 -03:00

HUTROPE®

SOMATROPINA

(Hormona de crecimiento humana de origen ADN recombinante)
Polvo Liofilizado para Solución Inyectable
(vía subcutánea o intramuscular)
18 UI (6 mg) / 36 UI (12 mg)

En Argentina: Venta bajo receta archivada. Industria Francesa.

DESCRIPCION

Somatropina ADN_r inyectable, es una hormona polipéptida de origen ADN recombinante. La secuencia de aminoácidos del producto es idéntica a la de la hormona del crecimiento humano de origen pituitario. La Somatropina se sintetiza en una variedad de *Escherichia coli* que ha sido modificada por adición del gen de la hormona de crecimiento humano.

La Somatropina es un polvo estéril, blanco y liofilizado destinado para administración subcutánea o intramuscular una vez reconstituida. La Somatropina es una preparación sumamente purificada. Se puede añadir ácido fosfórico y/o hidróxido de sodio durante la fabricación para ajustar el pH. El pH de las soluciones reconstituidas tiene un valor aproximado de 7.5. Este producto es sensible al oxígeno.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cartucho de Hutrope® 18 UI contiene:

Somatropina origen ADN recombinante.....18 UI (6 mg)

Excipientes: manitol, glicina, fosfato disódico pentahidratado.

Acido fosfórico y/o hidróxido de sodio al 10% pueden ser añadidos durante la manufactura para ajustar el pH si fuera necesario.

Cada cartucho de Hutrope® 36 UI contiene:

Somatropina origen ADN recombinante.....36 UI (12 mg)

Excipientes: manitol, glicina, fosfato disódico pentahidratado.

Acido fosfórico y/o hidróxido de sodio pueden ser añadidos durante la manufactura para ajustar el pH si fuera necesario.

Cada cartucho se suministra en un empaque acompañado de una jeringa prellenada (VL7616 para Hutrope 6mg y VL7617 para Hutrope 12mg) con 3mL de diluyente. El diluyente contiene 0.3 % de metacresol como preservante, 1.7 % y 0,29 % de glicerol en las presentaciones de 18 UI y 36 UI respectivamente y agua para inyección c.s. Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio al 10% pueden ser añadidos durante la manufactura para ajustar el pH si fuera necesario.

INDICACIONES Y USO

Pacientes pediátricos.- La Somatropina está indicada en el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que muestran falla de crecimiento debido a una secreción inadecuada de la hormona de crecimiento endógena. La Somatropina está indicada para el tratamiento de estatura corta asociada al Síndrome de Turner en pacientes cuyas epífisis no están cerradas.

La Somatropina está también indicada en el tratamiento del retardo del crecimiento en pre-púberes con insuficiencia renal crónica.

La Somatropina está también indicada en el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos nacidos con baja talla para su edad gestacional (sus siglas en Inglés SGA) que han fallado en manifestar su crecimiento compensatorio a la edad de 2 años.

La Somatropina está también indicada en el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos de baja talla no deficientes de hormona de crecimiento (baja talla idiopática). Esta baja talla está definida por una altura $SDS \leq -2.25$ y asociada con índices de crecimiento que probablemente no permitan la adquisición de altura adulta en el rango normal, en pacientes pediátricos cuyas epífisis no están cerradas y a los cuales la evaluación diagnóstica excluye otras causas asociadas con baja talla que deberían ser tratadas por otros medios. La Somatropina está también indicada en el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos de baja talla o con falla en el crecimiento que presentan una deficiencia en el gen SHOX (gen que contiene el Homeobox de la baja estatura) y cuyas epífisis no están cerradas.

Pacientes adultos.- La Somatropina está indicada como sustitución de las hormonas de crecimiento endógenas en adultos con pronunciada deficiencia de dichas hormonas. Estos pacientes deben cumplir con los dos siguientes requisitos:

1.- Deficiencia manifestada en edad adulta: Pacientes que sufren de deficiencia de hormonas de crecimiento, por sí solo o por múltiples deficiencias hormonales (hipopituitarismo), como resultado de enfermedad pituitaria, enfermedad hipotalámica, cirugía, terapia de radiación o trauma. ó

Deficiencia manifestada en la niñez: Pacientes que sufrieron de deficiencia de hormonas de crecimiento durante la niñez en quienes se ha confirmado deficiencia de hormonas de crecimiento como adultos antes de iniciarse la terapia de sustitución con Somatropina.

y

2.- Diagnóstico bioquímico de deficiencia de hormona de crecimiento, por respuesta negativa al examen estándar de estímulo de hormona de crecimiento (punto máximo <5 ng/mL) medido por radioinmunoensayo (RIA) o <2.5 ng/mL medido por radioinmunometría (IRMA).

FARMACOLOGIA CLINICA

General:

Crecimiento linear.- La Somatropina estimula el crecimiento linear en pacientes pediátricos que carecen de hormona de crecimiento endógena normal y los pacientes pediátricos que padecen del Síndrome de Turner. El tratamiento con Somatropina produce aumentos de la tasa de crecimiento y concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). El aumento mensurable del largo del cuerpo una vez administrada la Somatropina o la hormona de crecimiento humano de origen pituitario, es el resultado del efecto en las placas de crecimiento de los huesos largos.

Adicionalmente la somatropina promueve la síntesis proteica celular y la retención de nitrógeno. El crecimiento linear es facilitado en parte por el aumento de síntesis proteica celular.

Las pruebas preclínicas y clínicas in vitro han mostrado que la Somatropina es terapéuticamente equivalente a la hormona de crecimiento humana de origen pituitario, y logra perfiles farmacocinéticos equivalentes en adultos normales.

Farmacocinética

Absorción y Biodisponibilidad.- Se ha estudiado la Somatropina administrada por vías intramuscular, subcutánea e intravenosa en adultos voluntarios. La biodisponibilidad absoluta de la Somatropina es de 75% y 63% después de la administración subcutánea y la intramuscular, respectivamente. La biodisponibilidad de la somatropina ya sea en viales o cartuchos es la misma. Una dosis de 100 mcg/Kg administrada a voluntarios adultos hombres, producirá un nivel sérico (Cmax) de alrededor de 55 ng/mL, una vida media cercana a las 4 horas y una absorción máxima (AUC) de alrededor de 475 ng hr/mL.

Distribución.- El volumen de distribución de la Somatropina una vez inyectada por vía intravenosa es de unos 0.07 L/kg.

Metabolismo.- No se han practicado estudios extensos del metabolismo. El destino metabólico de la Somatropina involucra un catabolismo proteico clásico en el hígado y los riñones. En las células renales, al menos parte de los productos de degradación de la hormona de crecimiento regresan a la circulación

sistémica. En voluntarios normales, el clearance medio es de 0.14 L/hr/kg. La vida media promedio de la Somatropina intravenosa es de 0.36 horas, mientras que las administradas por vías subcutánea e intramuscular tienen vidas medias promedio de 3.8 y 4.9 horas, respectivamente. La vida media mayor observada en la administración subcutánea o intramuscular, se debe a la lenta absorción del sitio de inyección.

Excreción.- No se han medido la excreción urinaria de Somatropina intacta. Se ha detectado cantidades pequeñas de Somatropina en la orina de pacientes pediátricos después de la terapia de sustitución.

Poblaciones Especiales

Geriátrica.- La farmacocinética de la Somatropina no se ha estudiado en pacientes de más de 60 años de edad.

Género.- No se han efectuado estudios con la Somatropina. La literatura disponible indica que la farmacocinética de la hormona del crecimiento es similar en los hombres y mujeres.

Raza.- No hay datos disponibles.

Insuficiencia renal o hepática.- No se han practicado estudios con la Somatropina.

Tabla 1
Resumen de parámetros de Somatropina en la población normal

	C max (ng/mL)	t ½ (hr)	AUC 0-∞ (ng-hr/mL)	Cl _s (L/kg-hr)	Vβ (L/kg)
0.02 mg (0.05 IU*)/kg iv MEDIO	415	0.363	156	0.135	0.0703
SD	75	0.053	33	0.029	0.0173
0.1 mg (0.27 IU*)/kg Im MEDIO	53.2	4.93	495	0.215	1.55
SD	25.9	2.66	106	0.047	0.91
0.1 mg (0.27 IU*)/kg sc MEDIO	63.3	3.81	585	0.179	0.957
SD	18.2	1.40	90	0.028	0.301

Abreviaturas: C max = concentración máxima; t 1/2 = media vida; AUC 0-∞ = area debajo de la curva;

Cl_s = limpieza sistémica; Vβ = distribución de volumen; iv = intravenosa; Im = intramuscular; SD = desviación normal; im = intramuscular; sc = subcutánea *Con base en la Norma Internacional anterior de 2.7 IU = 1 mg

Farmacodinamia

Efectos del tratamiento con Somatropina en adultos que padecen de deficiencia de hormona de crecimiento

Se diseñaron dos pruebas multicéntricas de deficiencia de hormona de crecimiento en adultos (n=98) y dos estudios de deficiencia de hormona de crecimiento durante la niñez (n=67) para evaluar los efectos de la terapia de sustitución con Somatropina.

La medida primaria de eficacia era la composición del cuerpo (masa magra y masa grasa), el perfil lipídico y el Perfil de Salud de Nottingham. El Perfil de Salud de Nottingham es un cuestionario general de la calidad de vida en relación con la salud. En cada uno de dichos cuatro estudios se incluyó una fase de seis meses al azar y ciega controlada por placebo, seguida de una fase abierta de doce meses de terapia para todos los pacientes.

Las dosificaciones de Somatropina fueron idénticas en todos los estudios: un mes de terapia a 0.00625 mg/kg/día seguida de la dosificación de mantenimiento propuesta de 0.0125 mg/kg/día. Los pacientes con deficiencia manifestada en edad adulta se distinguieron de los pacientes con deficiencia manifestada en la niñez por el diagnóstico (padecimiento pituitario orgánico vs. idiopático), tamaño del cuerpo (normal vs. pequeño respecto a altura y peso promedio), y edad (promedio = 44 vs 29 años). La grasa del cuerpo se evaluó por tecnología BIA (por sus siglas en Inglés, Análisis de Interacción Bio-específica) y por la suma de los grosores de pliegues de la piel. Las subfracciones lipídicas se analizaron por método de evaluación estándar en un laboratorio central.

Al compararse los pacientes con deficiencia manifestada en edad adulta tratados con Somatropina con los de placebo experimentaron un aumento de la masa magra del cuerpo de (2.59 vs. -0,22kg, p<0.001) y una disminución de masa grasa del cuerpo (-3.27 vs. 0.56 kg, p<0.001). Se vieron cambios similares en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento manifestada en la niñez. Estos cambios significativos de la masa magra del cuerpo persistieron durante un periodo de 18 meses, en comparación con la evaluación basal de ambos grupos, y persistieron respecto a la masa grasa en el grupo de pacientes con deficiencia manifestada en la niñez.

El colesterol total disminuyó a corto plazo (los primeros tres meses), pero los cambios no persistieron. Sin embargo los niveles bajos de colesterol HDL observados en la evaluación basal (promedio = 30.1 mg/mL y 33.9 mg/mL en pacientes con deficiencia manifestada en la edad adulta y en la niñez) se normalizaron al terminar los 18 meses de terapia (cambios de 13.7 y 11.1 mg/dL en el grupo de pacientes con deficiencia manifestada en la edad adulta y en la niñez, p<0.001). En los pacientes con deficiencia manifestada en la edad adulta se informó mejoras significativas, en contraste con los de placebo, en dos de los seis dominios relativos a la salud siguientes: movilidad física y aislamiento social (Tabla 2).

Los pacientes con deficiencia manifestada en la niñez no mostraron mejorías de Perfil de Salud de Nottingham.

Se practicaron dos estudios más del efecto de la Somatropina en la capacidad para ejercitar. El aumento de la capacidad para ejercicio documentó la mejoría de la función física (VO 2 max, p<0.005) y del rendimiento en el trabajo (Watts, p<0.01) (J Clin Endocrinol Metab 1995: 80:552-557).

Tabla 2
Cambios^a a calificaciones del Perfil de Salud Nottingham^b en pacientes deficientes en hormona de crecimiento manifestada en edad adulta.

Resultado	Placebo (6 meses)	Terapia con Somatropina (6 meses)	Significado
Nivel de Energía	-11.4	-15.5	NS
Movilidad física	- 3.1	-10.5	p<0.01
Aislamiento social	0.5	- 4.7	p<0.01
Reacciones emotivas	- 4.5	- 5.4	NS
Sueño	- 6.4	- 3.7	NS
Dolor	- 2.8	- 2.9	NS

^a= Un cambio más significativo en la calificación indica mejoría

^b= Se aplicaron métodos estadísticos apropiados para dar cuenta de análisis múltiples y el nivel de significado requerido es de 0.01

NS= No significativo

Efectos del tratamiento con la hormona de crecimiento en pacientes con Síndrome de Turner.

Se condujo un estudio a largo plazo, aleatorizado, abierto, multicéntrico, con control concurrente, dos estudios a largo plazo abiertos, multicéntricos, con control histórico, y un estudio a largo plazo, aleatorizado,

dosis respuesta para evaluar la eficacia de la hormona de crecimiento en el tratamiento de pacientes cuya estatura baja se debía al Síndrome de Turner.

En el estudio aleatorizado (GDCT), en el cual se comparó los pacientes tratados con la hormona de crecimiento con un grupo de control concurrente que no recibieron dicha hormona, los pacientes tratados con la hormona de crecimiento que recibieron una dosis de 0.3 mg/kg/semana seis veces por semana desde una edad promedio de 11.7 años durante un promedio de 4.7 años lograron estatura final media de 146.0 ± 6.2 cm (n = 27, medio + SD) en contraste con el grupo control, el cual logró estatura final de 142.1 ± 4.8 cm (n=19). Los análisis de covariación* indican que el efecto de la terapia con la hormona de crecimiento fue un aumento promedio de estatura de 5.4 cm (p=0.001).

* Análisis de covariación incluyen ajustes para la altura básica relativa a la edad para la altura promedio de los padres.

En dos de los estudios (85-023 y 85-044), el efecto del tratamiento a largo plazo con la hormona de crecimiento (0.375 mg/kg/semana administrada tres veces a la semana o diariamente) en la estatura de adultos fue determinado comparando las estaturas de adultos de pacientes que obtuvieron tratamiento con los de controles históricos de edades equivalentes que padecen del Síndrome de Turner y no recibieron terapia alguna de estimulación del crecimiento. La mayor mejora de estatura de adulto se observó en pacientes que obtuvieron tratamiento con hormona de crecimiento y estrógeno a edad temprana después de los 14 años. En el estudio 85-023, el resultado fue un aumento promedio de 7.40 cm de la estatura de adultos (con duración promedio de terapia con hormona de crecimiento de 7.6 años) vs. controles históricos equipuestos con análisis de covariación.

En el estudio 85-044, los pacientes tratados a edad temprana con terapia de hormona de crecimiento se seleccionaron al azar para recibir terapia de sustitución de estrógeno (estrógenos conjugados, 0.3 mg aumentando a 0.065 mg diarios) a los 12 ó 15 años. Comparado con controles históricos equipuestos, terapia a edad temprana con GH (duración de terapia GH de 5 a 6 años) combinada con sustitución de estrógeno a la edad de 12 años resultó en un aumento de estatura adulta de 5.9 cm (n=26), mientras que los pacientes que iniciaron el estrógeno a la edad de 15 años (con duración promedio de terapia hormona de crecimiento de 6.1 años) aumentaron un promedio de 8.3 cm de estatura (n=29). Los pacientes que iniciaron terapia GH después de los 11 años de edad (edad promedio de 12.7 años, duración promedio de terapia hormona de crecimiento de 3.8 años) aumentaron un promedio de 5.0 cm de estatura adulta (n=51).

En un estudio aleatorizado, ciego de respuesta a dosis (GDCI), los pacientes se trataron desde una edad promedio de 11.1 años durante un periodo promedio de 5.3 años con una dosis semanal de 0.27 mg/kg ó 0.36 mg/kg administrada 3 ó 6 veces semanalmente. La estatura final próxima media de los pacientes que obtuvieron hormona de crecimiento fue de 148.7 ± 6.5 cm (n=61). Comparando con datos de controles históricos, el resultado fue un aumento promedio de estatura adulta de aproximadamente 5 cm. En algunos estudios, pacientes con el Síndrome de Turner (n=181) tratados hasta estatura adulta final lograron aumentos promedio estadísticamente significativos de 5.0 a 8.3 cm.

Tabla 3
Resumen de Resultados de Eficacia

Estudio / grupo	Diseño de Estudio ^a	N a estatura adulta	Edad GH (año)	Edad Estrógeno (año)	Duración GH (año)	Aumento en Estatura adulta (cm) ^b
GDCT	RCT	27	11.7	13	4.7	5.4
85-023	MHT	17	9.1	15.2	7.6	7.4
85-044: A*	MHT	29	9.4	15	6.1	8.3 5.9
B*		26	9.6	12.3	5.6	5
C*		51	12.7	13.7	3.8	
GDCI	RDT	31	11.1	8 – 13.5	5.3	~5 ^c

^a RCT: estudio aleatorizado, controlado; MHT: estudio equiparado, históricamente controlado; RDT: estudio aleatorizado, dosis respuesta ^b análisis de covariación vs control ^c Comparado con datos históricos

A: edad GH<11 años, edad estrógeno 15 años

B: edad GH<11 años, edad estrógeno 12 años

C: edad GH>11 años, estrógeno al mes 12

Efectos de la hormona de crecimiento en el tratamiento de pacientes pediátricos de baja talla sin deficiencia de hormona del crecimiento.-

Dos estudios aleatorizados, multicéntricos, uno controlado por placebo y uno dosis-respuesta fueron conducidos en pacientes pediátricos con baja talla idiopática, también conocida como baja talla no deficiente de hormona del crecimiento.

El diagnóstico de baja talla idiopática fue hecho luego de excluir otras causas conocidas de baja talla así como de descartar deficiencia de hormona de crecimiento.

La información existente de seguridad y eficacia es limitada en niños menores de 7 años.

En el estudio controlado por placebo, el grupo con Hutrope® alcanzó un Score de Desviación Standard (sus siglas en inglés SDS) promedio final de altura de -1.8 mientras que los pacientes tratados con placebo tuvieron un SDS promedio final de altura de -2.3 (diferencia promedio de tratamiento = 0.51, p = 0.017). La altura ganada a lo largo del estudio y el SDS final de altura menos el SDS de altura inicial esperado fueron también significativamente mayores en los pacientes tratados con Hutrope® que en los tratados con placebo. Asimismo, el número de pacientes que alcanzaron una altura final por encima del 5to. percentilo de la población general por edad y sexo fue significativamente mayor en el grupo de Hutrope® que en el grupo tratado con placebo (41% vs 0%, p < 0.05) así como el número de pacientes que ganaron al menos 1 unidad SDS en altura a lo largo del estudio (50% vs 0%, p < 0.05).

La hipótesis primaria en el estudio dosis-respuesta fue que el tratamiento con Hutrope® incrementaría la velocidad de crecimiento en los primeros 2 años de terapia de manera dosis dependiente. Adicionalmente, después de completar la fase inicial dosis-respuesta de 2 años, 50 pacientes fueron seguidos hasta alcanzar su altura final. Los pacientes que recibieron 0.37 mg/kg/semana tuvieron un incremento significativamente mayor en su velocidad promedio de crecimiento después de 2 años de tratamiento que aquellos que recibieron 0.24 mg/kg/semana (4.04 vs 3.27 cm / año, p = 0.03). La diferencia promedio entre la altura final y la inicial esperada fue de 7.2cm en los pacientes que recibieron 0.37 mg/kg/semana y de 5.4cm en los que recibieron 0.24 mg/kg/semana. Asimismo, mientras que al inicio ningún paciente de ningún grupo de dosis tenía una altura por encima del 5to. percentilo, el 82% de los pacientes que recibieron una dosis de 0.37 mg/kg/semana y el 47% de los que recibieron una dosis de 0.24 mg/kg/semana alcanzaron una altura final por encima del 5to. percentilo de altura estándar de la población general.

Efectos de la hormona de crecimiento en el tratamiento de pacientes con deficiencia en el gen que contiene el homeobox para baja talla

La deficiencia en el gen que contiene el homeobox para baja talla (sus siglas en Inglés SHOX – Short Stature Homeobox) puede resultar sea por una eliminación de una copia del gen SHOX o por una mutación dentro o fuera de la copia del gen SHOX que daña la producción o la función de la proteína SHOX.

Un estudio abierto, aleatorizado, controlado, de tres ramas, de 2 años de duración fue realizado para evaluar la eficacia del tratamiento con Hutrope® en pacientes pediátricos con deficiencia en el gen SHOX que no eran deficientes de Hormona del Crecimiento. 52 pacientes (24 hombres, 28 mujeres) con deficiencia en el gen SHOX cuyas edades fluctuaron entre 3 y 12.3 años fueron aleatorizados sea en la rama de tratados con Hutrope® (27 pacientes; edad promedio = 7.3 ± 2.1 años) o en la rama control sin tratamiento (25 pacientes; edad promedio = 7.5 ± 2.7 años). Para determinar la comparabilidad del efecto del tratamiento con Hutrope® entre pacientes con deficiencia del gen SHOX y pacientes con Síndrome de Turner; se enrolaron, en una tercera rama, 26 pacientes con Síndrome de Turner cuyas edades estaban entre 4.5 y 11.8 años (edad promedio = 7.5 ± 1.9 años). Todos los pacientes fueron pre-púberes al momento de entrar al estudio. Los pacientes en

la rama de tratados con Hutrope® recibieron una inyección subcutánea diaria de Hutrope® a razón de 0.05 mg/kg de peso. Los pacientes en la rama control no recibieron inyección alguna. Los pacientes con deficiencia en el gen SHOX que recibieron Hutrope® tuvieron una velocidad de crecimiento en el primer año significativamente mayor que los pacientes no tratados (8.7cm/año versus 5.2 cm/año; $p < 0.001$, análisis preliminar de eficacia) y una velocidad de crecimiento en el primer año similar a la de los pacientes con Síndrome de Turner tratados con Hutrope® (8.7 cm/año versus 8.9 cm/año; IC: -1.3, 0.7). Adicionalmente, los pacientes que recibieron Hutrope® tuvieron una velocidad de crecimiento en el segundo año significativamente mayor a la de los pacientes no tratados. Asimismo, dichos pacientes observaron una ganancia de altura en el primer y segundo año comparada con la de los pacientes no tratados.

Población pediátrica

Un estudio abierto, multicéntrico observacional GeNeSIS (Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study) fue establecido como un programa posautorización de vigilancia de seguridad. Los datos pediátricos sobre el aumento de la puntuación de la desviación estándar de la talla final en las indicaciones autorizadas son:

Deficiencia de hormona de crecimiento, $1,39 \pm 1,14$; Síndrome de Turner, $0,95 \pm 0,82$; talla baja homeobox conteniendo alteraciones del gen (SHOX-D), $0,86 \pm 0,91$; pequeños para su edad gestacional, $1,11 \pm 0,96$ e insuficiencia renal crónica, $0,88 \pm 0,81$ tras 6,0 \pm 3,7, 6,4 \pm 3,3, 4,7 \pm 2,6, 5,4 \pm 3,0 y 5,8 \pm 2,8 años de tratamiento con somatropina, respectivamente.

Los resultados del estudio observacional a largo plazo (GeNeSIS) del tratamiento pediátrico con somatropina incluyeron datos de 22.311 pacientes tratados con somatropina (63,0% deficiencia de hormona de crecimiento, 12,7% talla baja idiopática, 8,4% síndrome de Turner, 5,7% niños nacidos pequeños para su edad gestacional, 2,6% deficiencia del gen SHOX, 0,4% insuficiencia renal crónica, 5,5% otros y 1,7% no conocidos) y fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de somatropina. Los objetivos principales de seguridad, de incidencia de diabetes tipo 2, de cáncer de nueva aparición y mortalidad fueron evaluados comparándolos con los datos de registro de la población general contemporánea.

Dieciocho de los 21.448 pacientes tratados con somatropina elegibles para el análisis desarrollaron diabetes mellitus tipo 2 en el estudio; sin embargo, 13 de los 18 pacientes habían notificado factores de riesgo de diabetes preexistentes.

La tasa estandarizada de incidencia (95% IC) para diabetes tipo 2 en niños tratados con somatropina fue significativamente elevada [3,77 (2,24 a 5,96)], pero la incidencia en 16,8 casos por 100.000 personas-año de exposición es rara. La tasa estandarizada de incidencia (95% IC) para los tumores primarios de todas las localizaciones en pacientes sin antecedentes previos de cáncer fue de 0,71 (0,39 a 1,20), basados en 14 casos. Se notificaron 45 muertes en pacientes tratados con somatropina.

La tasa estandarizada de mortalidad (95% IC), basada en 42 muertes en pacientes que tuvieron seguimiento durante el estudio, fue de 0,6 (0,4 a 0,8) para las causas de mortalidad para todos los diagnósticos de talla baja combinados; solo los subgrupos de diagnóstico de pacientes con antecedentes de deficiencia de hormona de crecimiento orgánica, y en particular debido a una neoplasia maligna previa, tenían una tasa de mortalidad estandarizada significativamente elevada.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACION

Posología

El programa de dosificación y administración de Somatropina se debe individualizar para cada paciente. Más adelante se señalan las guías de dosificación recomendadas específicas para cada indicación. La terapia no se debe continuar si ha ocurrido la fusión de las epífisis. La respuesta a la terapia con hormona de crecimiento tiende a disminuir con el tiempo, sin embargo, si no aumenta la tasa de crecimiento, especialmente durante el primer año de terapia, se debe evaluar estrechamente el cumplimiento y las otras causas de falla del crecimiento tales como hipotiroidismo, nutrición deficiente y edad ósea avanzada.

Pacientes pediátricos con deficiencia de hormona de crecimiento. - La dosificación semanal recomendada es de 0.18 mg/kg a 0.3 mg/Kg (0.54 UI/kg a 0.90 UI/Kg) de peso corporal. La dosificación semanal se debe dividir en 6 a 7 dosis iguales administradas diariamente por inyección subcutánea. La ruta subcutánea de administración es preferible, pero la inyección intramuscular también es aceptable.

Síndrome de Turner.- Se recomienda una dosificación semanal de 0.17 mg/kg a 0.375 mg/kg (0.5 UI/Kg a 1.125 UI/kg) de peso corporal, administrada por inyección subcutánea. La dosificación semanal se debe dividir en 6 a 7 dosis iguales para ser administradas preferiblemente a las últimas horas de la tarde. El programa de dosificación y administración de Somatropina se debe individualizar para cada paciente. Pre-púberes con Insuficiencia Renal Crónica.- La dosificación recomendada es de 0.045 mg/kg a 0.050 mg/kg (aproximadamente 0.14UI/kg) de peso corporal por día, administrada por inyección subcutánea. Pacientes pediátricos nacidos con baja talla para su edad gestacional.- La dosificación recomendada es de 0.035 mg/kg de peso corporal por día**, administrada por inyección subcutánea.

**Publicaciones recientes han recomendado un tratamiento inicial con altas dosis de somatropina (por ejemplo 0.035 mg/kg/día) especialmente en pacientes pediátricos de muy corta talla (por ejemplo SDS < -3) y/o en pacientes pre-púberes mayores para luego considerar una reducción gradual de la dosis (por ejemplo hasta 0.033 mg/kg/día) si es que se observa un crecimiento substancial durante los primeros años de tratamiento. Por otro lado; en pacientes pediátricos nacidos con baja talla para su edad gestacional más jóvenes (por ejemplo aproximadamente < de 4 años) y con baja talla menos severa (por ejemplo SDS entre -2 y -3), que son los que en general responden de la mejor manera, debe considerarse iniciar el tratamiento con una dosis menor (por ejemplo 0.033 mg/kg/día) y luego titularla a lo largo del tiempo según sea necesario. En todos los pacientes pediátricos, el médico tratante debe monitorear cuidadosamente el crecimiento y ajustar la dosis de somatropina según sea necesario.

Pacientes pediátricos de baja talla no deficientes en hormona de crecimiento.- La dosificación semanal recomendada es de hasta 0.37mg/kg de peso corporal, administrada por inyección subcutánea. La dosificación semanal total se debe dividir en dosis iguales administradas de 3 a 7 veces por semana.

Pacientes pediátricos con deficiencia del gen SHOX.- La dosificación semanal recomendada es de 0.35 mg/kg de peso, administrada por inyección subcutánea. La dosificación semanal total se debe dividir en dosis iguales administradas diariamente.

Pacientes adultos deficientes en hormonas de crecimiento.-

Dosificación no basada en el peso: De acuerdo a las últimas publicaciones la dosis de inicio debe ser aproximadamente de 0.2 mg/día (0.15 – 0.30 mg/día) sin tener en consideración el peso del paciente. Esta dosis podría ser incrementada gradualmente cada 1 a 2 meses aproximadamente en 0.1 – 0.2 mg/día dependiendo de los requerimientos individuales del paciente basados en su respuesta clínica así como en la determinación de los niveles séricos de factor de crecimiento similar insulina tipo 1 (IGF-1). La dosis debería ser disminuida sobre la base de los eventos adversos y/o de las concentraciones de IGF-1, específicas para edad y género, que se encuentren por encima del rango normal. Las dosis de mantenimiento varían considerablemente de persona a persona y entre pacientes de sexo masculino y femenino.

Dosificación basada en el peso: Sobre la base de los estudios clínicos en adultos deficientes en hormona del crecimiento, la dosis de inicio recomendada es de no más 0.006 mg/kg (6 µg/kg) por día. Esta dosis podría ser incrementada dependiendo de los requerimientos individuales del paciente a un máximo de 0.0125 mg/kg (12.5 µg/kg) por día.

La titulación de la dosis es basada en los efectos colaterales de los pacientes, así como la determinación de los niveles séricos de IGF-1. Los requerimientos de dosis de somatropina, deben declinar con el incremento de la edad.

Pacientes de edad avanzada.- Pacientes mayores de 60 años podrían ser más sensibles a la acción de la Somatropina y por lo tanto podrían estar más propensos a desarrollar reacciones adversas. Una dosis de inicio menor o incrementos de dosis menores deben ser consideradas en pacientes de edad avanzada.

Pacientes obesos.- Individuos obesos están más propensos a manifestar eventos adversos cuando son tratados con regímenes basados en el peso.

Mujeres con terapia estrogénica sustitutiva.- Las mujeres pueden precisar dosis más altas que los hombres, mostrando los hombres un incremento de la sensibilidad al IGF-I con el tiempo. Esto significa que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente las que reciben terapia con estrógenos por vía oral, reciban un tratamiento insuficiente mientras que los hombres reciban un tratamiento excesivo.

Formas de Administración:

Hutrope se administra, después de la reconstitución, por inyección subcutánea.

CONTRAINDICACIONES

No se debe usar la Somatropina para estimular el crecimiento en pacientes pediátricos con epífisis cerradas. No se debe usar la Somatropina o se debe discontinuar, cuando haya alguna evidencia de una neoplasia maligna activa. Las lesiones intracraneales deben estar inactivas y las terapias antitumorales deben haberse concluido antes de instituir un tratamiento con hormona de crecimiento. La somatropina debe ser discontinuada si existe evidencia de crecimiento tumoral.

La Somatropina no se debe reconstituir con el Diluyente para Somatropina si se trata de pacientes con sensibilidad conocida al metacresol o la glicerina.

No se debe iniciar tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad aguda grave debida a complicaciones luego de una cirugía abdominal o de corazón abierto, politraumatismo o en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (véase ADVERTENCIAS).

La Somatropina está contraindicada en pacientes con retinopatía diabética proliferativa o pre – proliferativa. La Somatropina está contraindicada en pacientes con Síndrome Prader-Willi que presenten obesidad severa, historia de obstrucción del aparato respiratorio superior o apnea del sueño o deterioro respiratorio severo. Ha habido reportes de muertes súbitas cuando se ha usado Somatropina en dichos pacientes. La Somatropina no está indicada para el tratamiento de pacientes pediátricos con falla en el crecimiento debido al Síndrome Prader-Willi genéticamente confirmado (véase PRECAUCIONES).

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

ADVERTENCIAS

Si se desarrolla sensibilidad al diluyente, la Somatropina se puede reconstituir con agua Estéril para inyección. Cuando la Somatropina es reconstituida de esta forma (1) sólo se debe usar una dosis por frasco-vial de Somatropina, (2) refrigere la solución entre 2° a 8°C si ésta no va a ser usada inmediatamente después de la reconstitución (3) use la dosis reconstituida dentro de un período de 24 horas y (4) descarte cualquier porción sobrante no usada.

Los efectos de la hormona de crecimiento en pacientes en recuperación, fueron estudiados en dos estudios clínicos controlados por placebo en los cuales fueron involucrados 522 pacientes adultos, quienes estaban críticamente enfermos debido a complicaciones posteriores a cirugía abdominal o de corazón abierto, politraumatismo o en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. La mortalidad fue superior (41.9% vs. 19.3%) dentro del grupo de pacientes tratados con hormona de crecimiento (dosis de 5.3 a 8 mg/día) comparado con el grupo de pacientes tratados con placebo. No se han establecido aún las consecuencias, en términos de seguridad, de continuar el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes que reciben dosis de reemplazo para las indicaciones aprobadas y que desarrollan al mismo tiempo las enfermedades antes mencionadas, por lo tanto debe sopesarse el beneficio potencial de continuar el tratamiento con hormona de crecimiento, contra los riesgos potenciales en pacientes con dichas enfermedades. Si una mujer en tratamiento con somatropina empieza terapia con estrógenos por vía oral, es posible que necesite aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal adecuado para la 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 Interacciones). Si se realiza un cambio en la vía de administración de los estrógenos (oral a transdérmico o viceversa) la dosis de hormona de crecimiento debe ser nuevamente ajustada. Con el tiempo, puede llegar a observarse un aumento de la sensibilidad a la hormona de crecimiento (expresada como el cambio en la IGF-I sérica por dosis de hormona de crecimiento), especialmente en hombres.

La introducción del tratamiento con somatropina puede provocar la inhibición de 11 β HSD-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 Interacciones).

PRECAUCIONES

La terapia con Somatropina debe ser dirigida por médicos que tengan experiencia en el diagnóstico y manejo de pacientes pediátricos con deficiencia de hormona de crecimiento, con Síndrome de Turner, con baja talla sin deficiencia de hormona de crecimiento y/o deficiencia del gen SHOX y/o de pacientes adultos con deficiencia de hormona de crecimiento manifestada en edad adulta o en la niñez.

Cierre de epífisis.- Los pacientes con cierre de las epífisis tratados con terapia de sustitución de hormona de crecimiento en la niñez hasta que la estatura final fue alcanzada, deberán ser reevaluados para deficiencia de hormona de crecimiento después del cierre de las epífisis y antes de comenzar con la terapia de reemplazo a las dosis recomendadas para adultos.

Lesiones intracraneales.- Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria a una lesión intracraneana se deben examinar rutinariamente para ver si progresa o recurre el proceso de enfermedad latente.

Hipertensión Intracraneal.- En casos de dolores de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómitos, se recomienda la realización de un fondo de ojo para papiledema. Si se confirma el papiledema se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y si es apropiado, se debe discontinuar el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente no hay evidencias suficientes para orientar la toma de decisión clínica en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se vuelve a iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento, es necesario realizar un cuidadoso control de los síntomas de hipertensión intracraneal.

Deslizamiento de Epífisis Capitales.- Los pacientes con desórdenes endocrinos, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento, pueden desarrollar deslizamiento de epífisis capital con mayor frecuencia. Se debe evaluar a todo paciente pediátrico que muestre un comienzo de cojera durante la terapia con hormona de crecimiento.

Progresión de escoliosis pre-existente en pacientes pediátricos.- La progresión de escoliosis pre-existentes puede ocurrir en aquellos pacientes que experimentan un rápido crecimiento. Debido a que la Somatropina incrementa la velocidad de crecimiento, pacientes con historia de escoliosis tratados con Somatropina deben ser monitoreados para evaluar la progresión de su escoliosis. Sin embargo, no ha sido demostrado que la Somatropina incremente la ocurrencia de escoliosis. Anormalidades esqueléticas incluyendo escoliosis se observan comúnmente en pacientes con Síndrome de Turner no tratados. La escoliosis también se observa comúnmente en pacientes con Síndrome Prader-Willi no tratados. El médico tratante debe estar alerta a éstas anormalidades que podrían manifestarse durante la terapia con Somatropina.

Hipopituitarismo /Hipotiroidismo.- En pacientes con hipopituitarismo (deficiencias hormonales múltiples), la terapia estándar de reemplazo hormonal, se debe monitorear estrechamente al administrarse la terapia con Somatropina. La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, por lo tanto, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Por ello, se debe monitorizar la función tiroidea en todos los pacientes.

Metabolismo anormal de la Glucosa, Intolerancia a la Glucosa y Diabetes Mellitus.- Debido a que la hormona de crecimiento puede inducir a un estado de resistencia a la insulina, los pacientes que reciben hormona del crecimiento deben ser monitoreados por si aparecen evidencias de un metabolismo anormal de la glucosa y/o diabetes mellitus. Un tratamiento con Somatropina podría disminuir la sensibilidad a la insulina, particularmente a dosis altas y en pacientes susceptibles. Como resultado de esto, tolerancia a la glucosa deteriorada y diabetes mellitus evidente no diagnosticada previamente podrían ser desenmascaradas. Nuevas apariciones de diabetes mellitus tipo 2 han sido reportadas en niños y adultos que vienen recibiendo hormona del crecimiento. Por lo tanto, los niveles de glucosa deben ser monitoreados periódicamente en todos los pacientes tratados con Somatropina, especialmente en aquellos con factores de riesgo para diabetes mellitus tales como obesidad, síndrome de Turner o una historial familiar de diabetes mellitus. Pacientes con

diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 pre-existente o con tolerancia a la glucosa deteriorada deben ser estrechamente monitoreados durante la terapia con Somatropina.

Pacientes con diabetes mellitus que reciben hormona del crecimiento en forma concomitante podrían requerir un ajuste de sus dosis de insulina y/o otros agentes anti-hiperglucémicos.

Insuficiencia Renal Crónica.- Antes de instaurar un tratamiento con Somatropina para retraso en el crecimiento en pacientes con insuficiencia renal secundaria o crónica, se les debe hacer un seguimiento de 1 año para verificar sus disturbios en el crecimiento. En pacientes con insuficiencia renal se debe establecer y mantener un tratamiento conservador. El tratamiento con Somatropina debe ser discontinuado en el momento que ocurra un trasplante renal.

Síndrome Prader-Willi.- Se han reportado fatalidades luego de iniciar terapia con Somatropina en pacientes pediátricos con Síndrome Prader-Willi que tuvieron uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historia de obstrucción del aparato respiratorio superior o apnea del sueño o infección respiratoria no identificada. Pacientes varones con uno o más de estos factores podrían tener un mayor riesgo que las mujeres. Pacientes con Síndrome Prader-Willi deben ser evaluados para signos de obstrucción del aparato respiratorio superior y apnea del sueño antes de iniciar tratamiento con Somatropina. Si durante el tratamiento con Somatropina, los pacientes muestran signos de obstrucción del aparato respiratorio superior (incluyendo aparición repentina o incremento, ronquidos) y/o una nueva aparición de apnea del sueño, el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con Síndrome Prader-Willi tratados con Somatropina deben también tener un control efectivo de su peso y deben ser monitoreados para signos de infección respiratoria la cual debe ser diagnosticada lo más temprano posible y tratada agresivamente (ver Contraindicaciones). Hutrope® no está indicado en pacientes pediátricos que tiene falla de crecimiento debido a Síndrome Prader-Willi genéticamente confirmado.

Pacientes de edad avanzada.- Se carece de experiencia con pacientes de más de 60 años de edad.

Tratamientos Prolongados.- La experiencia de tratamiento prolongado en adultos es limitada.

Leucemia.- Leucemia ha sido reportada en un pequeño número de niños quienes habían sido tratados con hormona de crecimiento tanto de origen pituitario como de origen ADN recombinante (somatren y somatropina). La relación entre la leucemia y el tratamiento con hormona de crecimiento continúa siendo incierta.

Segundas neoplasias en pacientes que tuvieron algún cáncer en su infancia y sobrevivieron

Un riesgo incrementado de segundas neoplasias (benignas o malignas) ha sido reportado en pacientes tratados con somatropina que tuvieron algún cáncer durante su infancia y sobrevivieron. Tumores intracraneales, particularmente meningiomas en pacientes que recibieron radioterapia craneal para la primera neoplasia fueron las más comunes segundas neoplasias. Sin embargo, no se ha reportado un riesgo incrementado de recurrencia de la primera neoplasia maligna (cáncer) en pacientes tratados con somatropina que tuvieron algún cáncer durante su infancia y sobrevivieron.

Los pacientes deben ser supervisados cuidadosamente por cualquier transformación maligna de las lesiones de piel.

Otitis media y desórdenes Cardiovasculares en pacientes con Síndrome de Turner.- Toda vez que los pacientes con Síndrome de Turner tienen un riesgo incrementado de desórdenes auditivos y de oído, éstos deben ser cuidadosamente evaluados para otitis media y otros desórdenes de oído. El tratamiento con Somatropina podría incrementar la ocurrencia de otitis media en pacientes con Síndrome de Turner. Adicionalmente, pacientes con Síndrome de Turner deberán ser estrechamente monitoreados para desórdenes cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, aneurisma aórtico o disección, ataque) toda vez que como pacientes con Síndrome de Turner también tienen un riesgo incrementado para éstas condiciones.

Pancreatitis en niños

Se ha reportado raramente casos de pancreatitis en niños y adultos tratados con somatropina, con alguna evidencia que avalaría un riesgo mayor en niños comparado con el de adultos. Algunas publicaciones indican además que niñas con Síndrome de Turner tendrían un riesgo mayor comparado con otros pacientes pediátricos tratados con somatropina. Debe considerarse pancreatitis en cualquier paciente pediátrico tratado con somatropina que desarrolle dolor abdominal.

En pacientes pediátricos, el tratamiento deberá continuar hasta que se haya alcanzado el fin del crecimiento. En virtud de los riesgos potenciales de acromegalia, hiperglucemia y glucosuria, se aconseja no superar la dosis prescrita.

Antes de comenzar el tratamiento de pacientes pediátricos nacidos con baja talla para su edad gestacional (sus siglas en Inglés SGA) se deben descartar otros problemas médicos o tratamientos que pudieran ser causa de su trastorno de crecimiento.

No se recomienda el inicio del tratamiento cerca de la pubertad en pacientes pediátricos nacidos con baja talla para su edad gestacional (sus siglas en Inglés SGA) o con falla en el crecimiento que presentan una deficiencia en el gen SHOX pues la experiencia es limitada.

Luego de la inyección intramuscular puede manifestarse hipoglucemia. Por lo tanto, la dosis recomendada deberá ser verificada con exactitud en el caso de la inyección intramuscular.

El sitio de inyección debe rotarse para evitar lipoatrofia.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad.- La somatropina es hormona de crecimiento producida por tecnología de ADN recombinante. No han sido reportados eventos adversos serios durante los estudios de toxicología subcrónica.

Estudios de carcinogénesis y deterioro de la fertilidad no han sido realizados con esta hormona de crecimiento. No hay evidencia a la fecha de mutagenicidad inducida por somatropina.

Uso durante el embarazo y la Lactancia.- No se han hecho estudios a largo plazo de la reproducción animal con la Somatropina. No se sabe si la Somatropina pueda dañar al feto al administrarse a una mujer embarazada o pueda afectar la capacidad reproductiva. La Somatropina sólo se debe administrar a una mujer embarazada si la necesidad es evidente.

No se han hecho estudios de la Somatropina con madres lactantes. No se sabe si esta droga se excreta en la leche materna. Puesto que muchas drogas se excretan en la leche materna, se debe ser cauteloso al administrar Somatropina a una mujer en período de lactancia.

Excipientes con efecto conocido

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

INTERACCIONES

Interacciones Medicamentosas y otras formas de Interacción-

La enzima microsomal 11-β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11βHSD-1) es requerida para convertir la cortisona a su metabolito activo, cortisol, en el tejido hepático y adiposo. La hormona de crecimiento y la Somatropina inhiben la 11βHSD-1. Consecuentemente, los individuos que no han sido tratados por deficiencia de hormona de crecimiento tienen incrementos relativos en 11βHSD-1 y del cortisol sérico. El inicio del tratamiento con Somatropina puede resultar en una inhibición de 11βHSD-1 y una reducción en las concentraciones séricas de cortisol. Como consecuencia, los pacientes no diagnosticados previamente de insuficiencia adrenal central (secundaria) pueden enmascarar y requerir reemplazo con glucocorticoides en pacientes tratados con somatropina. Adicionalmente, los pacientes tratados con reemplazo de glucocorticoides, los pacientes diagnosticados previamente con insuficiencia adrenal pueden requerir un incremento en sus dosis de ataque o de mantenimiento luego de empezar el tratamiento con Somatropina, esto se comprueba en los pacientes tratados con acetato de cortisona y prednisona ya que la conversión de estas drogas a sus metabolitos activos dependen de la actividad de 11βHSD-1

Pacientes con diabetes mellitus que reciben hormona del crecimiento en forma concomitante podrían requerir un ajuste de sus dosis de insulina y/o otros agentes anti-hiperglucémicos.

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de somatropina. En los pacientes con deficiencia de ACTH debe reajustarse cuidadosamente el tratamiento de sustitución de glucocorticoides, con el fin de evitar cualquier efecto inhibitorio 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 sean inefectivas.

Se han reportado las siguientes interacciones sobre la base de su significancia clínica potencial.

Corticosteroides, glucocorticoide o Corticotropina (ACTH), especialmente con uso terapéutico crónico. La inhibición de la respuesta de crecimiento a la hormona de crecimiento humana puede darse con el uso terapéutico crónico de corticotropina o con dosis de glucocorticoides orales diarias (por metro cuadrado de superficie corporal) en exceso de: - Betametasona: 300 a 450 mcg

- Cortisona: 12.5 a 18.8 mcg

- Dexametasona: 250 a 500 mcg

- Hidrocortisona: 10 a 15 mg

- Metilprednisolona: 2 a 3 mg

- Parametasona: 1 a 1.5 mg

- Prednisolona: 2.5 a 3.75 mg

- Prednisona: 2.5 a 3.75 mg - Triamcinolona: 2 a 3 mg

Las dosis máximas de corticosteroides por vía parenteral son aproximadamente la mitad de las dosis orales máximas. En general, se recomienda que estas dosis no excedan durante la terapia con la hormona de crecimiento, y si se requieren dosis mayores, se debería posponer la administración de la hormona de crecimiento, excepto para una administración breve de dosis masivas durante una enfermedad febril aguda u otras situaciones de stress, sin embargo existe una gran variación interindividual. Tampoco es recomendado el uso concomitante de corticotropina, de los restantes, se prefiere usualmente la hidrocortisona o la cortisona, excepto en situaciones de stress severo.

Las combinaciones que contengan cualquiera de las siguientes medicaciones, dependiendo de la cantidad presente, también pueden interactuar con esta medicación.

- *Esteroides anabólicos*

- *Andrógenos*

- *Estrógenos*

- *Hormonas tiroideas*

(el uso concomitante de dosis excesivas de estas hormonas puede acelerar el cierre de la epífisis, aunque el uso de reemplazo de estas hormonas puede ser necesario en pacientes con esas deficiencias, para mantener la respuesta de la hormona de crecimiento humana).

Los estrógenos pueden reducir la IGF-I sérica como respuesta al tratamiento con somatropina, niñas y mujeres que reciben estrógeno de reemplazo por vía oral pueden requerir dosis mayores de Somatropina

La somatropina puede incrementar la actividad enzimática del citocromo P450 en humanos pudiendo reducir las concentraciones plasmáticas y disminuir la efectividad de las drogas metabolizadas por el CYP3A tales como esteroides, ciclosporina y algunos anticonvulsivantes. Se debe tener un cuidadoso monitoreo cuando se administra somatropina en combinación con drogas que se metabolizan por el CP450. Sin embargo no se han realizado estudios formales sobre esta interacción.

REACCIONES ADVERSAS

Pacientes pediátricos con deficiencia de Hormona de crecimiento.- Como todos los productos farmacéuticos proteicos un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar anticuerpos a la proteína. Dolor en el sitio de la inyección fue reportado infrecuentemente en estudios realizados en pacientes con deficiencia de Hormona de crecimiento. Asimismo edema moderado y pasajero, que apareció en el 2.5% de los pacientes, fue observado durante el curso del tratamiento.

Pacientes con Síndrome de Turner.- En un estudio aleatorizado, controlado, concurrente; hubo incrementos estadísticamente significativos de otitis media (43% vs 26%), desordenes auditivos (18% vs 5%) y procedimientos quirúrgicos (45% vs 27%) en pacientes tratados con Hutrope® comparados con aquellos no tratados (grupo control).

Pacientes pediátricos de baja talla no deficiente de Hormona de crecimiento.- En la Tabla 4 se resumen los eventos adversos reportados en estudios realizados en pacientes con baja talla no deficiente de Hormona de Crecimiento.

Tabla 4
Eventos Adversos no serios clínicamente significativos reportados en estudios con pacientes pediátricos de baja talla no deficiente de Hormona de Crecimiento

Evento Adverso	Grupo Tratado	
	Hutrope®	Placebo
Número Total de pacientes	37	31
Escoliosis	7 (18.9%)	4 (12.9%)
Otitis Media	6 (16.2%)	2 (6.5%)
Hiperglucemia	3 (8.1%)	1 (3.2%)
Ginecomastia	2 (5.4%)	1 (3.2%)
Hipotiroidismo	0	2 (6.5%)
Dolor de cadera	1 (2.7%)	0
Artralgias	4 (10.8%)	1 (3.2%)
Artrosis	4 (10.8%)	2 (6.5%)
Mialgias	9 (24.3%)	4 (12.9%)
Hipertensión	1 (2.7%)	0

Pacientes con deficiencia del gen SHOX.- En la Tabla 5 se presentan los eventos adversos ‘clínicamente significativos’ (eventos adversos previamente observados en asociación con tratamientos con Hormona de Crecimiento en general) que fueron prospectivamente valorados durante un estudio abierto, aleatorizado de 2 años de duración.

Tabla 5
Eventos Adversos^{a,b} emergentes del tratamiento clínicamente significativos por grupo de tratamiento en pacientes con deficiencia del gen SHOX

EVENTO ADVERSO	Grupo en Tratamiento	
	No tratado	Hutrope®
Número total de pacientes	25	27
Pacientes con al menos 1 evento adverso	2	5
Artralgia	2 (8.0%)	3 (11.1%)
Ginecomastia ^c	0	1 (8.3%)
Número excesivo de nevos cutáneos (lunares)	0	2 (7.4%)
Escoliosis	0	1 (3.7%)

^a Todos los eventos fueron no serios.

^b Solo se incluyen los eventos que hayan tenido una incidencia mayor en los pacientes tratados con Hutrope® ^c Porcentaje calculado solo para hombres (1/12).

Pacientes Adultos.- En estudios clínicos donde se administraron altas dosis de Hutrope® a adultos voluntarios sanos se presentaron infrecuentemente los siguientes eventos adversos: -dolor de cabeza
-dolor muscular localizado
-debilidad

-hiperglucemia moderada

-glucosuria

Todos los eventos adversos emergentes del tratamiento con una incidencia $\geq 5\%$ reportados durante 12 ó 18 meses de terapia de reemplazo con Hutrope® se muestran en las Tablas 6 (pacientes adultos) y 7 (pacientes pediátricos).

Tabla 6 Hormona de Crecimiento manifestada en edad adulta tratados con Hutrope® por 18 meses versus aquellos tratados 6 meses con placebo y 12 meses con Hutrope®
Eventos Adversos emergentes del tratamiento con incidencia $\geq 5\%$ en ADULTOS con deficiencia de

Evento Adverso	18 meses de exposición [Placebo 6 meses + hGH 12 meses] (N = 46)		18 meses de exposición hGH (N = 52)	
	N	%	n	%
Edema ^a	7	15.2	11	21.2
Artralgia	7	15.2	9	17.3
Parestesia	6	13.0	9	17.3
Mialgia	6	13.0	7	13.5
Dolor	6	13.0	7	13.5
Rinitis	5	10.9	7	13.5
Edema periférico ^b	8	17.4	6	11.5
Dolor de espalda	5	10.9	5	9.6
Dolor de cabeza	5	10.9	4	7.7
Hipertensión	2	4.3	4	7.7
Acne	0	0	3	5.8
Desórdenes en las articulaciones	1	2.2	3	5.8
Procedimiento quirúrgico	1	2.2	3	5.8
Síndrome gripal	3	6.5	2	3.9

hGH = Hutrope® ; N = número de pacientes recibiendo tratamiento en el periodo definido; n = número de pacientes reportando evento adversos tratamiento-emergente. ^a p = 0.04 comparado con placebo (6 meses)

^b p = 0.02 comparado con placebo (6 meses)

Tabla 7 Hormona de Crecimiento manifestada en la niñez tratados con Hutrope® por 18 meses versus aquellos tratados 6 meses con placebo y 12 meses con Hutrope®
Eventos Adversos emergentes del tratamiento con incidencia $\geq 5\%$ en ADULTOS con deficiencia de

Evento Adverso	18 meses de exposición [Placebo 6 meses + hGH 12 meses] (N = 35)		18 meses de exposición hGH (N = 32)	
	N	%	n	%
Síndrome gripal	8	22.9	5	15.6
Incremento de la Aspartame Amino Transferasa ^a	2	5.7	4	12.5
Dolor de Cabeza	4	11.4	3	9.4
Astenia	1	2.9	2	6.3
Incremento de Tos	0	0	2	6.3
Edema	3	8.6	2	6.3
Hiperestesia	0	0	2	6.3

Mialgia	2	5.7	2	6.3
Dolor	3	8.6	2	6.3
Rinitis	2	5.7	2	6.3
Incremento de la Alanina Amino Transferasa	2	5.7	2	6.3
Desórdenes respiratorios	2	5.7	1	3.1
Gastritis	2	5.7	0	0
Faringitis	5	14.3	1	3.1

hGH = Hutrope® ; N = número de pacientes recibiendo tratamiento en el periodo definido; n = número de pacientes reportando evento adverso tratamiento-emergente.

^a p = 0.03 comparado con placebo (6 meses)

Otros eventos adversos reportados en pacientes tratados con Hormona de Crecimiento se resumen a continuación.

Tabla 8

Sistema Corporal	Evento Adverso	Frecuencia						
		≥10%	≥1% y < 10%	< 1%	≥0.1% y < 1%	≤0.1%	≥0.01% y < 0.1%	<0.01%
Generales	Reacción en el sitio de inyección (Dolor en el sitio de inyección)		X					
	Hipersensibilidad al diluyente (m-cresol/ glicerina) (Reacción alérgica)		X					
	Debilidad				X			
	Edema (local y generalizado)	X ₁	X ₂					
Endocrino	Hipotiroidismo		X					
	Ginecomastia				X ₁			X ²
Metabólico	Hiper glucemia (Intolerancia a la glucosa)		X ₁	X ₂				
	Diabetes Mellitus tipo 2				X _{2, 3}			
Investigaciones	Glucosuria						X ₁	X ₂
Músculo esquelético	Artralgia (dolor articular) (indicación de reemplazo en adultos)	X ₁						

	Progresión de escoliosis en pacientes pediátricos		X				
	Dolor Muscular localizado (Mialgia)		X ₁			X ₂	
Nervioso	Síndrome del Túnel carpiano		X ₁				
	Parestesias		X ₁			X ₂	
	Hipertensión Intracraneal Benigna					X	
	Dolor de cabeza	X ₁					
	Insomnio		X ₁				X ₂
Respiratorio	Disnea		X ¹				
	Apnea del sueño		X ¹				
Vascular	Hipertensión		X ₁				X ₂

¹Adultos

²Niños

³Casos de diabetes mellitus tipo 2 en adultos fueron reportados espontáneamente.

Hipersensibilidad al principio activo: frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

INCOMPATIBILIDADES

No se han descrito.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis suspender el producto y acudir inmediatamente al médico

La sobredosis aguda puede conducir inicialmente a la hipoglucemia y posteriormente a la hiperglucemia. La sobredosis a largo plazo puede tener como resultado signos y síntomas de gigantismo / acromegalia consistentes con los defectos conocidos del exceso de la hormona del crecimiento humano. Suspender el producto y consultar con el médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación aguda, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Argentina: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666, Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777

ESTABILIDAD Y ALMACENAJE

Evite congelar la Somatropina reconstituida y el diluyente.

Antes de la reconstitución.- El envase combinado (cartucho con Somatropina mas jeringa con Diluyente de Somatropina) debe ser conservado en refrigeración (2° C a 8° C) (36° F a 46° F).

NO AGITAR DURANTE LA RECONSTITUCIÓN.

Después de la reconstitución con Diluyente para Hutrope®: La solución reconstituida es estable hasta 28 días si se la conserva refrigerada (2° C a 8° C) (36° F a 46° F). NO CONGELAR.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACIONES

HUTROPE® 6mg (18UI): envase con un cartucho con polvo liofilizado y una jeringa prellenada de 3mL con diluyente.

HUTROPE® 12mg (36UI): envase con un cartucho con polvo liofilizado y una jeringa prellenada de 3mL con diluyente.

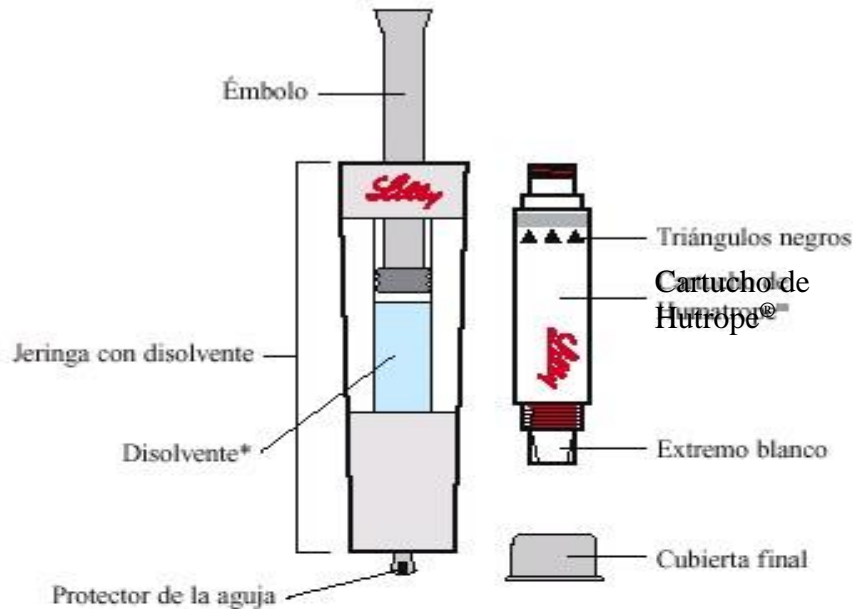
ESTE MEDICAMENTO DEBE USARSE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA, MEDICA

Fabricado por Lilly France. Rue du Colonel Lilly, F-67640 Fegersheim, Francia.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Industria Francesa. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 40911. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina), Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN), Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Ignacio Spotti, Farmacéutico. Fecha última actualización:

Instrucciones para la reconstitución

Partes



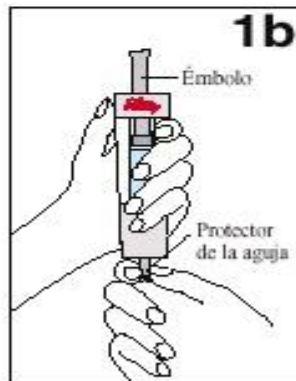
Use solo los elementos de este kit para preparar el cartucho.

*Nota: El líquido es incoloro.
Se muestra de color azul solo con fines ilustrativos.

Preparación del cartucho nuevo



Retire **TODOS** los componentes de la bandeja.
Nota: este producto está diseñado para ser usado por zurdos o diestros.
Por favor, use la mano que más cómoda le resulte.



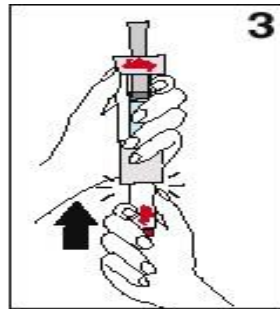
Agarre el protector de la aguja, situado al final de la jeringa de disolvente.



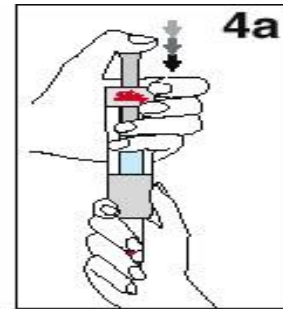
Retire el protector de la aguja y deséchelo. **NO** oprima aún el émbolo. Estará correcto si se desprende una gota de líquido. No es necesario que se libere aire de la jeringa de disolvente.



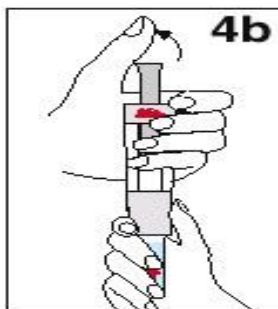
Mantenga el cartucho con los triángulos negros hacia arriba. Coloque el cartucho y la jeringa del disolvente en línea recta. **NO** introduzca el cartucho inclinado.



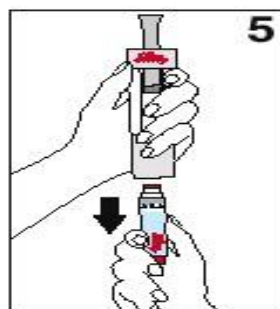
EMPUJE el cartucho **RECTO** hacia la jeringa hasta el tope **Y** hasta que los triángulos negros **QUEDEN CUBIERTOS**. Puede escuchar o sentir un "click". **NO** gire el cartucho.



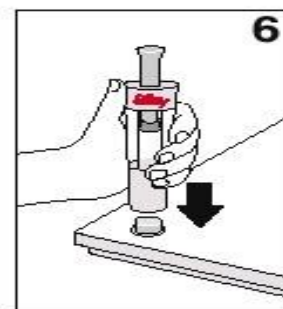
Mantenga la jeringa de disolvente y el cartucho unidos con las **DOS MANOS**. Presione y suelte el émbolo 2 ó 3 veces hasta que el disolvente se encuentre en el cartucho.



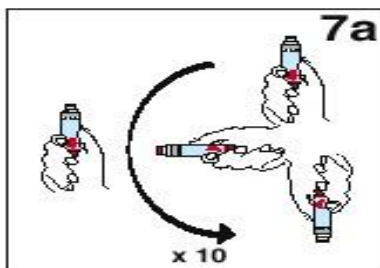
Retire el dedo pulgar del émbolo y compruebe que la jeringa de disolvente esté vacía (es normal que permanezcan en la jeringa pequeñas gotas de disolvente).



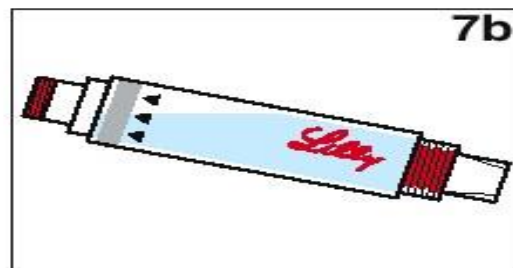
Con el dedo pulgar **APARTADO** del émbolo retire el cartucho de la jeringa de disolvente.



Coloque la cubierta final sobre una superficie dura y lisa. Empuje la jeringa de disolvente sobre la cubierta final y descarte inmediatamente la jeringa de disolvente siguiendo las instrucciones del personal sanitario.



Mueva suavemente el cartucho 10 veces para mezclar y déjelo reposar 3 minutos. **NO AGITAR.**



Observe la solución. La solución de hormona de crecimiento debe ser transparente. Si la solución es transparente, su cartucho está listo para incluirse a su pluma Humatro-Pen®. (ver el Manual del Usuario de su Humatro-Pen®). Si la solución está turbia o contiene partículas, mueva suavemente el cartucho 10 veces. Deje reposar el cartucho 5 minutos más. Si la solución permanece turbia o contiene partículas, **NO USE EL CARTUCHO**. Si tiene preguntas sobre la reconstitución del cartucho de hormona de crecimiento, debería contactar con su proveedor de hormona o su médico.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO DE PROSPECTO HUTROPE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.18 17:26:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.18 17:26:56 -03:00