

HORMOTROP®
(somatropina)

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.

Pó liófilo injetável
4 UI e 12 UI



Hormotrop®
somatropina

APRESENTAÇÕES

Pó liófilo injetável 4 UI em embalagens com 1 frasco-ampola e 1 ampola com 1 mL de diluente bacteriostático.

Pó liófilo injetável 12 UI em embalagens com 1 frasco-ampola e 1 ampola com 2 mL de diluente bacteriostático.

USO SUBCUTÂNEO

USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

	4 UI	12 UI
somatropina	4 UI	12 UI
excipientes: glicina, fosfato de sódio dibásico e fosfato de sódio monobásico	q.s.	q.s.

Cada ampola de diluente bacteriostático contém:

	1 mL	2 mL
álcool benzílico	9 mg	18 mg
água para injetáveis.....	q.s.p.	q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Hormotrop® (somatropina) é destinado ao tratamento a longo prazo de crianças que apresentam problemas de crescimento devido à deficiência de hormônio de crescimento.

O diagnóstico através da investigação da função pituitária deve ser realizado, antes da administração do produto.

Hormotrop® (somatropina) somente é efetivo caso a administração seja feita antes do fechamento das epífises ósseas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi conduzido um estudo clínico em 55 pacientes pediátricos com deficiência do hormônio de crescimento (Um estudo clínico fase III, multicêntrico, para avaliar a eficácia e segurança do Hormotrop® em crianças que apresentam deficiência de crescimento devido à falta de secreção de hormônio de crescimento endógeno, 1999) que forneceram evidências comprovando a eficácia e segurança de Hormotrop® (somatropina) em estimular o crescimento linear em crianças com deficiência de hormônio de crescimento. Cada paciente recebeu 0,5 - 0,7 UI/kg/semana ou 12 UI/m²/semana, dividido em 6 a 7 doses, por via subcutânea, durante 12 meses.

O estudo demonstrou um aumento significativo na taxa de crescimento, de $3,21 \pm 1,42$ cm/ano (antes do tratamento) para $10,20 \pm 3,88$ cm/ano, $9,92 \pm 2,65$ cm/ano, $9,28 \pm 2,26$ cm/ano, $8,93 \pm 2,01$ cm/ano em 3, 6, 9 e 12 meses de tratamento, respectivamente. Os escores de desvio padrão de altura melhoraram significativamente, de $-2,24 \pm 1,61$ para $-1,62 \pm 1,39$ após o tratamento. Neste estudo, a idade óssea dos pacientes aumentou de $7,7 \pm 2,9$ anos (valor pré-tratamento) para $9,6 \pm 3,1$ anos em 12 meses de terapia. Além disso, a razão entre idade óssea e idade cronológica aumentou de $0,70 \pm 0,17$ (pré-tratamento) para $0,78 \pm 0,16$ em 12 meses de tratamento. A razão entre idade estatural e a idade óssea apresentou pouca diferença entre o pré-tratamento ($1,15 \pm 0,33$) e após um ano de tratamento ($1,12 \pm 0,33$).

Neste estudo, o nível de IGF-1 plasmático aumentou significativamente, de $72,8 \pm 47,2$ ng/mL (valor pré-tratamento) para $407,0 \pm 254,3$ ng/mL (12 meses de tratamento), demonstrando que Hormotrop® (somatropina) possui efeito biológico semelhante ao das somatropinas disponíveis comercialmente.

Todos os pacientes foram avaliados quanto à presença de anticorpos contra a somatropina. Após 12 meses de tratamento, foram encontrados anticorpos em 3 pacientes, sendo que 2 destes (4,1%) já apresentavam anticorpos contra a somatropina previamente ao início do estudo. Desta forma, a taxa de detecção de novos casos de anticorpos foi de 2,3%. Todos os pacientes nos quais foram detectados anticorpos foram previamente tratados a longo prazo com somatropina. Apesar de ter sido relatado que altos níveis de anticorpos contra a somatropina podem afetar o estímulo no crescimento gerado pela somatropina, os níveis destes anticorpos geralmente são tão baixos que não afetam as ações de estímulo de crescimento. Os 3 pacientes demonstraram um estímulo na velocidade de crescimento, de $4,0 \pm 2,4$ cm/ano (valor pré-tratamento) para $7,8 \pm 2,1$ cm/ano (12 meses de tratamento).

Adicionalmente, foi conduzido o estudo clínico CRESCER (estudo clínico fase III, multicêntrico, cego para o investigador) cujo objetivo primário foi avaliar a não-inferioridade clínica de Hormotrop® somatropina) comparado ao SAIZEN® (somatropina, fabricado e comercializado por Merck Serono) após 12 meses de tratamento, através da comparação da média de velocidade de crescimento (cm/ano) entre os dois grupos de tratamento. O estudo envolveu 176 pacientes pediátricos brasileiros (idade óssea máxima de 11 anos para os meninos e 10 anos para as meninas) que apresentavam deficiência de crescimento devido à falta de secreção de hormônio de crescimento endógeno. Os desfechos secundários compreenderam o aumento da altura baseado na taxa de score-z, avaliações de segurança e da imunogenicidade através da detecção de anticorpos anti-rGH.

Em 12 meses de tratamento a média de variação da altura desde o basal foi de 9,8 cm no grupo Hormotrop® e 9,4 cm no grupo SAIZEN®. O estudo demonstrou que a diferença entre a velocidade de crescimento (objetivo primário) entre os grupos de tratamento foi de 0,28 cm (95% intervalo de confiança: -0,37 cm para 0,94 cm), favorável para o Hormotrop®. Como o limite inferior do intervalo de confiança de 95% não ultrapassou a margem de $\delta = -2$, a não-inferioridade de Hormotrop® versus SAIZEN® em relação à velocidade de crescimento foi confirmada. Ainda, as diferenças encontradas entre os grupos, no que diz respeito ao desfecho secundário, score-z, não foram significativas. Não foram observadas diferenças no desenvolvimento de anticorpos anti-rGH ou quanto ao perfil de segurança entre os dois grupos de tratamento. Em conclusão, o estudo CRESCER, demonstrou que Hormotrop® é não inferior ao medicamento comparador SAIZEN®.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Hormotrop®(somatropina) é o hormônio somatotrófico (r-hGH) obtido por tecnologia de DNA recombinante. É uma proteína composta por 191 aminoácidos, com peso molecular de 22.000 daltons, idênticas ao hGH obtido da hipófise humana, tanto na sequência e composição aminoácida como na atividade biológica. O produto é estéril e altamente purificado. O hormônio somatotrófico com base na mediação da somatomedina induz o desenvolvimento somático e crescimento ósseo. Sua ação se manifesta principalmente à nível do metabolismo protéico em sentido metabólico, isto é, promovendo a síntese celular das proteínas e dos ácidos nucleicos. Após o início do tratamento com hormônio de crescimento, ocorre retenção de nitrogênio como foi demonstrado pela redução da sua excreção urinária e dos baixos níveis séricos e urinários da uréia. No que diz respeito ao metabolismo dos carboidratos, deve-se recordar que as crianças com hipopituitarismo apresentam algumas vezes episódios de hipoglicemia em jejum, que tendem a melhorar com o tratamento com o hormônio de crescimento. Por outro lado, o emprego de doses elevadas de hormônio de crescimento pode alterar a tolerância à glicose. Ao nível do metabolismo lipídico, o hormônio de crescimento determina mobilização dos lipídios, com redução das gorduras de depósito e aumento dos ácidos graxos livres no plasma. Quanto ao metabolismo mineral, o hormônio de crescimento favorece a retenção do sódio, potássio e fósforo, enquanto aumenta a excreção dos íons de cálcio. Em consequência do elevado grau de pureza e da demonstrada identidade estrutural com o hormônio natural humano, a formação de anticorpos durante o emprego de Hormotrop® (somatropina) só ocorreu em raríssimos casos.

A taxa de crescimento é maior durante o primeiro ano de tratamento.

Ações e efeitos do GH:

Podem ser diretos e indiretos. Os efeitos diretos são: estímulo da produção hepática e extra-hepática de IGFs; estímulo à hidrólise de triglicerídeos no tecido adiposo, aumentando níveis séricos de ácidos graxos livres e sua conversão para acetil coenzima-A, de onde se obtém energia; aumento da liberação hepática de glicose, efeito oposto ao da insulina. Os efeitos indiretos são mediados por IGF-1 e se constituem em efeitos anabólicos e promotores do crescimento. São eles, condrogênese, crescimento esquelético e crescimento de tecidos moles. São efeitos insulina símeis. O GH tende a diminuir o catabolismo protéico mobilizando gordura como fonte energética mais eficiente. Essa economia protéica pode ser o mecanismo mais importante pelo qual o GH promove o crescimento e o desenvolvimento. O GH aumenta o número de células, e não o tamanho da célula. Aumenta o transporte, ocorrendo 1 a 4 horas após o início do sono (estágios 3 e 4). Estes picos noturnos contribuem com 70% da secreção de GH do dia e é maior na infância. Infusão de glicose não suprime essa liberação episódica. Estresse físico, emocional e químico, incluindo cirurgia, trauma, exercício, provoca liberação de GH. Privação emocional grave tem sido relacionada com comprometimento da secreção de GH.

Os fatores metabólicos que afetam a liberação de GH incluem vários substratos, como: carboidratos, proteína e gordura. A administração de glicose oral ou endovenosa reduz o GH em indivíduos saudáveis e constitui uma manobra fisiológica útil para o diagnóstico de acromegalia. Em contrapartida, a hipoglicemia estimula a liberação de GH. A alimentação protéica ou a infusão endovenosa de aminoácidos, como arginina causam liberação de GH. Paradoxalmente, estados de má nutrição protéico-calórica aumentam o GH, possivelmente como resultado da diminuição da produção da somatomedina. Ácidos graxos suprimem a resposta do GH a certos estímulos, incluindo hipoglicemia e arginina.

O jejum estimula a secreção de GH, para mobilizar gordura como fonte de energia para prevenir a perda protéica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado nos seguintes pacientes:

- Pacientes com diabetes mellitus;
- Pacientes com retinopatia diabética proliferativa ativa ou não proliferativa grave
- Pacientes com doença neoplásica maligna;
- Pacientes com fechamento epifisário;
- Pacientes com nanismo pituitário secundário devido a um tumor cerebral causando secreção inadequada do hormônio endógeno de crescimento;
- Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a qualquer um dos excipientes da formulação;
- Durante a gravidez ou lactação ou em mulheres que podem engravidar;
- Pacientes com doença aguda crítica devido à complicações decorrentes de cirurgias abdominais, cardíacas ou traumatismo múltiplo acidental;
- Pacientes com insuficiência respiratória aguda;
- Pacientes com síndrome de Prader-Willi que são severamente obesos ou têm insuficiência respiratória severa;

Hormotrop® (somatropina) não poderá ser usado se houver qualquer evidência de atividade tumoral.

Lesões intracranianas têm que estar completamente inativadas e a terapêutica antitumoral completa antes da instituição do tratamento.

O tratamento com Hormotrop® (somatropina) deverá ser interrompido se houver qualquer evidência de recorrência do crescimento tumoral.

Caso utilizado em neonato (recém-nascido), deverá ser utilizado para reconstituição do produto apenas água para injetáveis e a ampola do diluente bacteriostático não deve ser utilizada, pois o álcool benzílico presente no diluente bacteriostático apresenta toxicidade para neonatos.

Categoria C para gravidez – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em função da ação diabetogênica do hormônio de crescimento, Hormotrop® (somatropina) deverá ser usado com cautela em pacientes com diabetes mellitus ou quando houver história familiar de diabetes. Exames regulares de urina para pesquisa de glicosúria deverão ser executados em todos os pacientes.

Pode ocorrer hipotireoidismo durante o tratamento com Hormotrop® (somatropina). Os pacientes deverão realizar exames periódicos da função tireoidiana e tratados com hormônio tireoidiano quando houver indicação.

Pacientes com deficiência secundária de hormônio de crescimento devido à lesão intracraniana deverão ser examinados regularmente para avaliação de progressão ou recorrência da enfermidade.

O medicamento deve ser usado com cautela nos seguintes pacientes:

- Pacientes com doença cardiovascular ou renal (efeitos adversos temporários podem ocorrer);
- Pacientes com histórico familiar de diabetes;
- Pacientes com distúrbios endócrinos, incluindo deficiência de hormônio de crescimento (*growth hormone deficiency* - GHD) (o risco de epifisiólise proximal do fêmur aumenta. Qualquer criança durante a terapia de hormônio de crescimento, que se queixa de dor no quadril ou no joelho ou desenvolva dificuldade ao andar deve ser avaliada por um médico);
- Há relatos de fatalidades com o uso de hormônio de crescimento em pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi que tinham um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade severa, histórico de obstrução da via aérea superior ou apneia do sono, ou infecção respiratória não identificada. Pacientes do sexo masculino com um ou mais desses fatores podem ter maior risco do que os pacientes do sexo feminino. Pacientes com síndrome de Prader-Willi devem ser avaliados quanto a obstrução das vias aéreas superiores ou apneia do sono antes do início do tratamento com hormônio de crescimento. Se durante o tratamento com o hormônio do crescimento os pacientes mostrarem sinais de obstrução das vias aéreas superiores (incluindo aparecimento ou aumento do ronco) ou apneia do sono, o tratamento deve ser interrompido. Todos os pacientes com síndrome de Prader-Willi devem também ter o efetivo controle de peso e ser diagnosticado o mais cedo possível e tratados agressivamente.

Precaução na administração:

- Injeções subcutâneas podem ser administradas em diversas áreas do corpo, como parte superior do braço, coxa ou abdômen. Os locais das injeções devem ser alterados diariamente, sem repetição, para evitar lipoatrofia;
- Após preparo (reconstituição) com o diluente bacteriostático ou água para injetáveis, manter sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 14 dias;
- Se não estiver completamente dissolvido ou quando você observar partículas não dissolvidas não utilizar.

Use sempre uma nova seringa e agulha para cada injeção. Um recipiente resistente à perfuração para o descarte de seringas e agulhas usadas devem ser fortemente recomendado.

Precauções gerais:

- Em pacientes com um sinal de desenvolvimento de tumor ou com deficiência secundária do hormônio de crescimento para o tratamento de lesões intracranianas e tumor maligno, efeitos de proliferação celular do hormônio de crescimento, e progressão ou recorrência da doença de base devem ser examinados minuciosamente, com cautela, antes da administração do medicamento;
- Neoplasias: Em sobreviventes de câncer infantil que foram tratados com radiação no cérebro/cabeça sua primeira neoplasia e que desenvolveram GHD subsequente e foram tratados com somatropina, um risco aumentado de uma segunda neoplasia foi relatado. Tumores intracranianos, em particular meningiomas, foram as mais comuns dessas segundas neoplasias. Em pacientes com sinal de desenvolvimento tumoral ou com deficiência hormonal de crescimento secundária ao tratamento de lesões intracranianas e tumor maligno, lesões intracranianas e progressão ou recidiva dos tumores devem ser examinadas regularmente antes da administração da somatropina com cautela. Monitorar todos os pacientes com histórico de GHD secundário a uma neoplasia intracraniana rotineiramente durante a terapia de somatropina para progressão ou recidiva do tumor.
- Formação de anticorpos podem ocorrer. Sendo assim, teste para anticorpos do hormônio de crescimento devem ser realizados regularmente. Com a administração contínua, os efeitos do medicamento podem ser atenuados devido à formação de anticorpos. Em tais casos, a administração deve ser descontinuada e outro tratamento adequado deve ser considerado;
- Devido aos efeitos diabéticos deste medicamento, a somatropina pode induzir hiperglicemia, cetose e insensibilidade à insulina. Assim, pacientes devem ser monitorados para buscar evidências de intolerância à glicose. Os ajustes de dose de medicamentos antidiabéticos podem ser necessários quando a somatropina é iniciada;
- O tratamento com somatropina pode diminuir a sensibilidade à insulina, particularmente em doses mais altas em pacientes suscetíveis. Como resultado, a tolerância à glicose prejudicada anteriormente não diagnosticada e o mellitus de diabetes pode ser desmascarado durante o tratamento com somatropina. O diabetes mellitus tipo 2 foi relatado. Portanto, os níveis de glicose devem ser monitorados periodicamente em todos os pacientes tratados com somatropina, especialmente naqueles com fatores de risco para desenvolver diabetes mellitus, como obesidade, ou histórico familiar de diabetes mellitus. Pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2 ou tolerância à glicose prejudicada devem ser monitorados de perto durante a terapia com somatropina. As doses de medicamentos antihiperlipicêmicos (ou seja, insulina ou agentes orais/injetáveis) podem exigir ajuste quando a terapia com somatropina é instituída nesses pacientes.
- Hipotireoidismo não tratado pode evitar a promoção do crescimento pela somatropina. Por esta razão, pacientes devem realizar testes de função da tireóide periodicamente e devem ser tratados com hormônio da tireóide, se necessário;
- A somatropina pode causar hiperfiltração pelo aumento do fluxo de sangue renal e da taxa de filtração glomerular. Sendo assim, é necessária atenção especial e monitoramento prolongado até que a sua segurança seja confirmada;
- Em dois estudos clínicos placebo-controlados sobre os efeitos do hormônio de crescimento na recuperação de 522 pacientes com doença aguda crítica provocada por complicações resultantes de cirurgia abdominal, cardíaca, ou insuficiência respiratória aguda, houve um aumento significativo na mortalidade entre os pacientes tratados com hormônio de crescimento (41,9%) (5,3 – 8 mg/dia) comparado com aqueles recebendo placebo (19,3%). A segurança de se continuar o tratamento com somatropina em pacientes com essas condições ainda não foi estabelecida. Portanto, o benefício potencial de continuar o tratamento em pacientes com doenças críticas agudas deve ser avaliado contra o risco potencial;
- Quando pacientes com pan-hipopituitarismo receberem terapia com hormônio de crescimento, a terapia de reposição hormonal padrão deve ser acompanhada de perto;
- Leucemia tem sido reportada em pacientes com nanismo pituitário tratados com hormônio de crescimento;

- A progressão de escoliose pode ocorrer em pacientes pediátricos que tiveram um rápido crescimento, embora, o hormônio do crescimento não tenha demonstrado aumentar a incidência de escoliose. Como o hormônio de crescimento aumenta a taxa de crescimento, pacientes com histórico de escoliose que são tratados com hormônio de crescimento devem ser monitorados para progressão de escoliose. Não houve relato de escoliose associada à terapia com hormônio de crescimento. No entanto, escoliose é comumente vista em pacientes com síndrome Prader-Willi não tratados. Assim, os médicos devem estar atentos a estas anormalidades, durante o tratamento com hormônio de crescimento;
- O exame de fundoscopia é recomendado para monitorar papiledema se ocorrer dores de cabeça severas ou recorrentes, alterações na visão, e náusea e/ou vômitos. Tratamento com hormônio de crescimento deve ser descontinuado em pacientes que desenvolvem papiledema. Não existem dados suficientes em guias de prática clínica em pacientes cuja hipertensão intracraniana normalizou. Hipertensão intracraniana associada à sinais e sintomas deve ser cuidadosamente monitorada para retomar o tratamento com hormônio de crescimento. Pacientes com síndrome Prader-Willi podem ter um risco aumentado para o desenvolvimento de hipertensão intracraniana;
- Hipertensão intracraniana (IH) com papilledema, alterações visuais, dor de cabeça, náuseas e/ou vômitos tem sido relatada em um pequeno número de pacientes tratados com produtos da somatropina. Os sintomas geralmente ocorreram nas primeiras oito (8) semanas após o início da terapia da somatropina. Em todos os casos relatados, os sinais e sintomas associados à IH foram rapidamente resolvidos após a interrupção da terapia ou a redução da dose da somatropina. O exame fundoscópico deve ser realizado rotineiramente antes de iniciar o tratamento com somatropina para excluir o papilodema pré-existente, e periodicamente durante o curso da terapia de somatropina. Em caso de dor de cabeça grave ou recorrente, problemas visuais, náuseas e/ou vômitos, recomenda-se uma petuscopia para papiledema. Se o papilledema for observado por fundoscopia durante o tratamento da somatropina, o tratamento deve ser interrompido. Se a IH induzida pela somatropina for diagnosticada, o tratamento com somatropina pode ser reiniciado em uma dose menor após a resolução dos sinais e sintomas associados à IH. Se o tratamento com somatropina for reiniciado, é necessário um acompanhamento cuidadoso dos sintomas da hipertensão intracraniana.
- Terapia com hormônio de crescimento em crianças deve ser continuada até que o crescimento total seja alcançado. Superdose pode causar acromegalia, hiperglicemia e diabetes. Por esta razão, tenha cuidado para não exceder a dose recomendada;
- Como a resistência causada pela somatropina pode induzir a um leve crescimento dos níveis de glicose no sangue ou glicosúria (urina), testes periódicos para estas condições são recomendados;
- Somatropina deve ser administrada por um profissional da saúde com experiência no diagnóstico e tratamento de pacientes com deficiência do hormônio de crescimento. Quando administrar o medicamento em situações sem supervisão médica, pacientes e cuidadores devem receber treinamento e instrução adequados sobre o uso correto da somatropina pelo médico ou outro profissional de saúde qualificado;
- A terapia não deve ser continuada se fusão das epífises tiver ocorrido. A resposta à terapia com somatropina pode diminuir com o tempo. No entanto, se um aumento da taxa de crescimento não tiver sido atingido, particularmente durante o primeiro ano de terapia, outras causas de falha de crescimento incluindo adesão, hipotireoidismo, sub-nutrição, idade óssea avançada devem ser minuciosamente avaliadas;
- Hipoglicemia pode ocorrer raramente com a administração intermitente. No caso, mudar o método de administração para administração diária;
- Pacientes com transformação maligna de lesões da pele devem ser cuidadosamente monitorados;
- Indicações e dose em pacientes adultos que foram tratados com hormônio de crescimento desde a infância devem ser reavaliados através de testes apropriados. Se a continuação da terapia for apropriada, dose adequada para adultos deve ser administrada.

Deve –se ter cuidado especial ao cortar ou abrir as ampolas, uma vez que cacos de vidro podem ser misturados ao produto podendo causar efeitos adversos.

Gravidez - a segurança do uso de Hormotrop® (somatropina) em mulheres grávidas não foi estabelecida, desta forma, mulheres grávidas ou que possam estar grávidas não devem ser tratadas com Hormotrop® (somatropina). Portanto, não deve ser administrado a gestantes ou mulheres que possam engravidar.

Em estudos em animais antes e na fase inicial da gravidez, foram reportados diminuição no acasalamento e nas taxas de gravidez.

Categoria C para gravidez – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação - não é conhecido se a somatropina é excretada no leite materno. O estudo de administração deste medicamento em mulheres que estão amamentando não foi conduzido. Como muitos medicamentos são excretados no leite materno, mulheres que estão amamentando devem receber este medicamento somente quando os benefícios forem maiores que riscos, e a amamentação deve ser descontinuada enquanto o medicamento for administrado.

Uso em pacientes idosos – O uso deste medicamento em pacientes com 60 anos ou mais não foi avaliado.

Antigenicidade – em estudos em animais tem sido apontado antigenicidade.

Mutagenicidade – não foi demonstrado mutagenicidade em testes com um medicamento similar incluindo o teste de Ames em bactéria e testes em células L5178Y de camundongos e em células da medula óssea de ratos, realizado nos EUA.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e usar máquinas - Efeitos de somatropina na capacidade de dirigir e operar máquinas não foram estabelecidos;

Este medicamento pode causar doping.

Outros

Aumento do risco de câncer de mama foi relatado

A recidiva do tumor cerebral tem sido relatada em pacientes tratados com hormônio do crescimento humano.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

ACTH pode produzir inibição da resposta de crescimento induzido pelo Hormotrop® (somatropina). Os esteróides anabólicos, andrógenos, estrogênios ou hormônios tireóideos, usados simultaneamente, podem acelerar a maturação epifisária.

A terapia concomitante com glicocorticóides pode inibir os efeitos promotores do crescimento promovido pelo Hormotrop® (somatropina). Desta maneira, a dose de corticosteróide deve ser cuidadosamente ajustada em pacientes com deficiência de ACTH.

Pacientes com deficiência de hormônio Adrenocorticotrópico (ACTH) devem ter sua terapia de substituição com glicocorticoide cuidadosamente ajustada para evitar qualquer efeito inibidor no crescimento. Portanto, os pacientes tratados com glicocorticoides devem ter seu crescimento monitorado cuidadosamente para avaliar o impacto potencial do tratamento no crescimento.

Somatropina diminui a conversão de cortisona para cortisol e pode desmascarar o hipoadrenalismo central anteriormente desconhecido ou tornar ineficazes as doses de substituição do glicocorticoide.

Inibição da 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Tipo 1: O tratamento da somatropina pode resultar na inibição de 11 β -hidroxysteróide desidrogenase tipo 1 (11 β HSD-1) em tecido hepático e adiposo e concentrações reduzidas de cortisol sérico. Como consequência, o hipoadrenalismo central (secundário) anteriormente não diagnosticado pode ser desmascarado e a substituição do glicocorticoide pode ser necessária em pacientes tratados com somatropina. Além disso, pacientes tratados com reposição de glicocorticoide para hipoadrenalismo previamente diagnosticado podem exigir um aumento em sua manutenção ou doses de estresse após o início do tratamento da somatropina.

Tem sido reportado que o tratamento com o hormônio de crescimento aumenta a depuração da antipirina mediada pelo citocromo P450. Por esta razão, é aconselhável um cuidadoso monitoramento quando o hormônio do crescimento é administrado em combinação com outros medicamentos metabolizados pelas enzimas hepáticas do citocromo P450 (ex: corticosteróides, hormônios sexuais, anticonvulsivantes e ciclosporina).

A ação hipoglicêmica da insulina pode ser piorada.

Alterações em exames laboratoriais:

Níveis séricos de fosfato inorgânico, fosfatase alcalina e hormônio paratireóide (HPT), podem ser aumentados com a terapia com o Hormotrop® (somatropina).

Alterações nos valores laboratoriais do hormônio da tireóide podem ocorrer durante o uso de Hormotrop® (somatropina) no tratamento de crianças que apresentam falta adequada da secreção do hormônio de crescimento endógeno. O hipotireoidismo não tratado impede a resposta esperada de Hormotrop® (somatropina).

Por este motivo, recomenda-se que os pacientes realizem testes periódicos da função da tireóide e, quando indicado, devem fazer tratamento com o hormônio da tireóide.

Estrogênio Oral: Se uma mulher que toma somatropina inicia a terapia oral de estrogênio, a dose da somatropina pode precisar ser aumentada para manter as concentrações sanguíneas de IGF-1 dentro da faixa normal apropriada para a idade. Por outro lado, se uma mulher que toma somatropina interrompe a terapia oral de estrogênio, a dose de somatropina pode precisar ser reduzida para evitar o excesso de hormônio de crescimento e/ou efeitos colaterais.

Agentes hipoglicêmicos de insulina e/ou orais/injetáveis

Em pacientes com diabetes mellitus que requerem terapia medicamentosa, a dose de insulina e/ou agente oral/injetável pode exigir ajuste quando a terapia de somatropina é iniciada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes da reconstituição:

O Hormotrop® (somatropina) apresenta-se como um pó lífilo branco ou quase branco, isento de materiais estranhos.

Conservar o frasco-ampola de Hormotrop® (somatropina) sob refrigeração (2°C a 8°C). Proteger da luz.

O diluente bacteriostático deve ser mantido sob refrigeração (2°C a 8°C). Proteger da luz.

Conservar o produto e seu diluente nas prateleiras da geladeira. Não congelar.

Após a reconstituição:

Após a reconstituição, o produto apresenta-se como uma solução límpida, com todo o conteúdo dissolvido.

Após preparo (reconstituição), com o diluente bacteriostático ou com água para injetáveis, manter sob refrigeração (2°C a 8°C), por até 14 dias. Não congelar. Proteger da luz.

Hormotrop® 4 UI: Após preparo (reconstituição) com o diluente bacteriostático, manter sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 14 dias. Não congelar. Proteger da luz.

Hormotrop®12 UI: Após preparo (reconstituição) com o diluente bacteriostático ou água para injetáveis, manter sob refrigeração (2°C a 8°C) por até 28 dias. Não congelar. Proteger da luz.

Após a reconstituição com água para injetáveis, o uso de Hormotrop® 4 UI deve ser imediato.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose é individualizada, com base no peso corpóreo ou na área da superfície corporal e deve sempre ser ajustada de acordo com resposta individual ao tratamento.



Como regra geral, recomenda-se uma injeção subcutânea diariamente, administrada à noite.

Recomenda-se alterar o local das aplicações a cada dia, para evitar lipoatrofia vide “**Precaução na administração - PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS**”.

Três UI correspondem a um miligrama de somatropina, de modo que Hormotrop® 4 UI contém 1,33 mg de somatropina por frasco-ampola e Hormotrop® 12 UI contém 4 mg de somatropina por frasco-ampola.

Doses recomendadas:

Injeção subcutânea: 0,07 - 0,1 UI/kg de peso corporal (0,023 - 0,033 mg/kg de peso corporal), 6 a 7 vezes por semana ou 2 - 3 UI/m² de superfície corporal (0,67 - 1 mg/m² de superfície corporal), 6 a 7 vezes por semana.

Reconstituição e soluções compatíveis:

Instruções para reconstituição:

Para reconstituir o produto deve-se retirar exatamente 1 mL (para Hormotrop® 4 UI) ou 2 mL (para Hormotrop® 12 UI) do diluente (água para injetáveis ou diluente bacteriostático) com uma seringa estéril, injetando-o dentro do frasco de Hormotrop® (somatropina), direcionando o jato para a parede do frasco, fazendo movimentos leves e circulares no frasco; não agitar vigorosamente. Soluções turvas ou com partículas não devem ser utilizadas.

Caso utilizado em neonato, deverá ser utilizada para reconstituição do produto apenas água para injetáveis e a ampola do diluente bacteriostático não deve ser utilizada, pois o álcool benzílico presente no diluente bacteriostático apresenta toxicidade para neonatos.

Após o pó líofilo ter sido dissolvido em 1 mL (para Hormotrop® 4 UI) ou 2 mL (para Hormotrop® 12 UI) de diluente bacteriostático ou água para injetáveis, as soluções finais terão 4 UI (1,33 mg) e 6 UI (2 mg) de somatropina por mL, respectivamente.

Utilize somente a quantidade recomendada de diluente bacteriostático ou água para injetáveis (1 mL - para Hormotrop® 4 UI, ou 2 mL - para Hormotrop® 12 UI). Caso sobre diluente na ampola de diluente bacteriostático, esta sobra deverá ser descartada.

Instruções para abertura da ampola do diluente bacteriostático:

Segurar o corpo da ampola com uma das mãos deixando-a na posição de aproximadamente 45° (minimizando o risco de que partículas caiam dentro da ampola no momento da abertura).

Com o dedo indicador envolver a parte superior da ampola (balão) e, com a ponta do dedo polegar, fazer apoio no estrangulamento. Puxar para trás.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes eventos adversos podem ocorrer com o uso da medicação:

Reações comuns (> 1% e ≤ 10%):

Convulsão: convulsão pode ocorrer. Se qualquer indicação for observada, a administração deste medicamento deve ser descontinuada e devem ser tomadas medidas adequadas;

Efeitos endócrinos: hipotireoidismo pode ocorrer ou piorar, e pode diminuir a resposta à terapia; monitorar teste de função da tireóide periodicamente e ajustar a terapia de reposição de hormônios tireoidianos, conforme necessário. Pode ocorrer diabetes mellitus devido a tolerância à glicose comprometida. Pacientes devem ser monitorados de perto, e se alguma anormalidade for observada, a administração desse medicamento deve ser descontinuada e medidas apropriadas devem ser tomadas;

Efeitos hepáticos: níveis séricos de TGO, TGP e fosfatase alcalina podem aumentar;

Efeitos hematológicos: leucocitose, eosinofilia, triglicérides elevado, DHL sérico elevado, ácidos graxos livres elevados, aumento do colesterol total, fosfato sérico elevado, aumento da creatina fosfoquinase (ocasionalmente) e níveis de mioglobina elevados podem ocorrer. Leucemia tem sido relatada em pacientes pediátricos tratados com hormônio de crescimento ou hormônio de crescimento recombinante, mas é incerto se a leucemia está relacionada com a terapia com hormônio de crescimento;

Efeitos renais: Nefropatia (edema, proteinúria, hipoproteinemia) pode ocorrer. Pacientes devem ser monitorados de perto e se alguma anormalidade for observada, a administração deste medicamento deve ser descontinuada e devem ser tomadas medidas adequadas

Outros: edema.

Hipersensibilidade: erupção cutânea (urticária e eritema), coceira sistêmica, também vermelhidão, calor e dor em torno do local da injeção podem ocorrer. Neste caso, o médico deverá avaliar se a administração deve ser descontinuada;

Reações incomuns (≥ 0,1 e < 1%):

Efeitos renais: Hematúria microscópica ocasional;

Efeitos gastrointestinais: náusea, vômitos e dor abdominal podem ocorrer ocasionalmente;

Efeitos musculoesqueléticos: artralgia associado com crescimento, otalgia, exostose, epifisiólise femoral, necrose avascular da cabeça femoral, osteomielite, progressão das deformidades vertebrais como a escoliose, paralisia periódica e dor de crescimento, tais como artralgia e melosalgia podem ocorrer ocasionalmente;

Outros: leucopenia, dores de cabeça, perda de gordura subcutânea e aumento da creatinofosfoquinase podem ocorrer ocasionalmente.

Formação de anticorpos específicos contra a somatropina tem sido observados durante o tratamento com Hormotrop® (somatropina). Pacientes com



falha na resposta ao tratamento necessitam ter seus níveis de anticorpos analisados.

Reações raras (> 0,01% e ≤ 0,1%):

Efeitos músculoesqueléticos: síndrome do túnel do carpo pode ocorrer raramente;

Outros: Aumento da pressão intracraniana (hipertensão intracraniana) com papiledema e alterações visuais podem ocorrer, casos em que, a administração do medicamento deve ser interrompida ou reduzida. Além disso, como o aumento do crescimento e transformação maligna de nervos pré existentes podem ocorrer em raros casos, pacientes devem ser monitorados de perto, e pancreatite e ginecomastia também podem ocorrer raramente. Em estudos clínicos realizados no exterior, eventos adversos como a infecção do trato respiratório superior, a rigidez muscular distal e a fadiga foram relatados. Proteinúria, hiperglicemia, queimação local, inflamação e lipoatrofia também foram reportados.

Caso ocorra o surgimento de anticorpos, a eficácia do Hormotrop® (somatropina) pode ser diminuída; isto pode ocorrer entre os 3 a 6 primeiros meses de tratamento, no entanto, raramente afetam a eficácia do mesmo; a incidência desta ocorrência está relacionada com as dosagens utilizadas.

Uso em nanismo com deficiência do hormônio de crescimento: nos resultados pós comercialização que foram conduzidos em 791 pacientes por 6 anos na Coreia, 18 casos (2,3%) de eventos adversos em 14 casos (1,7%) foram reportados. Destes, 9 casos de eventos adversos que não estão refletidos na precaução existente para uso foram reportados: constipação 0,3% (2 casos), diarreia 0,3% (2 casos), dor muscular 0,1% (1 caso), fadiga 0,1% (1 caso), tremor 0,1% (1 caso), faringite 0,1% (1 caso), e leucopenia 0,1% (1 caso).

-Distúrbios gerais e condições do local da administração: contusões no local da injeção, hemorragia no local da injeção, coceira no local da injeção, urticária do local da injeção

-Distúrbios do sistema nervoso: convulsão

-Desordens de pele e tecido subcutâneo: acne

Em um ensaio clínico em pacientes pediátricos com falha de crescimento que administrou o medicamento por 12 meses, o edema localizado e dor localizada foram relatados.

No monitoramento pós comercialização do hormônio de crescimento recombinante humano conduzido no Japão, eventos adversos foram reportados em 48 casos (8,4%) de 571 casos (incluindo os valores anormais de testes laboratoriais). Eventos adversos importantes incluem 10 casos de níveis minerais elevados no sangue (1,75%), 10 casos de ácido graxo livre sérico elevado (1,75%), 9 casos de TGP sérica elevada (1,58%), 8 casos de TGO sérica elevada e 7 casos de eosinofilia (1,23%), etc. (no final da repetição do exame). Nos estudos clínicos conduzidos nos EUA em 273 pacientes pediátricos que nasceram pequenos para a idade gestacional, tratados com hormônio de crescimento recombinante, os seguintes eventos adversos foram reportados: hiperglicemia (leve), hipertensão intracraniana benigna, puberdade precoce central, proeminência da mandíbula, agravamento da escoliose pré-existente, reações no local da injeção (dor, sensação de queimação, fibrose, nódulos, erupção cutânea, inflamação, pigmentação, sangramento), progressão auto-limitada de pigmentos de nevos. Em ensaios clínicos em 1145 pacientes adultos com (*growth hormone deficiency* - GHD), a maioria dos eventos adversos consistiram de sintomas leves à severos de retenção de fluídos, incluindo inchaço periférico, artralgia, dor e rigidez das extremidades, edema periférico, mialgia, parestesia e hipoestesia. Estes eventos foram reportados no início da terapia, e tendem a ser transitórios, e/ou responsivos à redução de dose. Os eventos adversos reportados em 5% ou mais dos pacientes nos estudos clínicos foram os seguintes: inchaço periférico, artralgia, infecções do trato respiratório superior, dor nas extremidades, edema periférico, parestesia, dor de cabeça, rigidez nas extremidades, fadiga, dores musculares e dores nas costas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

A dosagem máxima recomendada é de até 0,6 UI/kg/semana, esta dosagem não deve ser excedida, devido ao potencial de risco dos efeitos conhecidos pelo excesso de hormônio de crescimento.

Pode causar inicialmente hipoglicemia e posteriormente hiperglicemia, a longo prazo poderá causar sintomas de gigantismo ou acromegalia.

Uma diminuição aguda da glicose plasmática e hiperglicemia subsequente pode ocorrer por overdose aguda. Além disso, a overdose com somatropina é provável que cause retenção de fluídos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

MS 1.0646.0137

Farm. Resp.: Sonia Albano Badaró CRF-SP Nº: 19258

Importado e Embalado por:

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.

Rua Rafael de Marco, 43 – Pq. Industrial – Jd. das Oliveiras

Taboão da Serra – SP

CNPJ: 61.282.661/0001-41

Fabricado por:

Dong-A ST Co., Ltd.

493, Nongong-ro

Nongong-eup, Dalseong-gun

Daegu (N-dong, B-dong Section 2)

Coreia do Sul

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/03/2024.

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
22/03/2024	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2023	4694716/22-7	11965- PRODUTOS BIOLÓGICOS- 75b. Exclusão da via de administração	25/09/2023	Exclusão da via Intramuscular e atualização dos dizeres legais.	VPS VP	4 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 1 ML 12 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 2 ML
28/04/2023	0431407/23-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização Logo Bergamo e logo SAC	VPS VP	4 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 1 ML 12 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 2 ML
09/11/2022	4922851/2-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA DIZERES LEGAIS	VPS VP	4 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 1 ML 12 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 2 ML

27/08/2021	3375564210	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VPS VP	4 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 1 ML 12 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 2 ML
27/10/2020	3738486/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	V – “CONTRA-INDICAÇÕES”; VI – “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”; VII – “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”; VIII – “REAÇÕES ADVERSAS”; e IX – “SUPERDOSE”.	VPS	4 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 1 ML 12 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 2 ML
04/09/2020	3002577/20-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2019	1929043/19-8	10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	04/11/2019	Item 9 Dizeres Legais 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	4 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 1 ML 12 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 2 ML

13/09/2018	0894666/18-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Item 5. Advertências e precauções Item 6. Interações medicamentosas Item 7. Cuidados de armazenamento do medicamento. Item 9. Reações Adversas	VPS	4 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 1 ML 12 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 2 ML
14/06/2018	0479375/18-7	10456 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Item 9. Reações Adversas	VPS	4 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 1 ML 12 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 2 ML
30/11/2016	2535808/16-1	10456 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Item 8. Posologia e Modo de Usar	VPS	4 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 1 ML 12 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 2 ML

19/08/2014	0682032/14-8	10456 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Não foi alterado o conteúdo da bula.	VPS	4 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 1 ML 12 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 2 ML
11/04/2014	0276485/14-7	10456 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Item 4. Contraindicações Item 5. Advertências e precauções Item 6. Interações medicamentosas Item 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	4 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 1 ML 12 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 2 ML
02/01/2014	0001219/14-0	10463 – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Não foi alterado o conteúdo da bula.	VPS	4 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 1 ML 12 UI PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC + 1 AMP DIL BACTERIOSTATICO X 2 ML