



**GENOTROPIN®**

(Somatropina)

**Polvo y Disolvente para Solución Inyectable**

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

GENOTROPIN 16 UI (5,3 mg) Polvo y Disolvente para Solución Inyectable.

GENOTROPIN 36 UI (12 mg) Polvo y Disolvente para Solución Inyectable.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

GENOTROPIN 16 UI (5,3 mg) Polvo y Disolvente para Solución Inyectable. Un cartucho contiene 5,3 mg de somatropina\*. Después de la reconstitución, cada mL contiene 5,3 mg de somatropina.

GENOTROPIN 36 UI (12 mg) Polvo y Disolvente para Solución Inyectable. Un cartucho contiene 12 mg de somatropina\*. Después de la reconstitución, cada mL contiene 12 mg de somatropina.

\*Producido en células de *Escherichia coli* por la tecnología recombinante de ADN.

Para obtener una lista completa de los excipientes, consulte la sección 7.1.

## 3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

## 4. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y Disolvente para Solución Inyectable.

## 5. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

### 5.1 Indicaciones terapéuticas

#### Niños

Trastrornos de crecimiento debido a la secreción insuficiente de la hormona de crecimiento (deficiencia de la hormona de crecimiento, GHD, *por sus siglas en inglés*) y trastorno de crecimiento relacionado con el síndrome de Turner o la insuficiencia renal crónica.

Trastrorno de crecimiento [estatura actual con un puntaje de  $<-2,5$  desviación estándar (DE) y la estatura parental ajustada con un puntaje de  $<-1$  DE] en niños de talla baja que nacieron pequeños para la edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o estatura por debajo de  $-2$  DE, y que no tuvieron una recuperación del crecimiento [velocidad de crecimiento (HV, *por sus siglas en inglés*) con un puntaje  $<0$  DE durante el último año] a los 4 años de edad o después.

Síndrome de Prader-Willi (SPW), para mejorar el crecimiento y la composición corporal. El diagnóstico de SPW se debe confirmar mediante la prueba genética correspondiente.

Tratamiento a largo plazo de la talla baja idiopática (ISS, *por sus siglas en inglés*), también llamada talla baja sin deficiencia de hormona de crecimiento, en pacientes pediátricos para quienes la evaluación diagnóstica excluye otras causas asociadas con la baja estatura que deben observarse o tratarse por otros medios. Talla baja idiopática definida por la estatura con un puntaje  $<-2,25$  DE, y asociada con tasas de crecimiento que probablemente no permitan alcanzar el rango normal en la estatura adulta. El tratamiento con GENOTROPIN para talla baja idiopática debe prescribirse solo para aquellos pacientes cuyas epífisis no están cerradas.

#### Adultos

Terapia de reemplazo en adultos con insuficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento.

*Aparición en la Edad Adulta:* pacientes que tienen una insuficiencia severa de la hormona de crecimiento relacionada con varias insuficiencias hormonales como consecuencia de una patología conocida del hipotálamo o la hipófisis, y que tienen al menos una insuficiencia conocida de una hormona de la glándula pituitaria que no sea

la prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica apropiada a fin de obtener un diagnóstico o descartar una insuficiencia de la hormona de crecimiento.

*Aparición en la Niñez:* pacientes que presentaron deficiencia de la hormona de crecimiento durante la infancia como consecuencia de causas congénitas, genéticas, adquiridas o idiopáticas. Los pacientes con GHD aparentada en la niñez deben ser evaluados nuevamente para determinar la capacidad secretora de la hormona de crecimiento después de que hayan completado el crecimiento longitudinal. En los pacientes que tengan una alta probabilidad de GHD persistente, es decir una causa congénita o una GHD secundaria a una enfermedad o un trauma de la glándula pituitaria o del hipotálamo, se considera prueba suficiente de déficit grave de hormona de crecimiento, un factor de crecimiento I semejante a insulina (IGF-I) con un puntaje  $<-2$  DE tras la interrupción del tratamiento con la hormona de crecimiento durante al menos 4 semanas.

Todos los demás pacientes necesitarán un ensayo de IGF-I y una prueba de estimulación de la hormona de crecimiento.

## 5.2 Posología y método de administración

La dosis y el régimen de administración deben ser individualizados.

La inyección se debe administrar por vía subcutánea y se debe variar el lugar de la inyección para evitar la lipotrofia.

*Alteración del crecimiento causada por una secreción insuficiente de hormona de crecimiento en niños:* Por lo general, se recomienda una dosis de 0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal por día o 0,7 a 1,0 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal por día. Se han utilizado dosis incluso mayores.

Cuando la GHD que se inicia en la infancia persiste hasta la adolescencia, se debe continuar el tratamiento para lograr un desarrollo somático completo (p. ej., composición corporal, masa ósea, etc.). Para monitorear el tratamiento, uno de los objetivos terapéuticos durante el periodo de transición es alcanzar una concentración normal de masa ósea, definida con un T score  $>-1$  (es decir, estandarizada la media de la concentración de masa ósea en el adulto, calculada mediante absorciometría de rayos X de energía dual y teniendo en consideración el sexo y la etnia). Consulte la información de pacientes adultos que se encuentra en esta sección para mayor detalle sobre la dosificación.

*Síndrome de Prader-Willi; para la mejoría del crecimiento y la composición corporal en niños:* Por lo general, se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. No se deben superar las dosis diarias de 2,7 mg. El tratamiento no se debe administrar en niños con una velocidad de crecimiento inferior a 1 cm al año y en una etapa cercana al cierre de la epífisis.

*Alteración del crecimiento causada por el síndrome de Turner:* Se recomienda una dosis de 0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal por día o 1,4 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal por día.

*Alteración del crecimiento en la insuficiencia renal crónica:* Se recomienda una dosis de 0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal por día (1,4 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal por día). Es posible que se requieran dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Es posible que se requiera corregir la dosis después de seis meses de tratamiento.

*Alteración del crecimiento en niños de talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional:* Por lo general, se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg de peso corporal al día (1 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal al día) hasta alcanzar el peso final (consulte la sección 6.1). Se debe suspender el tratamiento luego del primer año si el puntaje de la DE de la velocidad de crecimiento está por debajo de +1. Se debe suspender el tratamiento si la velocidad de crecimiento es  $<2$  cm/año y, si se necesita confirmación, la edad ósea es  $>14$  años (niñas) o  $>16$  años (niños), lo que corresponde al cierre de las placas de crecimiento epifisario.

<b>Recomendaciones posológicas para Pacientes Pediátricos</b>		
<b>Indicación</b>	<b>mg/kg por peso corporal dosis al día</b>	<b>mg/m<sup>2</sup> por área de superficie corporal dosis al día</b>
Deficiencia de la hormona de crecimiento en niños	0,025 a 0,035	0,7 a 1,0
Síndrome de Prader-Willi en niños	0,035	1,0
Síndrome de Turner	0,045 a 0,050	1,4
Insuficiencia renal crónica	0,045 a 0,050	1,4

Niños nacidos pequeños para su edad gestacional	0,035	1,0
---	-------	-----

*Talla baja idiopática:* Se recomienda una dosis de hasta 0,47 mg/kg por peso corporal por semana, dividida en 6 a 7 dosis de aplicación diaria. La dosis debe ajustarse para cada paciente. El tratamiento debe interrumpirse cuando se alcance una estatura cercana a la de un adulto (velocidad de crecimiento < 2 cm/año y/o edad ósea > 16 años en los niños y > 14 años en las niñas) o cuando la estatura esté en el rango de un adulto normal (puntaje por encima de -2 DE). GENOTROPIN puede administrarse en el muslo, las nalgas o el abdomen; el lugar de las inyecciones subcutáneas debe rotarse diariamente para ayudar a prevenir la lipofilia.

*Pacientes adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:* En pacientes que continúan con la terapia de la hormona de crecimiento luego de una GHD en la infancia, la dosis recomendada para reanudarla es de 0,2 a 0,5 mg/día. La dosis deberá aumentar o disminuir gradualmente según las necesidades individuales del paciente, determinadas por la concentración de IGF-I.

En pacientes con una GHD que aparece en la adultez, el tratamiento debe comenzar con una dosis baja, de 0,15 a 0,3 mg por día. La dosis deberá aumentar o disminuir gradualmente según las necesidades del paciente, determinadas por la concentración de IGF-I.

En ambos casos, el objetivo del tratamiento debe alcanzar concentraciones de IGF-I dentro de un puntaje de 2 DE de la media corregida por la edad. A los pacientes con concentraciones de IGF-I normales al comienzo del tratamiento, se les debe administrar hormona de crecimiento hasta un nivel de IGF-I en el rango superior normal y que no supere un puntaje de 2 DE. La respuesta clínica y los efectos secundarios también se pueden utilizar como guía para ajustar la dosis. Se reconoce que hay pacientes con GHD que no normalizan los niveles de IGF-I a pesar de manifestar una buena respuesta clínica y, por lo tanto, no necesitan un aumento escalonado de la dosis. La dosis de mantenimiento rara vez supera 1,0 mg por día. Las mujeres pueden requerir dosis más altas que los hombres y los hombres pueden presentar un aumento de la sensibilidad al IGF-I con el paso del tiempo. Esto implica que existe el riesgo de que las mujeres, en especial aquellas en tratamiento de reemplazo de estrógenos por vía oral, sean infradosificadas y que los hombres sean sobradosificados. Por ende, la exactitud de la dosis de hormona de crecimiento se debe controlar cada 6 meses. Debido a que la producción de la hormona de crecimiento fisiológica disminuye con la edad, se reducen los requisitos de dosis. En pacientes de más de 60 años, la terapia debe empezar con una dosis de 0,1 a 0,2 mg por día y debe aumentarse con lentitud según las necesidades de cada paciente. Se debe utilizar la dosis mínima efectiva. La dosis de mantenimiento en estos pacientes rara vez supera los 0,5 mg por día.

### 5.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 7.1.

No se debe administrar somatropina cuando existe alguna evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y la terapia antitumoral debe haberse finalizado antes de iniciar la terapia con la hormona de crecimiento. Se debe interrumpir el tratamiento si existe evidencia de proliferación de células tumorales.

GENOTROPIN no se debe administrar para estimular el crecimiento en niños con la epífisis cerrada.

Los pacientes con una enfermedad crítica aguda que presentan complicaciones luego de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismo causado por un accidente, insuficiencia respiratoria aguda o afecciones similares no deben tratarse con GENOTROPIN (en cuanto a los pacientes en terapia de sustitución, consulte la sección 5.4).

La somatropina está contraindicada en pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o retinopatía diabética grave no proliferativa.

### 5.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Administración

El diagnóstico y la terapia con GENOTROPIN deben ser iniciados y monitoreados por médicos que estén debidamente calificados y tengan experiencia en el diagnóstico y el manejo de pacientes con la indicación terapéutica correspondiente.

La miositis es un evento adverso muy raro que puede relacionarse con el preservante metacresol. En el caso de mialgia o dolor desproporcionado en el lugar de la inyección, se debe considerar la miositis y, si se confirma, se

debe administrar una presentación de GENOTROPIN sin metacresol.

No se debe superar la dosis diaria máxima recomendada (consulte la sección 5.2).

#### Sensibilidad a la insulina

La somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina. En el caso de pacientes con diabetes mellitus, puede ser necesario ajustar la dosis de insulina después que se instituya la terapia con somatropina. Durante la terapia con somatropina, se debe controlar estrictamente a los pacientes con diabetes, intolerancia a la glucosa o factores de riesgo adicionales para diabetes.

#### Función de la tiroides

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 que puede resultar en una reducción de T4 en suero y un aumento de las concentraciones de T3 en suero. Mientras que los niveles de la hormona tiroidea periférica se mantuvieron dentro de los rangos de referencia en la mayoría de los sujetos sanos, el hipotiroidismo, teóricamente, puede desarrollarse en pacientes con hipotiroidismo subclínico. En consecuencia, se debe llevar a cabo un monitoreo de la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con hipopituitarismo en terapia de reemplazo estándar, se debe controlar estrictamente el efecto potencial del tratamiento con la hormona de crecimiento en la función de la tiroides.

#### Hipoadrenalismo

La introducción al tratamiento con somatropina puede resultar en la inhibición de la enzima 11 $\beta$ HSD-1 y reducción de las concentraciones de cortisol sérico. Los pacientes que se someten al tratamiento con somatropina, pueden desenmascarar un hipoadrenalismo de origen central (secundaria) previamente no tratada, y es posible que se requiera una terapia de reemplazo con glucocorticoides. Además, los pacientes que se someten al tratamiento con terapia de reemplazo con glucocorticoides por hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o de estrés, después del inicio del tratamiento con somatropina (consulte la sección 5.5).

#### Administración con la terapia de estrógeno por vía oral

Si una mujer tratada con somatropina comienza una terapia de estrógeno 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 lo contrario, si una mujer tratada con somatropina interrumpe la terapia de estrógeno por vía oral, es posible que necesite reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona de crecimiento y/o los efectos secundarios (consulte la sección 5.5).

En la deficiencia de hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedades malignas, se recomienda prestar atención a los signos de recaída de la enfermedad maligna. En los sobrevivientes de cáncer infantil, se informó un incremento del riesgo de presentar una segunda neoplasia en pacientes que recibieron tratamiento con somatropina después de su primera neoplasia. Los más comunes en estas segundas neoplasias fueron los tumores intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes que se sometieron al tratamiento con radiación en la cabeza para tratar la primera neoplasia.

En pacientes con trastornos endocrinos, incluida la insuficiencia de la hormona de crecimiento, el deslizamiento de la epífisis de la cadera puede ocurrir con más frecuencia que en la población general. Se debe realizar un examen clínico a los niños que cojeen durante el tratamiento con somatropina.

#### Hipertensión intracraneal benigna

En caso de dolor de cabeza grave o recurrente, problemas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar un estudio de fondo de ojo para detectar si hay edema de papila. Si se confirma el edema de papila, el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna debe ser considerado y, en dado caso, se debe interrumpir el tratamiento con la hormona de crecimiento. En la actualidad, no hay evidencia suficiente para dar una recomendación específica sobre la continuación del tratamiento con la hormona de crecimiento en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con la hormona de crecimiento, es necesario controlar estrictamente la aparición de síntomas de hipertensión intracraneal.

#### Leucemia

Se ha informado un pequeño número de casos de leucemia en pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento, a algunos de los cuales han sido tratados con somatropina. Sin embargo, no hay evidencia de que la incidencia de leucemia aumenta en los pacientes que reciben hormona de crecimiento sin factores de predisposición.

#### Anticuerpos

Al igual que todos los productos que contienen somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar anticuerpos a GENOTROPIN. GENOTROPIN dio origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no tienen efecto en la velocidad de crecimiento. Se deben realizar pruebas de anticuerpos a somatropina en pacientes con una falta de respuesta inexplicable.

#### Pacientes a adultos mayores

La experiencia en pacientes mayores de 80 años es limitada. Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles a la acción del GENOTROPIN y por eso son más propensos a presentar reacciones adversas.

#### Enfermedades críticas agudas

Se estudiaron los efectos de GENOTROPIN en la recuperación de pacientes adultos en estado crítico, en dos ensayos controlados con placebo, los cuales involucraron a 522 pacientes adultos en estado crítico que padecían complicaciones causadas por cirugía a corazón abierto, cirugía de abdomen, trauma accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda. La mortalidad fue superior en los pacientes que se sometieron al tratamiento con 5,3 u 8 mg de GENOTROPIN diario en comparación con los pacientes a los que se les administró placebo, 42% frente a 19%. Con base en esta información, los pacientes en estado crítico no deben recibir tratamiento con GENOTROPIN. Dado que no existe información disponible sobre la seguridad de la terapia de sustitución de la hormona de crecimiento en pacientes críticos, los beneficios de continuar el tratamiento en este caso deben sopesarse contra los posibles riesgos implicados.

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

#### Pancreatitis

Si bien es poco frecuente, se debe considerar la pancreatitis en pacientes que se someten al tratamiento con somatropina, en especial niños que desarrollan dolor abdominal.

#### Síndrome de Prader-Willi

En pacientes con el síndrome de Prader-Willi, siempre se debe combinar el tratamiento con una dieta baja en calorías.

Hubo registros de muertes vinculadas al uso de la hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad mórbida (aquellos pacientes que exceden la relación peso/estatura de un 200%), antecedentes de insuficiencia respiratoria o apnea del sueño o infecciones respiratorias indefinidas. Los pacientes con uno o más de estos factores pueden presentar un mayor riesgo.

Antes de comenzar el tratamiento con somatropina en pacientes con el síndrome de Prader-Willi, se deben evaluar los signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores, apnea del sueño o infecciones respiratorias.

Si durante la evaluación de la obstrucción de las vías respiratorias superiores se observan hallazgos patológicos, se debe derivar al niño a un otorrinolaringólogo para que administre el tratamiento y la resolución del trastorno respiratorio antes de iniciar el tratamiento con la hormona de crecimiento.

Se debe evaluar si el paciente padece apnea del sueño antes de comenzar el tratamiento con la hormona de crecimiento mediante métodos reconocidos tales como polisomnografía u oximetría nocturna y, en caso de sospechar apnea del sueño, se debe realizar un monitoreo.

Si durante el tratamiento con somatropina, los pacientes muestran signos de obstrucción de las vías respiratorias superiores (incluida la aparición o el aumento de los ronquidos), se debe interrumpir el tratamiento y se debe realizar una nueva evaluación de las vías respiratorias.

Todos los pacientes con el síndrome de Prader-Willi necesitan ser vigilados si se sospecha de apnea del sueño.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de infecciones respiratorias, las cuales requieren un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo.

Todos los pacientes con el síndrome de Prader-Willi también requieren un control efectivo de su peso antes del tratamiento con la hormona de crecimiento y durante este.

La escoliosis es frecuente en pacientes con el síndrome de Prader-Willi. La escoliosis puede avanzar durante el

crecimiento rápido en cualquier niño. Se necesita vigilar los signos de escoliosis durante el tratamiento.

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

#### Nacidos pequeños para la edad gestacional

Los niños de baja estatura nacidos PEG, requieren el descarte de otros motivos médicos o tratamientos que puedan explicar la alteración del crecimiento antes de comenzar el tratamiento.

En niños PEG, se recomienda medir en ayunas la insulina y la glucosa en sangre antes de iniciar el tratamiento y de forma anual. En los pacientes con mayor riesgo de diabetes mellitus (p. ej. antecedentes familiares de diabetes, obesidad, resistencia grave a la insulina, acantosis nigricans), se debe efectuar la prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG). Si se presenta diabetes manifiesta, no se debe administrar la hormona de crecimiento.

En los niños PEG, se recomienda medir el nivel de IGF-I antes de comenzar el tratamiento y dos veces al año de ahí en adelante. Si en determinaciones repetidas los niveles de IGF-I superan las +2 DE en comparación con las referencias de edad y estado de pubertad, se puede tomar en cuenta la proporción IGF-I/IGFBP-3 para considerar el ajuste de la dosis.

La experiencia en el comienzo del tratamiento en pacientes PEG en una edad cercana a la aparición de la pubertad es limitada. Por ende, no se recomienda comenzar el tratamiento cerca del comienzo de la pubertad. La experiencia en pacientes con el síndrome de Silver-Russell es limitada.

Parte del aumento de la estatura logrado al tratar a niños de baja estatura nacidos PEG con hormona de crecimiento se puede perder si se suspende el tratamiento antes de alcanzar la estatura final.

#### Insuficiencia renal crónica

En la insuficiencia renal crónica, la función renal debe ser inferior al 50 por ciento del valor normal antes de comenzar el tratamiento. Para verificar los trastornos de crecimiento, se debe hacer un seguimiento del crecimiento durante un año antes de la implementación de la terapia. Durante este periodo, se debe establecer un tratamiento conservador para la insuficiencia renal (que incluye control de la acidosis, el hiperparatiroidismo y el estado nutricional) y se debe mantener durante el tratamiento. Se debe suspender el tratamiento en caso de un trasplante renal.

A la fecha, no existen datos disponibles sobre la estatura final en los pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos al tratamiento con GENOTROPIN.

#### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis. Se puede informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento es esencialmente "exento de sodio".

#### Talla baja idiopática

Antes de iniciar el tratamiento con GENOTROPIN en niños con talla baja idiopática, deben descartarse otras razones o tratamientos médicos que puedan explicar la perturbación del crecimiento. El tratamiento con GENOTROPIN para la talla baja idiopática debe prescribirse únicamente a aquellos pacientes cuyas epífisis no estén cerradas y debe ser administrado por médicos que tengan suficiente conocimiento de la talla baja idiopática y del perfil de eficacia y seguridad de GENOTROPIN.

### **5.5 Interacciones Medicamentosas y Otras Formas de Interacción**

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos que promueven el crecimiento de los productos que contienen somatropina. Los pacientes con deficiencia de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) deben someterse a una terapia de reemplazo de glucocorticoides ajustada cuidadosamente para evitar la inhibición en el efecto de crecimiento. Por lo tanto, el crecimiento de los pacientes que se someten al tratamiento con glucocorticoides debe ser monitoreado cuidadosamente para evaluar el posible impacto del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento.

La hormona de crecimiento disminuye la conversión de cortisona en cortisol y puede desenmascarar un hipoadrenalismo central previamente no descubierto o hacer ineficaces las dosis bajas de reemplazo de glucocorticoides (consulte la sección 5.4).

Los datos de un estudio sobre interacción realizado en adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento indican que la administración de somatropina puede aumentar la eliminación de los compuestos que son

metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. La eliminación de los compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p.ej. esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivos y ciclosporina) puede aumentar significativamente y dar lugar a niveles plasmáticos más bajos de estos compuestos. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Consulte la sección 5.4 para obtener información sobre la diabetes mellitus y los trastornos de la tiroides.

En las mujeres que se someten a un reemplazo de estrógenos por vía oral, es posible que se necesite una dosis más alta de la hormona de crecimiento para lograr el objetivo del tratamiento (consulte la sección 5.4).

## 5.6 Embarazo y lactancia

### Embarazo

Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario fetal, el parto o el desarrollo postnatal (consulte la sección 6.3). No se dispone de estudios clínicos sobre exposición en embarazos. Por tanto, los productos que contienen somatropina no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usan métodos anticonceptivos.

### Lactancia

No se han realizado estudios clínicos en mujeres lactantes con productos que contengan somatropina. Se desconoce si somatropina se excreta en la leche materna, pero es poco probable que la proteína intacta se absorba en el tracto gastrointestinal del niño lactante. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administran productos que contienen somatropina a mujeres lactantes.

## 5.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

GENOTROPIN no presenta ninguna influencia sobre la capacidad de conducir y de utilizar máquinas.

## 5.8 Reacciones adversas

Los pacientes con insuficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por tener un déficit en el volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina este déficit se corrige rápidamente. En los pacientes adultos, son frecuentes los efectos adversos relacionados con la retención de líquidos, como el edema periférico, el edema facial, la rigidez musculoesquelética, la artralgia, la mialgia y la parestesia. En general, estos efectos adversos son de leves a moderados, se presentan en el plazo de los primeros meses de tratamiento y se apaciguan espontáneamente o con la disminución de la dosis.

La incidencia de los efectos adversos se relaciona a la dosis administrada, la edad del paciente, y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad del paciente cuando aparece la deficiencia de la hormona de crecimiento. En los niños, estos efectos adversos son poco comunes.

GENOTROPIN dio origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos fue baja y no se han asociado cambios clínicos con su formación, consulte la sección 5.4.

### Lista Tabulada de Reacciones Adversas

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas clasificadas en los encabezados de Clasificación por Órganos y Sistemas y frecuencia en niños y adultos, utilizando la siguiente convención: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raro ( $< 1/10.000$ ); no conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1: Lista tabulada de reacciones adversas**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ( $\geq 1/10$ )	Común ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco común ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$ )	Muy raro ( $< 1/10.000$ )	No conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			(Niños) Leucemia <sup>†</sup>			

Trastornos del metabolismo y de la nutrición						(Adultos y Niños) Diabetes mellitus tipo 2
Trastornos del sistema nervioso		(Adultos) Parestesia*  (Adultos) Síndrome del túnel carpiano	(Niños) Hipertensión intracraneal benigna  (Niños) Parestesia*			(Adultos) Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			(Niños) Erupción**, Prurito**, Urticaria**			(Adultos) Erupción**, Prurito**, Urticaria**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	(Adultos) Artralgia*	(Adultos) Mialgia*  (Adultos) Rigidez musculoesquelética*  (Niños) Artralgia*	(Niños) Mialgia*			(Niños) Rigidez musculoesquelética*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			(Adultos y Niños) Ginecomastia			
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	(Adultos) Edema periférico*	(Niños) Reacción en el lugar de la inyección <sup>§</sup>	(Niños) Edema periférico*			(Adultos y Niños) Edema facial* (Adultos) Reacción en el lugar de la inyección <sup>§</sup>
Investigaciones						(Adultos y Niños) Cortisol en sangre disminuido <sup>†</sup>

\*En general, estos efectos adversos son de leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente inversamente relacionada con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona del crecimiento.

\*\*Reacciones adversas a medicamentos (RAM) identificadas después de la comercialización.

<sup>§</sup>Se han notificado reacciones transitorias en el lugar de la inyección en niños.

<sup>‡</sup>Se desconoce el significado clínico.

<sup>†</sup>Informado en niños con deficiencia de la hormona del crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de la hormona del crecimiento.

#### Niveles de cortisol sérico reducido

Se ha informado que la somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente al afectar a las proteínas portadoras o al incrementarse la depuración hepática. La relevancia clínica de estos hallazgos es limitada. No obstante, se debe optimizar la terapia de reemplazo con corticosteroides antes de comenzar el tratamiento con GENOTROPIN.

#### Síndrome de Prader-Willi

En la experiencia postcomercialización, se han informado casos poco comunes de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no se ha demostrado ninguna relación causal.

#### Leucemia

Se informaron casos de leucemia en niños con una deficiencia de la hormona de crecimiento, a algunos de los cuales se sometieron al tratamiento con somatropina y se incluyen en la experiencia posterior a la comercialización. Sin embargo, no hay evidencia de un aumento de riesgo de leucemia sin factores de predisposición, como la radiación al cerebro y la cabeza.

### Deslizamiento de epífisis capital femoral y enfermedad de Legg-Calve-Perthes

Se informaron casos de deslizamiento de epífisis capital femoral y enfermedad de Legg-Calve-Perthes en niños que se sometieron al tratamiento con hormona de crecimiento. El deslizamiento de epífisis capital femoral se produce con más frecuencia en caso de trastornos endocrinos, mientras que la enfermedad de Legg-Calve-Perthes es más frecuente en caso de baja estatura. Sin embargo, no se sabe si estas dos patologías son más frecuentes o no al someterse al tratamiento con somatropina. Se debe considerar su diagnóstico en un niño con un malestar o dolor en la cadera o la rodilla.

### Ensayos Clínicos en niños con Talla Baja Idiopática

En dos ensayos clínicos abiertos con GENOTROPIN en pacientes pediátricos con ISS, los eventos adversos más frecuentes incluyen infecciones del tracto respiratorio superior, gripe, amigdalitis, nasofaringitis, gastroenteritis, dolores de cabeza, aumento del apetito, pirexia, fractura, alteración del estado de ánimo y artralgia. En uno de los dos estudios, durante el tratamiento con GENOTROPIN, se mantuvieron las puntuaciones medias de DE del IGF-I en el rango normal. Las puntuaciones de la DE del IGF-I por encima de +2 DE tuvieron al menos una medición y se observaron de la siguiente manera: 1 sujeto (3%), 10 sujetos (30%) y 16 sujetos (38%), en los grupos de control no tratado, 0,23 y 0,47 mg/kg/semana, respectivamente; mientras que 0 sujetos (0%), 2 sujetos (7%) y 6 sujetos (14%) tuvieron dos o más mediciones consecutivas del IGF-I por encima de +2 DE.

### **INCIDENCIA DE EVENTOS ADVERSOS EMERGENTES DE TRATAMIENTO QUE OCURRIERON AL MENOS A UN PACIENTE**

Sistema corporal / Término preferido	Prepuberal			Puberal		GENOTROPIN <sup>a</sup> 0,033 y 0,067 mg/kg/día N = 112 n (%)	Controles no tratados <sup>b</sup> N = 61 n (%)
	0,033 mg/kg/día N = 47 n (%)	0,067 mg/kg/día N = 49 n (%)	Controles no tratados N = 46 n (%)	0,067 mg/kg/día N = 16 n (%)	Controles no tratados N = 15 n (%)		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>							
Anemia	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Eosinofilia	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Anemia por deficiencia de hierro	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Linfadenopatía	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Síndrome de mononucleosis	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
<b>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</b>							
Nevus epidérmico	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Nevus pigmentado	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Displasia esquelética	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>							
Enfermedad del movimiento	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Vértigo	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
<b>Trastornos endocrinos</b>							
Pubertad retrasada	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (6,6)
Bocio	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Quiste hipofisario	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Pubertad precoz	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Trastornos tiroideos	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
<b>Trastornos oculares</b>							
Astigmatismo	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Conjuntivitis	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (1,6)
Conjuntivitis alérgica	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Inflamación ocular	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Enrojecimiento ocular	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Alteración visual	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>							
Dolor abdominal	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Dolor abdominal superior	1 (2,1)	4 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,5)	0 (0,0)
Estreñimiento	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Náuseas	0 (0,0)	2 (4,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	1 (1,6)
Trastorno dental	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)

Sistema corporal / Término preferido	Prepuberal			Puberal		GENOTROPIN <sup>a</sup> 0,033 y 0,067 mg/kg/día N = 112	Controles no tratados <sup>b</sup> N = 61
	0,033 mg/kg/día N = 47	0,067 mg/kg/día N = 49	Controles no tratados N = 46	0,067 mg/kg/día N = 16	Controles no tratados N = 15		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Vómitos	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>							
Molestias en el pecho	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Dolor torácico	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Recurrencia de la enfermedad	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fatiga	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Hambre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Edema periférico	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Dolor	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Pirexia	8 (17,0)	4 (8,2)	2 (4,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	13 (11,6)	2 (3,3)
Sed	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>							
Hipersensibilidad	1 (2,1)	3 (6,1)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	2 (3,3)
Alergia estacional	1 (2,1)	3 (6,1)	1 (2,2)	1 (6,3)	1 (6,7)	5 (4,5)	2 (3,3)
<b>Infecciones e infestaciones</b>							
Apendicitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Infección por Borrelia	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Infección del oído	1 (2,1)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
Infección ocular	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Gastroenteritis	7 (14,9)	4 (8,2)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	12 (10,7)	1 (1,6)
Impétigo	1 (2,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Mononucleosis infecciosa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Influenza	8 (17,0)	7 (14,3)	2 (4,1)	3 (18,8)	1 (6,7)	18 (16,1)	3 (4,9)
Infección por micoplasma	2 (4,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Nasofaringitis	7 (14,9)	5 (10,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (10,7)	1 (1,6)
Orquitis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Otitis media aguda	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Parotiditis	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Tos ferina	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Faringitis	3 (6,4)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	4 (3,6)	1 (1,6)
Neumonía	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Pielonefritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Infección del tracto respiratorio	0 (0,0)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Rinitis	1 (2,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Fiebre escarlata	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Sinusitis	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Infección estreptocócica	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Amigdalitis	7 (14,9)	5 (10,2)	2 (4,1)	1 (6,3)	1 (6,7)	13 (11,6)	3 (4,9)
Infección del tracto respiratorio superior	14 (29,8)	20 (40,8)	5 (10,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	36 (32,1)	7 (11,5)
Infección del tracto urinario	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Varicela	1 (2,1)	0 (0,0)	2 (4,1)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	2 (3,3)
Infección viral	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>							
Fractura del tobillo	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fractura de clavícula	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Conmoción	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Contusión	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Lesiones oculares	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Caída	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fractura de fémur	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fractura de mano	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)

Sistema corporal / Término preferido	Prepuberal			Puberal		GENOTROPIN <sup>a</sup> 0,033 y 0,067 mg/kg/día N = 112 n (%)	Controles no tratados <sup>b</sup> N = 61 n (%)
	0,033 mg/kg/día N = 47 n (%)	0,067 mg/kg/día N = 49 n (%)	Controles no tratados N = 46 n (%)	0,067 mg/kg/día N = 16 n (%)	Controles no tratados N = 15 n (%)		
	Lesión craneal	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)		
Luxación articular	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (0,9)	1 (1,6)
Lesión articular	2 (4,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Lesión en la extremidad	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (6,7)	2 (1,8)	2 (3,3)
Fractura de miembro inferior	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Lesión en la boca	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Sobredosificación	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fractura del radio	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Accidente de tránsito	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (6,7)	2 (1,8)	2 (3,3)
Fractura del cráneo	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Fractura de tibia	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Herida	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
<b>Investigaciones</b>							
Disminución de la inmunoglobulina G en sangre	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Disminución de la testosterona en sangre	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Disminución de la hormona tiroestimulante en sangre	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (0,9)	1 (1,6)
Soplo cardíaco	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Disminución de la hemoglobina	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Frecuencia cardíaca irregular	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Sonidos cardíacos anormales	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Disminución de tiroxina	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Disminución de tiroxina libre	0 (0,0)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>							
Trastorno del apetito	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Disminución del apetito	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Aumento del apetito	6 (12,8)	5 (10,2)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	14 (12,5)	0 (0,0)
Intolerancia a la lactosa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Ingesta dietética notablemente reducida	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>							
Artralgia	2 (4,1)	5 (10,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (6,7)	7 (6,3)	2 (3,3)
Trastorno de la espalda	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dolor de espalda	0 (0,0)	5 (10,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	2 (13,3)	5 (4,5)	3 (4,9)
Trastorno de la mandíbula	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Molestias en las extremidades	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Deformidad de las extremidades inferiores	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Calambres musculares	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Dolor de cuello	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Osteocondrosis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Dolor en las extremidades	1 (2,1)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
Síndrome de dolor patelofemoral	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Periostitis	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Escoliosis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Tendinitis	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Tortícolis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>							
Perturbación en la atención	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)

Sistema corporal / Término preferido	Prepuberal			Puberal		GENOTROPIN <sup>a</sup> 0,033 y 0,067 mg/kg/día N = 112 n (%)	Controles no tratados <sup>b</sup> N = 61 n (%)
	0,033 mg/kg/día N = 47 n (%)	0,067 mg/kg/día N = 49 n (%)	Controles no tratados N = 46 n (%)	0,067 mg/kg/día N = 16 n (%)	Controles no tratados N = 15 n (%)		
	Epilepsia	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Paresia facial	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Dolor de cabeza	5 (10,6)	9 (18,4)	5 (10,9)	2 (12,5)	0 (0,0)	16 (14,3)	5 (8,2)
Migraña	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	1 (6,7)	3 (2,7)	2 (3,3)
Trastorno del movimiento	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Trastornos del sistema nervioso	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Parestesia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Epilepsia Petit Mal	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Hiperactividad psicomotora	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Síncope	2 (4,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>							
Agresión	3 (6,4)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,4)	0 (0,0)
Apatía	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastorno por déficit de atención/hiperactividad	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Estado de ánimo deprimido	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Depresión	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Trastorno de identidad disociativo	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Desorden alimenticio	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Estado de ánimo elevado	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Estado de ánimo eufórico	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastorno del control de impulsos	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Irritabilidad	2 (4,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
Trastorno mental	1 (2,1)	0 (0,0)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (3,3)
Alteración del estado de ánimo	3 (6,4)	7 (14,3)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	12 (10,7)	0 (0,0)
Cambios de humor	3 (6,4)	3 (6,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,4)	1 (1,6)
Cambio de personalidad	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Rechazo escolar	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastorno del sueño	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fobia social	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Síntomas de estrés	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>							
Cálculo de vejiga	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>							
Dismenorrea	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Ginecomastia	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Hidrocele	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Menorragia	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fimosis	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Torsión testicular	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>							
Asma	1 (2,1)	3 (6,1)	2 (4,1)	1 (6,3)	0 (0,0)	5 (4,5)	2 (3,3)
Tos	2 (4,1)	2 (4,1)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	5 (4,5)	1 (1,6)
Disnea	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Congestión nasal	1 (2,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Dolor faringolaríngeo	1 (2,1)	5 (10,2)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,4)	2 (3,3)
Rinitis alérgica	1 (2,1)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>							
Maculas planas pigmentadas color café	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)

Sistema corporal / Término preferido	Prepuberal			Puberal		GENOTROPIN <sup>a</sup> 0,033 y 0,067 mg/kg/día N = 112	Controles no tratados <sup>b</sup> N = 61
	0,033 mg/kg/día N = 47	0,067 mg/kg/día N = 49	Controles no tratados N = 46	0,067 mg/kg/día N = 16	Controles no tratados N = 15		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Quiste dérmico	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dermatitis alérgica	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Eczema	2 (4,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (1,6)
Hiperhidrosis	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Uña encarnada	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastorno de la pigmentación	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Prurigo	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Psoriasis	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trastornos de la piel	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Urticaria	1 (2,1)	0 (0,0)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (3,3)
<b>Circunstancias sociales</b>							
Usuario de lentes correctivos	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Muerte de los padres	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Muerte del pariente	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Muerte del hermano	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Padres divorciados	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Asalto físico	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fumador	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Problema social	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
<b>Procedimientos quirúrgicos y médicos</b>							
Apendicectomía	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Operación de tumor cerebral	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Inserción del tubo auditivo	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Reparación de hernia	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Operación en meniscos	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Escisión de neoplasias de la piel	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Cirugía	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	1 (1,6)
Amigdalectomía	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Extracción dental	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
<b>Trastornos vasculares</b>							
Hipertensión	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Hipotensión	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)

#### Ensayos Clínicos en niños con Talla Baja Idiopática

En los estudios de ISS, los eventos adversos respiratorios más frecuentes, observados en  $\geq 5\%$  de los sujetos, incluyeron infecciones e infestaciones (infecciones del tracto respiratorio superior, gripe, amigdalitis, nasofaringitis).

En el estudio pivotal, ocho de los 15 sujetos con infección respiratoria superior se encontraban en el grupo tratado con dosis más bajas de GENOTROPIN (0,033 mg/kg/día; prepuberal) y siete recibieron 0,067 mg/kg/día (seis prepuberales y un puberal).

La gripe se produjo en cuatro sujetos que recibieron 0,067 mg/kg/día (tres prepuberales y un puberal) y en cinco sujetos que recibieron 0,033 mg/kg/día. La nasofaringitis también se notificó únicamente en sujetos prepuberales tratados con GENOTROPIN (cuatro con 0,033 mg/kg/día y dos con 0,067 mg/kg/día).

#### Otras reacciones adversas al medicamento

Otras reacciones adversas al medicamento pueden considerarse como efectos de la clase de somatropina, como la hiperglucemia causada por la disminución de la sensibilidad a la insulina, la disminución del nivel de tiroxina libre y la hipertensión intracraneal benigna.

### Notificación de sospecha de Reacciones Adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite realizar un monitoreo continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar toda sospecha de reacción adversa a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo [PER.AEReporting@pfizer.com](mailto:PER.AEReporting@pfizer.com), llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico [farmacovigilancia@minsa.gob.pe](mailto:farmacovigilancia@minsa.gob.pe) a través del formato correspondiente. Si se encuentra en Bolivia puede informar al correo [PER.AEReporting@pfizer.com](mailto:PER.AEReporting@pfizer.com), llamar al teléfono +591-2-2112202 y/o escribir a la Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud a través de la plataforma <https://misa.agemed.gob.bo/externo>.

## **5.9 Sobredosis**

### Síntomas

La sobredosis aguda puede provocar inicialmente hipoglucemia y, posteriormente, hiperglucemia.

La sobredosis a largo plazo puede generar signos y síntomas coherentes con los efectos conocidos del exceso de hormona de crecimiento humana.

## **6. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **6.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas del lóbulo pituitario anterior y análogos, código ATC: H01AC01.

La somatropina es una hormona metabólica potente de importancia para el metabolismo de los lípidos, los carbohidratos y las proteínas. En los niños con hormonas del crecimiento endógenas inadecuadas, la somatropina estimula el crecimiento lineal y aumenta el ritmo de crecimiento. En adultos, como también en niños, mantiene una composición corporal normal mediante el aumento de la retención de nitrógeno y de la estimulación del crecimiento de los músculos esqueléticos, y mediante la movilización de la grasa corporal. El tejido adiposo visceral responde particularmente a la somatropina. Además de mejorar la lipólisis, la somatropina disminuye la captación de triglicéridos en los depósitos de grasa corporal. Las concentraciones séricas del IGF-I y el IGFBP-3 (proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina) aumentan con la somatropina. Además, se han demostrado las siguientes acciones:

- Metabolismo lipídico: La somatropina induce los receptores de colesterol LDL hepático y afecta el perfil de lípidos y lipoproteínas en suero. En general, la administración de somatropina a pacientes con insuficiencia de la hormona de crecimiento provoca reducciones del LDL en suero y de la apolipoproteína B. Se puede observar también una reducción en el colesterol sérico total.
- Metabolismo de los carbohidratos: La somatropina aumenta la insulina, pero la glucosa en ayunas se mantiene normalmente sin cambios. Los niños con hipopituitarismo pueden presentar hipoglucemia en ayuno. Esta afección se revierte con la somatropina.
- Metabolismo del agua y los minerales: La insuficiencia de la hormona de crecimiento se relaciona con un descenso de plasma y volúmenes extracelulares. Ambos aumentan rápidamente luego del tratamiento con somatropina. La somatropina produce retención de sodio, potasio y fósforo.
- Metabolismo óseo: La somatropina estimula la rotación de los huesos del esqueleto. La administración a largo plazo de somatropina a pacientes con insuficiencia de la hormona de crecimiento con osteopenia genera un aumento en el contenido mineral óseo y la densidad en lugares donde se soporta el peso.
- Capacidad física: La fuerza muscular y la capacidad de ejercicio físico mejoran luego del tratamiento a largo plazo con somatropina. La somatropina también aumenta el gasto cardíaco, pero el mecanismo debe aún determinarse. Una reducción en la resistencia vascular periférica puede contribuir con este efecto.

En ensayos clínicos en niños de talla baja PEG se administraron dosis de 0,033 y 0,067 mg/kg por peso corporal por día para el tratamiento hasta alcanzar la estatura final. En 56 pacientes que se trataron continuamente y alcanzaron (cercana) su estatura final, el cambio medio de la altura al inicio del tratamiento fue de +1,90 DE (0,033 mg/kg por peso corporal por día) y +2,19 DE (0,067 mg/kg por peso corporal por día). Los datos bibliográficos de niños con PEG natural sin un tratamiento espontáneo temprano sugieren un crecimiento tardío de 0,5 DE.

### **6.2 Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

La biodisponibilidad de la somatropina administrada por vía subcutánea es de aproximadamente un 80% en

sujetos sanos y en pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento. Una dosis subcutánea de 0,035 mg/kg de somatotropina genera valores plasmáticos de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $t_{m\acute{a}x}$  en el rango de 13 a 35 ng/mL y de 3 a 6 horas, respectivamente.

### Eliminación

La vida media terminal media de la somatotropina luego de la administración intravenosa en adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento es de aproximadamente 0,4 horas. Sin embargo, después de la administración subcutánea, se alcanzan vidas medias de entre 2 y 3 horas. Es probable que la diferencia observada se deba a la absorción lenta en el lugar de la inyección luego de la administración subcutánea.

### Subpoblaciones

La biodisponibilidad absoluta de la somatotropina parece ser similar en los hombres y en las mujeres después de la administración subcutánea.

La información sobre la farmacocinética de la somatotropina en poblaciones geriátricas y pediátricas, en las distintas razas y en pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca es nula o incompleta.

## **6.3 Datos preclínicos de seguridad**

En estudios relacionados con la toxicidad general, se observó que los efectos de la tolerancia local y la toxicidad de reproducción no eran relevantes desde el punto de vista clínico.

Los estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo en mutaciones genéticas y la inducción de aberraciones cromosómicas fueron negativos.

Se observó un aumento de la fragilidad cromosómica en un estudio in vitro en linfocitos tomados de pacientes luego de un tratamiento a largo plazo con somatotropina y tras la adición de bleomicina, un medicamento radiomimético. No está clara la importancia clínica de este hallazgo.

En otro estudio, no se encontró un aumento en las alteraciones cromosómicas en los linfocitos de pacientes que recibieron terapia de somatotropina a largo plazo.

## **7. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **7.1 Lista de excipientes**

Cada cartucho con cámara de GENOTROPIN 16 UI (5,3 mg) y 36 UI (12 mg) Polvo y Disolvente para Solución Inyectable contiene:

Compartimento I (Polvo):

Glicina, Manitol, Fosfato disódico (anhidro), Dihidrógeno fosfato de sodio (anhidro).

Compartimento II (Disolvente):

m-Cresol, Manitol, Agua para inyección.

### **7.2 Incompatibilidades**

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

### **7.3 Tiempo de vida útil**

No administrar después de que haya pasado la fecha de vencimiento que se indica en el empaque.

### **7.4 Precauciones especiales de almacenamiento**

#### Antes de la reconstitución:

Almacenar en un refrigerador (2°C a 8°C). Mantenga el aplicador precargado GoQuick en su caja externa para protegerlo de la luz.

#### Después de la reconstitución:

Almacenar en un refrigerador (2°C a 8°C). No congelar. Mantenga el aplicador precargado GoQuick en su caja externa para protegerlo de la luz. El medicamento debe usarse dentro de los siguientes 28 días.

No use este medicamento si nota partículas o si la solución no es clara.

No congele ni exponga GENOTROPIN al congelador. Si se congela, no lo use.

### **7.5 Naturaleza y contenido del envase**

GENOTROPIN 16 UI (5,3 mg) Polvo y Disolvente para Solución Inyectable

Caja de cartón con aplicador precargado 'GoQuick' conteniendo 01 cartucho multidosis de vidrio tipo I incoloro de dos compartimientos (I+II) (Polvo + Disolvente x 1,14 mL) administrando 1 mL de solución reconstituida.

GENOTROPIN 36 UI (12 mg) Polvo y Disolvente para Solución Inyectable

Caja de cartón con aplicador precargado 'GoQuick' conteniendo 01 cartucho de vidrio tipo I incoloro de dos compartimientos (I+II) (Polvo + Disolvente x 1,13 mL).

### **7.6 Precauciones especiales de desecho y otras manipulaciones**

*Cartucho de dos compartimientos:* La solución se prepara enroscando las secciones precargadas del dispositivo de reconstitución GoQuick, de modo que el disolvente se mezcle con el polvo en el cartucho de dos compartimientos. Disolver suavemente el polvo con movimientos lentos hacia adelante y hacia atrás de 5 a 10 veces. No agite vigorosamente, esto puede causar la desnaturalización del principio activo. La solución reconstituida es casi incolora o levemente opalescente. La solución reconstituida para inyección se debe inspeccionar antes de su administración y solamente se deben administrar soluciones incoloras sin partículas.

Las instrucciones completas para la preparación y administración del producto reconstituido GENOTROPIN se detallan en la sección 8. INSTRUCCIONES DE USO - GENOTROPIN® 16 UI (5,3 mg) Aplicador Precargado GOQUICK.

*Instrucciones de desecho:* Cualquier producto no utilizado o material residual se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales. Los aplicadores precargados GoQuick vacíos nunca deben recargarse y deben ser desechados adecuadamente.

## **8. INSTRUCCIONES DE USO - GENOTROPIN® 16 UI (5,3 mg) Aplicador Precargado GOQUICK**

### **Información Importante**

Por favor lea completamente estas instrucciones antes de utilizar GoQuick.

Si tiene consultas sobre su dosis o su tratamiento con GENOTROPIN, contacte a su médico o enfermera.

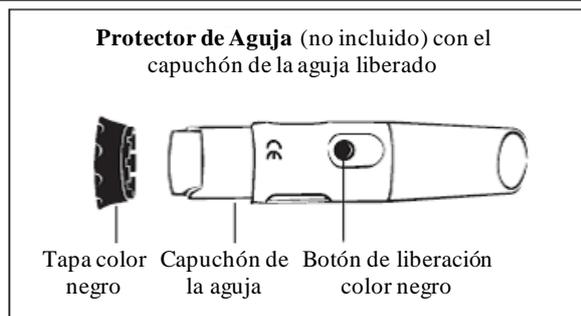
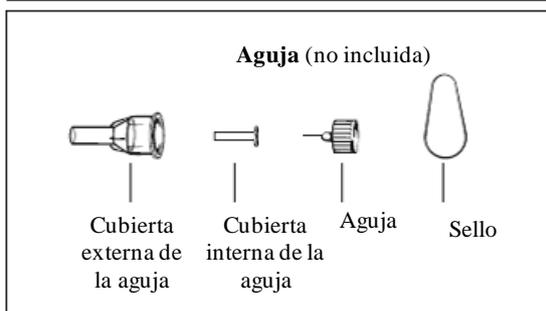
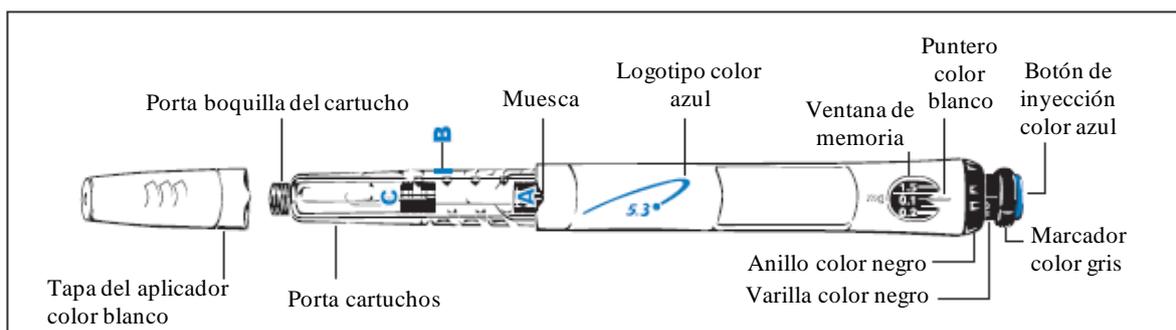
### **Acerca del Aplicador Precargado “GoQuick”**

El aplicador precargado “GoQuick” es un dispositivo para inyección precargada, multidosis y desechable que contiene 5,3 mg de somatropina. El contenido de GENOTROPIN debe mezclarse sólo una vez, cuando empieza a usarse un aplicador. Se puede usar el mismo aplicador hasta 28 días después de mezclar el contenido. Nunca tendrá que cambiar cartuchos. Cuando el aplicador esté vacío, simplemente empiece a usar uno nuevo.

El aplicador tiene memoria de la dosis. En un aplicador nuevo, la dosis se ajusta una sola vez. Posteriormente, el aplicador precargado entregará la misma dosis en cada inyección. El aplicador puede usarse con o sin el protector de aguja, este es opcional.

### **Antes de usar el aplicador precargado “GoQuick”**

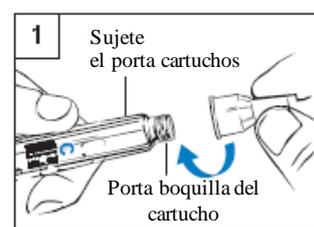
- Solicite a su médico o al personal de enfermería que le enseñen a usarla.
- Conozca su dosis. Conozca las partes del aplicador.
- Compruebe que tiene el aplicador con el botón de inyección color azul.
- Lávese las manos.



## Preparación y uso de un aplicador “GoQuick” nuevo

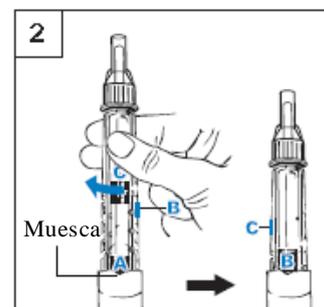
### Paso 1. Conecte la Aguja

- Extraiga del aplicador la tapa de color blanco.
- Quítele el seguro a una nueva aguja.
- Sostenga firmemente el porta cartuchos. (Figura 1)
- Empuje la aguja hacia el porta boquilla del cartucho.
- Enrosque suavemente la aguja en el aplicador. No ajuste excesivamente.
- Deje puestas las dos tapas de la aguja.



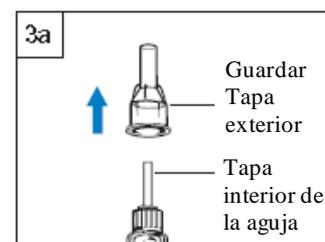
### Paso 2. Mezcle el GENOTROPIN

- Sostenga el aplicador con el extremo de la aguja apuntando hacia arriba y la letra **A** hacia usted. (Figura 2)
- Con firmeza**, gire el porta-cartuchos hacia el aplicador hasta que la letra **B** haga clic en la muesca.
  - Incline suavemente el aplicador de lado a lado. No agite el aplicador. Si lo agita, puede dañar la hormona de crecimiento.
- Revise que el líquido del cartucho sea transparente. Todo el polvo debe estar disuelto.
  - De no ser así, continúe inclinando suavemente el aplicador de lado a lado unas pocas veces más.
- Revise nuevamente el líquido. Asegúrese de que es transparente.
  - Si el líquido es transparente, vaya al Paso 3.
  - Si el líquido aún es turbio o si detecta algo de polvo, utilice un aplicador nuevo.

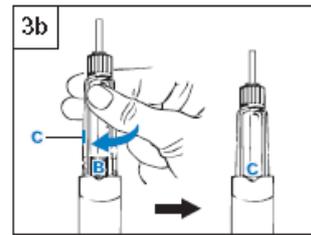


### Paso 3. Elimine el Aire

- Quite la tapa exterior de la aguja. Guárdela para volver a tapar la aguja. (Figura 3a)
- Deje puesta la tapa interior de la aguja.

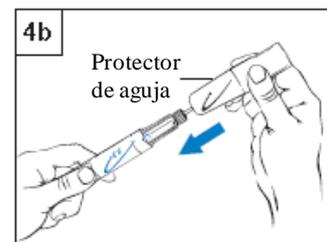
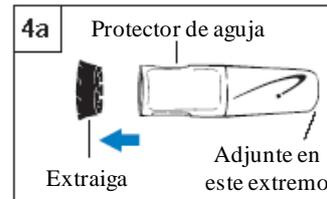


- c. Sostenga el aplicador con la aguja apuntando hacia arriba. (Figura 3b)
- d. Golpee suavemente el porta cartuchos para ayudar a que cualquier aire atrapado se mueva hacia la parte superior.
- e. Con firmeza, gire el porta cartuchos hacia el aplicador hasta que la letra C haga clic en la muesca.
  - Puede aparecer algo de líquido alrededor de la cubierta interna de la aguja.



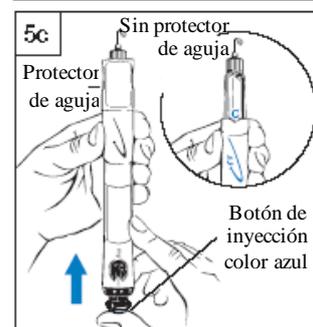
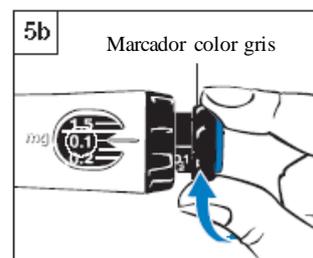
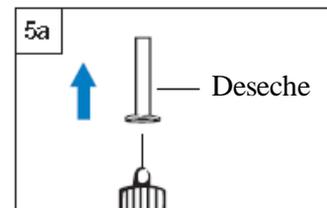
#### Paso 4. Coloque el Protector de Aguja (Opcional)

- a. Retire la tapa color negro del protector de aguja. (Figura 4a)
  - Si el capuchón de la aguja se sale, vuelva a ponerlo en el protector de aguja y empuje hasta que haga clic.
- b. Sostenga el aplicador en una mano por debajo del logotipo color azul. Con la otra mano, sostenga el protector de aguja por debajo del capuchón de la aguja. (Figura 4b)
- c. Alinee el logotipo color negro del protector de aguja con el logotipo color azul del aplicador. Empuje cuidadosamente el protector de aguja hacia el aplicador hasta que se encaje en su lugar.

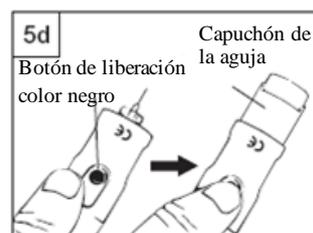


#### Paso 5. Cargue el aplicador

- a. Retire la cubierta interna de la aguja. Deséchela. (Figura 5a)
- b. Revise en la ventana de memoria que el ajuste sea de 0,1 mg.
- c. Gire el marcador color gris en dirección de las flechas hasta que deje de hacer clic (Figura 5b).
- d. Sostenga el aplicador con la aguja apuntando hacia arriba (Figura 5c con y sin protector de aguja).
- e. Presione el botón de inyección color azul hasta que aparezca el líquido.
- f. Si el líquido no aparece en el Paso "e", repita los Pasos "b" a "e" en esta sección un máximo de dos veces.
- g. Si el líquido aún no aparece, no utilice el aplicador.
  - Para obtener más información, consulte la Sección de Preguntas y Respuestas a continuación.



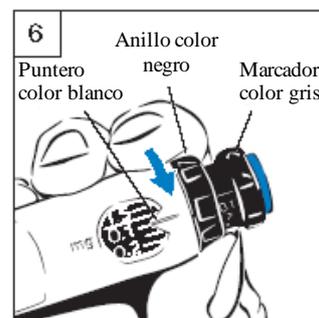
- h. Si utiliza el protector de aguja, presione el botón color negro para liberar el capuchón de la aguja. (Figura 5d)



### Paso 6. Ajuste la Dosis

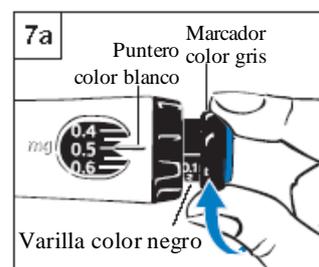
- Utilice el anillo color negro para ajustar la dosis. Tenga cuidado de no girar el marcador color gris mientras ajusta la dosis.
  - a. Sostenga el anillo color negro como se muestra en la Figura 6.
  - b. Gire el anillo color negro hasta que su dosis se alinee con el puntero color blanco. Su médico o el personal de enfermería le ha indicado su dosis.
  - c. Si gira su dosis más allá del puntero color blanco, gire en reversa el anillo color negro para ajustar la dosis correcta.
  - d. Una vez que haya ajustado su dosis, no la cambie, a menos que su médico o el personal de enfermería se lo indique.

Nota: Si no puede girar el anillo color negro, presione el botón de inyección color azul hasta que deje de hacer clic. Luego continúe con el ajuste de su dosis con el anillo color negro (para más información, consulte también la sección de Preguntas y Respuestas a continuación).

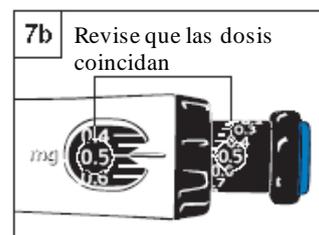


### Paso 7. Prepare una Dosis

- a. Gire el marcador color gris en dirección de las flechas hasta que deje de hacer clic. (Figura 7a)
- b. La dosis en la varilla color negro se debe alinear con el puntero color blanco.

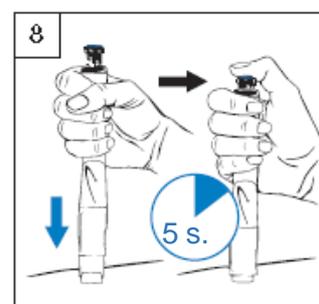


- c. Revise que la dosis que preparó en la varilla color negro sea la misma dosis que ajustó en la ventana de memoria. En la Figura 7b se muestra un ejemplo.
- d. Si las dosis no coinciden, asegúrese de que haya girado el marcador color gris en dirección de la flecha hasta que ya no haga clic.



### Paso 8. Administre la Inyección

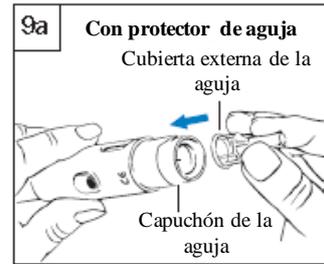
- a. Prepare un lugar de inyección tal y como le ha indicado su médico o el personal de enfermería.
- b. Sostenga el aplicador sobre el lugar de inyección.
- c. Empuje el aplicador hacia abajo para insertar la aguja en la piel.
- d. Con su pulgar, presione el botón de inyección color azul hasta que deje de hacer clic. (Figura 8)
  - Cuente 5 segundos antes de extraer la aguja de la piel. Mientras cuenta, mantenga una leve presión en el botón con su pulgar.
- e. Extraiga el aplicador directamente de la piel sin inclinarlo.



## Paso 9. Retire la aguja; Tape el aplicador y guárdela

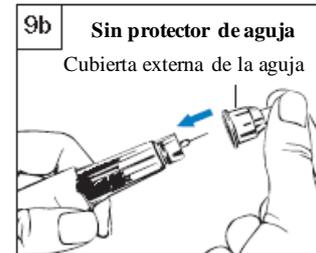
### Paso 9a: Con Protector de Aguja

- Coloque la cubierta externa de la aguja en el extremo del capuchón de la aguja. (Figura 9a)
- Utilice la cubierta de la aguja para empujar el capuchón de la aguja hacia adentro hasta que se fije en su lugar.
- Utilice la cubierta de la aguja para desenroscar la aguja y colóquela en un envase apropiado para agujas utilizadas.
- Deje el protector de aguja puesto en el aplicador.
- Coloque la tapa color negro en el protector de aguja. Almacene su aplicador en el refrigerador.



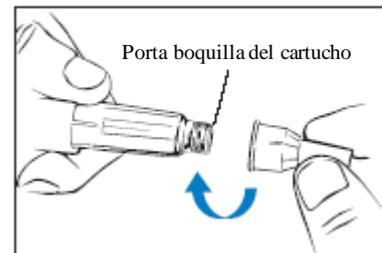
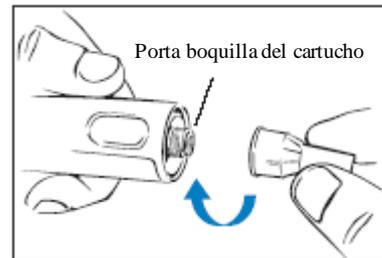
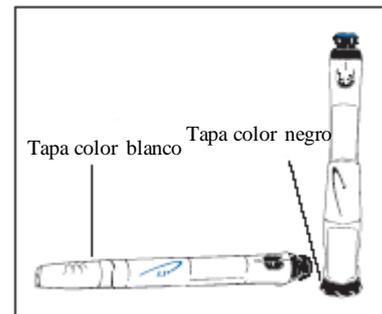
### Paso 9b: Sin Protector de Aguja

- No toque la aguja.
- Cubra cuidadosamente la aguja con la cubierta externa de la aguja. (Figura 9b)
- Utilice la cubierta de la aguja para desenroscar la aguja y colóquela en un envase apropiado para agujas utilizadas.
- Coloque la tapa color blanco en el aplicador. Almacene el aplicador en el refrigerador.

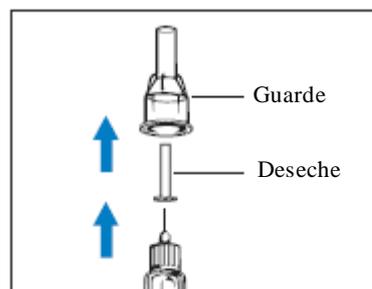


## Uso regular del Aplicador Precargado “GoQuick”

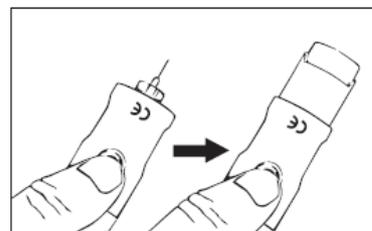
- Extraiga la tapa color negro del protector de aguja o la tapa color blanco del aplicador.
- Adjunte una nueva aguja.
  - Si usa el protector de aguja:
    - Si se libera el capuchón de la aguja, presione para volverlo a su lugar.
    - Adjunte una nueva aguja al portaboquilla del cartucho.
  - Sin el protector de aguja:
    - Adjunte una nueva aguja al portaboquilla del cartucho.



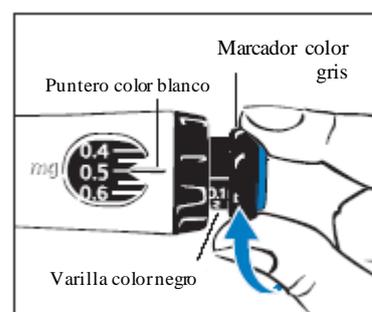
3. Extraiga ambas cubiertas de aguja. Guarde la cubierta externa de la aguja para remover la aguja.



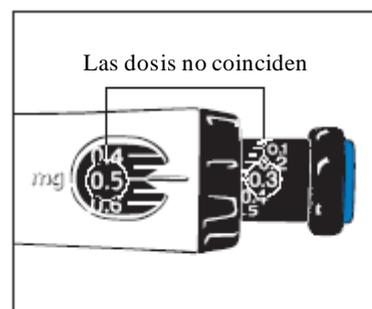
4. Si utiliza el protector de aguja, presione el botón de liberación color negro para extender el capuchón de la aguja.



5. Para preparar la dosis, gire el marcador color gris hasta que deje de hacer clic.



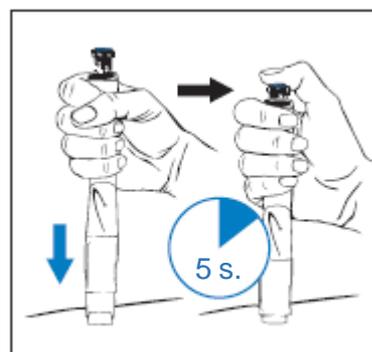
6. Revise que la dosis que preparó sea la misma dosis que ajustó en la ventana de memoria.
- Si la dosis que preparó es menor, el aplicador no contendrá la dosis completa de GENOTROPIN.
  - Cuando no quede una dosis completa en el aplicador, siga las instrucciones de su médico o del personal de enfermería.



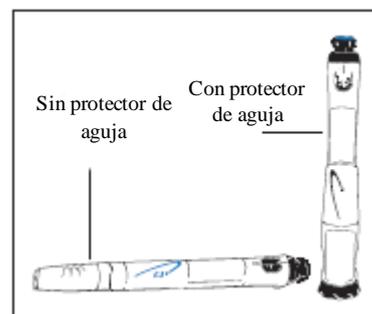
7. Prepare un lugar de inyección tal y como le ha indicado su médico o el personal de enfermería.

8. Administre la inyección.

- Empuje el aplicador hacia abajo para insertar la aguja en la piel.
- Presione el botón de inyección color azul hasta que deje de hacer clic.
- Cuente 5 segundos antes de extraer la aguja de la piel. Mientras cuenta, mantenga una leve presión en el botón con su pulgar.
- Extraiga el aplicador directamente de la piel sin inclinarlo.



9. Extraiga la aguja.
  - Con el protector de aguja:
    - Utilice la cubierta externa de la aguja para empujar el capuchón de la aguja hacia adentro hasta que se fije en su lugar.
  - Sin el protector de aguja:
    - Cubra cuidadosamente la aguja con la cubierta externa de la aguja.
  - Utilice la cubierta externa de la aguja para desenroscar la aguja. Deseche la aguja en un envase apropiado para agujas utilizadas.
10. Tape su protector de aguja o el aplicador y almacénelo en el refrigerador.



## INFORMACIÓN ADICIONAL

### Almacenamiento

- Consulte las condiciones de almacenamiento del aplicador GoQuick en la información para el paciente.
- Luego de 28 días, deseche (o descarte) el aplicador, incluso si tiene medicamento.
- No congele ni exponga GoQuick a congelación.
- No utilice su GoQuick después de su fecha de vencimiento.
- Siga las leyes locales de salud y seguridad para desechar (o descartar) el aplicador. Si no está seguro de cómo proceder, consulte a su médico o al personal de enfermería.

### Manipulación

- No mezcle el polvo y el líquido de GoQuick, a menos que haya una aguja en el aplicador.
- No almacene su GoQuick con la aguja puesta. Se puede filtrar GENOTROPIN desde el aplicador y se pueden formar burbujas de aire en el cartucho. Siempre extraiga la aguja y adjunte la tapa del aplicador o la tapa del protector de aguja antes de su almacenamiento.
- Tenga cuidado de no dejar caer su aplicador GoQuick.
- Si se produce un derrame en el aplicador, debe realizar otra carga según se describe en el Paso 5 (Preparación y Uso de un aplicador “GoQuick” nuevo). Pero, si alguna parte de su GoQuick parece haberse roto o dañado, no use el aplicador. Pida otro aplicador a su médico o al personal de enfermería.
- Limpie el aplicador y el protector de aguja con un paño húmedo. No coloque el aplicador en agua.

### Agujas

- Siempre utilice una nueva aguja para cada inyección.
- Coloque todas las agujas utilizadas en un envase “para objetos punzocortantes” apropiado. Siga las leyes locales de salud y seguridad para desechar su aplicador. Si no está seguro de cómo proceder, consulte a su médico o al personal de enfermería.
- No comparta su aplicador ni las agujas.

### Generalidades

- Los números y líneas en el porta cartuchos le ayudaran a calcular cuánto GENOTROPIN queda en el aplicador.
- Si en el Paso 6 de uso regular el aplicador no contiene la dosis completa de GENOTROPIN, la escala en la varilla color negro indicará la cantidad de medicamento restante en el aplicador.
- Los pacientes ciegos o que tienen algún grado de pérdida de la visión deben utilizar GoQuick solamente con la ayuda de alguien capacitado para utilizarla.
- Siga las instrucciones de su médico o del personal de enfermería sobre cómo limpiar sus manos y su piel cuando prepare y administre la inyección.
- No descarte su protector de aguja; para extraerlo del aplicador, solamente debe girarlo hacia afuera. Guárdelo para utilizarlo con cada aplicador nuevo.
- Si tiene preguntas acerca de cómo utilizar GoQuick, consulte a su médico o al personal de enfermería.

## PREGUNTAS Y RESPUESTAS

### Pregunta

¿Qué debería hacer si veo más de una pequeña gota

### Respuesta

Para su próxima inyección, espere 5 segundos

de líquido en la aguja después de administrar mi inyección?

¿Existe un problema si veo burbujas de aire en el cartucho?

¿Qué debería hacer si veo que se está filtrando GENOTROPIN del aplicador?

¿Qué debería hacer si el aplicador que estoy utilizando no se colocó en refrigeración durante la noche?

¿Qué debería hacer si no puedo girar el anillo color negro?

¿Qué pasa si mi doctor cambia mi dosis cuando ya he comenzado con un aplicador?

¿Qué pasa si inyecto la dosis equivocada?

¿Qué pasa si mi aplicador no carga (es decir, si el líquido no aparece en el Paso 5g)?

¿Qué dosis puede entregar mi aplicador?

completos antes de retirar la aguja de la piel. Si aún ve algo de líquido después de retirar la aguja, manténgala dentro por más tiempo la próxima vez. No; puede haber pequeñas cantidades de aire en el cartucho durante un uso normal.

Asegúrese de haber fijado la aguja de manera correcta.

Descarte el aplicador y utilice un nuevo GoQuick.

Probablemente haya girado accidentalmente el marcador color gris. Si ha girado el marcador color gris, el aplicador evitará que usted pueda girar el anillo color negro, de modo que su dosis no cambie durante su inyección.

Para liberar el anillo color negro, presione el botón de inyección color azul hasta que deje de hacer clic.

Tenga en cuenta que saldrá líquido de la aguja. Luego continúe ajustando su dosis utilizando el anillo color negro.

Prepare la nueva dosis girando el anillo color negro.

Contacte inmediatamente a su médico o al personal de enfermería y siga sus instrucciones.

Contacte a su médico o al personal de enfermería y siga sus instrucciones.

El aplicador puede entregar dosis de 0,10 mg a 1,5 mg de GENOTROPIN. Cada clic del anillo color negro cambia la dosis en 0,05 mg.

**Fabricado por:** Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG – ALEMANIA.

**Acondicionado por:** Pfizer Manufacturing Belgium NV – BÉLGICA.

LLD\_Per\_EU SPC\_18Jun2022\_Canada\_17Feb2020\_v1