

## Ficha Técnica

### **EUTROPIN 4 UI Polvo y disolvente para solución inyectable**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EUTROPIN 4 UI (1.33 mg) Polvo y disolvente para solución inyectable  
Somatropina

#### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial de Eutropin contiene:

Somatropina 4 UI (1.33 mg)

Cada vial de disolvente contiene

Agua para inyección csp 1.0 mL

Después de su reconstitución con 1.0 ml de disolvente, 1 ml contiene somatropina 1.33 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1

#### **3. INFORMACION CLINICA**

##### **3.1 Indicaciones terapéuticas**

###### Pacientes pediátricos

Eutropin está indicado para el tratamiento de niños con deficiencia del crecimiento debido a una secreción inadecuada de la hormona de crecimiento endógena.

###### Pacientes adultos

Eutropin está indicado como terapia de reemplazo de la hormona del crecimiento en adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento de:

- 1) Inicio en la niñez: los pacientes diagnosticados con deficiencia de la hormona del crecimiento en la infancia deben ser reevaluados antes de comenzar la terapia de reemplazo de la hormona del crecimiento para confirmar la deficiencia de la hormona del crecimiento.
- 2) Inicio en la edad adulta: antes de comenzar la terapia de reemplazo de la hormona del crecimiento, se debe diagnosticar la deficiencia secundaria de la hormona del crecimiento debido a una enfermedad hipotalámica o pituitaria, etc. y al menos otra deficiencia hormonal (excepto la prolactina) y se debe recibir la terapia de reemplazo adecuada.

##### **3.2 Dosis y vía de administración**

El uso y la dosis debe ser individualizada para cada paciente; sin embargo, la dosis recomendada es:

*Deficiencia de hormona de crecimiento en pacientes pediátricos:* 0,5 a 0,6 UI (0,17 a 0,21 mg) por kg de peso corporal o 12 UI (4 mg) por área de superficie corporal ( $m^2$ ) por semana, dividida en 3 o 6 dosis por semana y se inyectan por vía subcutánea.

*Deficiencia de hormona de crecimiento en adultos:* al inicio del tratamiento, 0,125 UI/kg de peso corporal (0,04 mg) por semana, divididas en 6 a 7 dosis por semana. Esta dosis puede aumentarse gradualmente, según las necesidades del paciente, hasta un máximo de 0,25 UI/kg de peso corporal (0,08 mg) por semana.

Esta dosis debe incrementarse de acuerdo con la edad y sexo, según las necesidades individuales de cada paciente en base a la respuesta clínica y a las concentraciones séricas del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1).

Debe utilizarse la dosis mínima eficaz.

En caso de edema persistente o parestesia grave, la dosis debe reducirse para evitar el síndrome del túnel carpiano.

#### **Administración a los ancianos**

No hay datos de experiencia para pacientes mayores de 65 años.

#### Forma de administración

Eutropin se administra por vía subcutánea después de reconstituirse.

Los sitios de inyección subcutánea deben alternarse para evitar la atrofia del tejido adiposo. Se puede inyectar en la parte superior del brazo, muslo y abdomen.

#### **Instrucciones para la administración**

- 1) Para evitar la atrofia del tejido adiposo por la inyección subcutánea, alternar los sitios de aplicación. Se puede inyectar en la parte superior del brazo, muslo y abdomen.
- 2) Úselo lo antes posible después de la disolución.
- 3) Cuando lo use, agregue el disolvente adjunto y luego gire el vial para disolverlo (no agite vigorosamente).
- 4) La solución preparada debe ser transparente sin partículas. Nunca inyecte soluciones con material turbio o con partículas.
- 5) Limpie el tapón del vial con alcohol antes y después de la inyección para evitar la contaminación por extracción repetida.
- 6) Cuando administre este medicamento repetidamente, use una jeringa desechable estéril. Use un volumen de jeringa lo suficientemente pequeño como para extraer con precisión la cantidad requerida del vial.

### **3.3 Contraindicaciones**

No se administrará Eutropin a:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la somatropina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad sistémica con el uso de somatropinas tras su comercialización.
- Pacientes con tumores malignos
- Pacientes con diabetes
- Pacientes con epífisis cerradas
- Pacientes con hipotiroidismo debido a un tumor cerebral que provoca una disminución de la función de la glándula pituitaria y disminución de la secreción de la hormona de crecimiento
- En niños con trasplante renal por enfermedad renal crónica

- Mujeres embarazadas o mujeres que puedan estar embarazadas y mujeres que están dando de lactar.
- Pacientes con enfermedades agudas graves causadas por complicaciones secundarias a cirugía cardíaca, cirugía abdominal o politraumatismo
- Pacientes con insuficiencia respiratoria aguda
- Pacientes con obesidad severa o trastornos respiratorios severos con síndrome de Prader Willi

### **3.4 Advertencias y precauciones**

La administración de somatropina debe ser realizada por un profesional con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona del crecimiento.

Se han informado muertes relacionadas con el uso de la hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de trastornos respiratorios o apnea del sueño o infecciones respiratorias de causa desconocida. El riesgo puede ser mayor en pacientes varones.

En pacientes con signos de desarrollo tumoral, en caso de deficiencia secundaria de hormona del crecimiento debido al tratamiento de lesiones intracraneales o tumores malignos, antes de la administración, verifique regularmente la progresión y recurrencia de las lesiones y tumores intracraneales y administre con cuidado. No se encontró asociación entre somatropina y recidiva tumoral del SNC o un nuevo tumor intracraneal en la literatura. Sin embargo, entre los pacientes pediátricos con cáncer que sobrevivieron, se ha informado de un mayor riesgo de un segundo tumor en pacientes tratados con somatropina. Los meningiomas fueron los tumores más comunes. Se desconoce la asociación entre la administración de somatropina y la recurrencia de tumores del sistema nervioso central en adultos. Las lesiones cutáneas deben vigilarse cuidadosamente en busca de malignidad.

Dado que se pueden desarrollar anticuerpos contra la somatropina, es conveniente medir anticuerpos con regularidad. En caso de administración continua, se pueden generar anticuerpos y el efecto puede disminuir, en este caso suspender la administración y considerar otro tratamiento adecuado.

Debido a que la somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, los pacientes deben ser monitorizados para descartar intolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede necesitar ser ajustada tras la instauración de la terapia con somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa, deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia con somatropina. En la mayoría de estos casos, hubo factores de riesgo como la obesidad (incluidos los pacientes obesos con síndrome de Prader-Willi), antecedentes familiares de diabetes, tratamiento con esteroides o intolerancia previa a la glucosa. Para los pacientes con diabetes previamente diagnosticada, es necesario ajustar la dosis de los medicamentos para la diabetes durante el tratamiento con somatropina. La administración de somatropina en dosis altas, particularmente en pacientes susceptibles, puede disminuir la sensibilidad a la insulina. En caso que durante la administración de somatropina, se diagnostique diabetes e intolerancia a la glucosa, debe controlarse regularmente los niveles de glucosa en los pacientes, especialmente aquellos con factores de riesgo de diabetes: obesidad, síndrome de Turner y antecedentes familiares de diabetes. Los pacientes con diabetes mellitus preexistente e intolerancia a la glucosa deben ser monitorizados cuando reciban somatropina. Al iniciar la administración de somatropina en estos pacientes, puede

ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos para diabetes (insulina o hipoglicemiantes orales).

Dado que el hipotiroidismo no tratado puede interferir con el efecto de crecimiento de la somatropina, el paciente debe someterse a pruebas periódicas de función tiroidea y, si es necesario, tratamiento con hormona tiroidea.

Los pacientes con síndrome de Turner pueden tener un mayor riesgo de desarrollar enfermedad tiroidea autoinmune e hipotiroidismo primario. El hipotiroidismo central (secundario) puede aparecer o empeorar durante la administración de somatropina en pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento. Por lo tanto, los pacientes que reciben somatropina deben controlar su función tiroidea con regularidad y, si es necesario, iniciar el tratamiento de reemplazo de hormona tiroidea adecuada. La administración de somatropina en pacientes con hipopituitarismo debe controlarse de cerca para la terapia de reemplazo hormonal estándar.

Puede causar una sobrefiltración al aumentar la tasa de flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular, por lo que se requiere precaución y un control adecuado durante un período de tiempo considerable hasta que se acumule experiencia. La retención de líquidos puede ocurrir tras la administración de somatropina en adultos y generalmente es transitoria y dependiente de la dosis.

En dos ensayos clínicos controlados con placebo se estudiaron el efecto de la hormona del crecimiento sobre la evolución de 522 pacientes graves con complicaciones secundarias a cirugía cardíaca o cirugía abdominal, politraumatismo o insuficiencia respiratoria aguda. La tasa de mortalidad (41,9%) de los pacientes tratados con somatropina (dosis de 5,3-8 mg/día) fue mayor que la mortalidad de los pacientes tratados con placebo (19,3%). No se ha establecido la seguridad de la administración continua de somatropina en pacientes con estas enfermedades. Por lo tanto, se debe evaluar el potencial riesgo/beneficio de mantener el tratamiento en pacientes con enfermedades graves.

El tratamiento de reemplazo hormonal estándar debe monitorizarse cuidadosamente en pacientes con hipopituitarismo que reciben Somatropina.

No se ha demostrado que la hormona del crecimiento aumente la incidencia de escoliosis, pero la progresión de la escoliosis puede ocurrir en niños que experimentan un crecimiento rápido. Debido a que la hormona del crecimiento aumenta la tasa de crecimiento, los pacientes con antecedentes de escoliosis deben ser monitoreados para detectar la progresión de la escoliosis cuando se tratan con hormona del crecimiento. Los profesionales de la salud deben conocer estos síntomas que pueden ocurrir mientras se administra somatropina.

**Hipertensión intracraneal:** Se ha visto casos de hipertensión intracraneal acompañada de edema del disco óptico, anomalías visuales, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. Los síntomas generalmente aparecieron dentro de las 8 semanas posteriores al inicio de la administración de somatropina, y en todos los casos notificados, los síntomas y síntomas asociados con hipertensión intracraneal desaparecieron con la interrupción de la administración de somatropina y la reducción de la dosis. En caso de cefalea intensa o recurrente, alteraciones visuales, náuseas y vómitos, se recomienda realizar un examen de fondo del ojo para detectar edema de papila. Si se confirma edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal y se debe suspender la administración de hormona del crecimiento si es necesario. Hasta la fecha, no hay datos suficientes sobre las pautas de tratamiento clínico para pacientes cuya hipertensión

intracraneal ha remitido. Si se reinicia la terapia con hormona del crecimiento, se debe vigilar la aparición de síntomas de hipertensión intracraneal. Puede haber un mayor riesgo de desarrollar hipertensión intracraneal en pacientes con síndrome de Turner y síndrome de Prader-Willi.

En caso de inyección intramuscular accidental, puede ocurrir hipoglucemia. Cualquier reacción no deseada debe vigilarse.

La terapia con hormona del crecimiento en niños debe continuarse hasta que se complete el crecimiento. Exceder la cantidad recomendada puede causar acromegalia, hiperglucemia y diabetes, así que tenga cuidado de no exceder la cantidad recomendada.

No hay experiencia en el tratamiento a largo plazo para adultos y pacientes con síndrome de Prader-Willi.

Se desconoce si la Somatropina afecta la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Debido a que puede ocurrir resistencia a la insulina debido a la somatropina, puede ocurrir un ligero aumento en el azúcar en la sangre y orina, es conveniente realizar una prueba de glucosa en la orina con regularidad.

Los niveles séricos de fósforo, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea e IGF-1 pueden aumentar durante la administración de somatropina.

Para los adultos tratados con hormona del crecimiento durante la infancia hasta alcanzar la talla final, se deberá reevaluar la deficiencia de la hormona del crecimiento después del cierre de la epífisis y antes de comenzar el tratamiento con la dosis recomendada para adultos.

Los pacientes con síndrome de Turner tienen riesgo de desarrollar trastornos del oído o la audición, por lo que deben ser examinados para detectar otitis media y otros trastornos. Además, los pacientes con síndrome de Turner corren el riesgo de sufrir enfermedades cardíacas (por ejemplo, accidente cerebrovascular, aneurisma aórtico, presión arterial alta) y deben ser monitoreadas de cerca por estas afecciones.

Los pacientes con síndrome de Turner tienen un riesgo genéticamente alto de desarrollar enfermedad tiroidea autoinmune, por lo que estos pacientes deben someterse a pruebas regulares de función tiroidea y recibir el tratamiento indicado.

Detener el tratamiento cuando se produzca el cierre de las epífisis. Aunque la respuesta a la terapia con hormona del crecimiento puede disminuir con el tiempo, si la tasa de crecimiento no aumenta durante el primer año de tratamiento, se deben evaluar minuciosamente las medidas de cumplimiento y otras causas de trastornos del crecimiento como hipotiroidismo, desnutrición y envejecimiento óseo.

Deslizamiento de la epífisis femoral en pacientes pediátricos: en pacientes con anomalías endocrinas, incluida la deficiencia de la hormona del crecimiento, pueden ocurrir con mayor frecuencia el deslizamiento de las epífisis femorales. Los pacientes pediátricos que comienzan a cojear o desarrollar dolor de cadera o rodilla durante la administración de somatropina deben ser evaluados cuidadosamente.

Dado que la hipoglucemia puede ocurrir en raras ocasiones en el método de administración intermitente, en este caso, cambie al método de administración diaria.

Para el retraso del crecimiento en niños debido a insuficiencia renal crónica, debe examinarse al paciente durante 1 año para verificar el trastorno del crecimiento antes de comenzar el tratamiento con somatropina. El tratamiento convencional para la insuficiencia renal (incluida la acidosis, hiperparatiroidismo y control del estado nutricional) debe establecerse y mantenerse durante el tratamiento con hormona del crecimiento. El tratamiento debe suspenderse durante el trasplante de riñón.

La somatropina aumenta la conversión de T4 a T3 en suero, lo que resulta en una disminución de la concentración de T4 en suero y un aumento en la concentración de T3 en suero. En su mayor parte, las concentraciones de hormona tiroidea periférica estaban dentro del rango normal para individuos sanos. El efecto de la somatropina sobre las concentraciones de hormona tiroidea es de importancia clínica en pacientes con hipotiroidismo asintomático central, que en teoría es probable que desarrollen hipotiroidismo. Por el contrario, dado que puede ocurrir hipertiroidismo leve en pacientes que reciben terapia de reemplazo de tiroxina, se debe evaluar la función tiroidea después del inicio del tratamiento con somatropina y después del ajuste de dosis.

Los pacientes con síndrome de Prader-Willi siempre deben tratarse en combinación con una dieta restringida en calorías.

En los niños de baja estatura nacidos pequeños para su edad gestacional, antes de iniciar el tratamiento, se recomienda descartar otros problemas médicos o tratamientos que pudieran ser causa del trastorno del crecimiento.

Se recomienda medir la insulina en ayunas y la glucosa en sangre antes de iniciar el tratamiento y posteriormente hacerlo cada año en niños de baja estatura nacidos pequeños para su edad gestacional. La prueba de tolerancia oral a la glucosa debe realizarse en pacientes con alto riesgo de padecer diabetes (por ejemplo, antecedentes familiares, obesidad, resistencia grave a la insulina, acantosis nigricans). Si se detecta diabetes no debe administrarse somatropina. En los niños nacidos pequeños para su edad gestacional se recomienda medir los niveles de IGF-1 antes del inicio del tratamiento y dos veces al año después del inicio del tratamiento. Si la concentración de IGF-1 excede de +2 DE en comparación con la línea de base de referencia para la edad y la pubertad en mediciones repetidas, se debe tener en cuenta la relación IGF-1/IGF BP-3 para considerar el ajuste de dosis.

Existe una experiencia limitada sobre el inicio del tratamiento en pacientes nacidos pequeños para su edad gestacional, cerca del inicio de la pubertad. Por tanto, no se recomienda el inicio del tratamiento en pacientes que casi han comenzado la pubertad. La experiencia en pacientes con síndrome de Russell-Silver es limitada.

Parte de la ganancia de talla obtenida al tratar con hormona de crecimiento a pacientes pediátricos con estatura baja nacidos pequeños para su edad gestacional puede perderse si se interrumpe el tratamiento antes de alcanzar la talla final.

Cuando se inyecta somatropina por vía subcutánea en el mismo sitio durante un período prolongado, puede aparecer atrofia tisular, que puede evitarse cambiando el sitio de inyección. Al igual que con cualquier otra proteína, pueden producirse reacciones alérgicas locales o sistémicas y se debe informar a los padres / pacientes que tales reacciones pueden ocurrir y que se requiere atención médica inmediata en caso de una reacción alérgica.

Se ha reportado leucemia en pacientes con enanismo hipofisario que recibieron hormona de crecimiento humana, que puede aumentar el riesgo de cáncer de mama y que un tumor cerebral reapareció en un paciente que recibió hormona de crecimiento.

**Hipersensibilidad grave.** Se han notificado reacciones de hipersensibilidad sistémica graves, como reacciones anafilácticas y angioedema, con el uso posterior a la comercialización de somatropinas.

**Hipoadrenalismo:** Los pacientes que reciben tratamiento con somatropina y que tienen o están en riesgo de presentar deficiencia de hormonas hipofisiarias pueden experimentar una reducción en las concentraciones séricas de cortisol debido a la inhibición de la 11 $\beta$ hSD-1, o el tratamiento puede desenmascarar un hipoadrenalismo central (secundario) no diagnosticado previamente y puede ser necesaria la sustitución con glucocorticoides. Además, los pacientes tratados con glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento de sus dosis de mantenimiento o de estrés tras el inicio del tratamiento. Monitorear a los pacientes para detectar niveles reducidos de cortisol sérico y/o necesidad de aumentos de dosis de glucocorticoides en aquellos con hipoadrenalismo conocido.

### **3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe el efecto promotor de crecimiento de somatropina, por lo que en pacientes con deficiencia de ACTH, la dosis de glucocorticoides debe ajustarse cuidadosamente. La hormona de crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede conducir a hipoadrenia de origen central previamente no detectada o anular la efectividad de la terapia de reemplazo de glucocorticoides en dosis bajas.

La somatropina puede aumentar la actividad enzimática del citocromo P450 en humanos. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 como hormonas sexuales, corticoides, anticonvulsionantes y ciclosporina puede aumentar, dando lugar a concentraciones plasmáticas menores de estos compuestos.

La administración de somatropina puede producir la inhibición de la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD-1) y disminuir la concentración sérica de cortisol en adipocitos y hepatocitos. Por lo que pacientes que reciben somatropina pueden desarrollar hipoadresia central no detectada previamente y pueden requerir tratamiento de reemplazo con glucocorticoides. Además, un paciente que haya sido diagnosticado con hipotiroidismo adrenal y está recibiendo tratamiento de reemplazo con glucocorticoides puede necesitar incrementar la dosis de glucocorticoides después de iniciar la administración de somatropina.

En mujeres que estén tomando estrógenos orales puede ser necesario usar dosis mayores de somatropina para alcanzar el objetivo del tratamiento. Si una mujer que está recibiendo somatropina comienza la terapia con estrógenos orales, puede ser necesario aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 en el rango normal para la edad. Por el contrario, si una mujer que está recibiendo somatropina interrumpe el tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesario reducir la dosis de somatropina para evitar una sobredosis de hormona del crecimiento y/o efectos secundarios.

En pacientes con diabetes mellitus que reciben somatropina concomitantemente, es necesario ajustar la dosis de insulina y/u otros agentes hipoglicemiantes.

### **3.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Dado que no se ha establecido la seguridad de la administración durante el embarazo, no administrar a mujeres embarazadas o que puedan estar embarazadas.

No se han realizado estudios sobre la administración de somatropina en madres lactantes y no se sabe si la somatropina se excreta a través de la leche materna. Sin embargo, dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, debe tenerse precaución cuando se administre Eutropin y, si es necesario, se debe interrumpir la lactancia.

### **3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se conoce si somatropina afecta la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

### **3.8 Reacciones adversas**

#### Pacientes adultos

Las reacciones adversas que pueden estar relacionadas con la actividad biológica o la dosis de hormona del crecimiento son las siguientes: Edema (localizado o generalizado), rigidez de las extremidades, dolor articular, mialgia, parestesia, hipertensión.

Se reportaron edema temporal, dolor muscular y dolor articular al comienzo del tratamiento en pacientes adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento.

Los adultos tratados con hormona del crecimiento en la infancia tienen menos reacciones adversas que los pacientes con deficiencia de adultos.

Dos de 113 pacientes de inicio adulto progresaron al síndrome del túnel carpiano después de comenzar la terapia de mantenimiento sin una fase de introducción de dosis bajas. Los síntomas se aliviaron después de la reducción de la dosis.

#### Pacientes pediátricos

Inmunogenicidad: Se desarrollaron anticuerpos frente a la hormona del crecimiento en aproximadamente el 3,3% (2/60 pacientes) de los pacientes pediátricos con síndrome de Turner que recibieron este producto biológico.

En un ensayo clínico aleatorizado y abierto para pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi, se informaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con este medicamento: hipotiroidismo, miocardiopatía congestiva, fiebre, infección del tracto urinario, nasofaringitis, bronquiolitis y rinitis alérgica.

Resumen tabulado de reacciones adversas (observadas durante el tratamiento con Somatropina)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Frecuentes	Infrecuente	Raro	Frecuencia No conocida
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	En niños: prurito o erupción cutánea (urticaria, eritema, etc.)		Aumento del crecimiento de un lunar o transformación en uno maligno*	Acne**
Trastornos endocrinos			Ginecomastia y pancreatitis	En niños: Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperglucemias leve, diabetes	
Trastornos gastrointestinales			En niños: Vómitos, dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares	En niños: Elevación de las transaminasas			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, Síndrome del túnel carpiano. En niños: Artralgia, exostosis, osteodistrofia, necrosis de la cabeza del fémur, osteomielitis del calcáneo, escoliosis	Parálisis periódica de las extremidades (niños) y artrosis (adultos)
Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración	Edema periférico leve y transitorio o edema generalizado En niños: Edema, dolor de cabeza, lipoatrofia.		Debilidad. En lugar de inyección enrojecimiento, calor y dolor (si se presenta suspender la	Hematomas, sangrado, picazón y urticaria en el sitio de la inyección**

			administración)	
Trastornos renales y urinarios	En niños: Hematuria microscópica, proteinuria, elevación de CPK y mioglobina			
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea	Convulsiones** En niños: Hipertensión intracraneal
Exploraciones complementarias				En niños: Aumento en la cantidad de glóbulos blancos, aumento en los ácidos grasos libres e hiperfosfatemia.

\*Debe examinarse cuidadosamente

\*\* Reacciones adversas comunicados posteriormente a la comercialización

#### Pacientes con síndrome de Turner

En un ensayo aleatorizado, se observó un aumento estadísticamente significativo de otitis media (43% vs 26%) e intervención quirúrgica (45% vs 27%) en pacientes que recibieron somatropina en comparación con el grupo de control no tratado.

Experiencia poscomercialización.

- Reacciones de hipersensibilidad grave: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad sistémica graves, como reacciones anafilácticas y angioedema, con el uso poscomercialización de somatropinas.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas a Eutropin. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del producto biológico. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al correo: farmacovigilancia@cardioperfusion.com

#### **3.9 Sobredosis**

La sobredosis aguda puede conducir inicialmente a hipoglucemia seguida luego de hiperglucemia. La sobredosis a largo plazo puede dar lugar a signos y síntomas de acromegalía.

### **4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **4.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos, código ATC: H01AC01

Somatropina es una hormona polipeptídica de 191 aminoácidos producida mediante técnica del ADN recombinante a partir de células de levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*). La secuencia de aminoácidos es idéntica a la de la hormona de crecimiento humana de origen hipofisario.

Los efectos biológicos de somatropina son equivalentes a los de la hormona de crecimiento humana de origen hipofisario. El efecto más destacado de la somatropina es que estimula el cartílago de crecimiento de los huesos largos. Además, favorece la síntesis proteica celular y la retención de nitrógeno. La somatropina estimula el metabolismo lipídico, aumenta los ácidos grasos en plasma y el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y disminuye el colesterol plasmático total.

El tratamiento con somatropina tiene un efecto favorable sobre la composición corporal en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, ya que reduce los depósitos de grasa y aumenta la masa magra corporal. El tratamiento a largo plazo de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento aumenta la densidad mineral ósea. La somatropina puede inducir resistencia a la insulina. La administración de dosis elevadas de somatropina puede alterar la tolerancia a la glucosa

### Ensayos clínicos

La eficacia y seguridad de Eutropin se evaluó en un estudio de Fase 3, doble ciego, aleatorizado, de 2 brazos, paralelo, controlado en niños con deficiencia de hormona de crecimiento comparándolo con otra somatropina durante 12 meses. No hubo diferencias relevantes entre Eutropin y la otra somatropina en cuanto a la velocidad de crecimiento.

El estudio se extendió durante 12 meses (diseño abierto y con un solo grupo) para evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento adicional de doce meses con Eutropin.

Grupos de tratamientos	Eutropin	Humatrope
Número de sujetos	70	32
	Media ± DS (Mediana)	Media ± DS (Mediana)
HV (cm/año)	11.3 ± 3.0 (11.2)	10.5 ± 2.8 (9.6)
HV SDS CA	5.62 ± 3.55 (4.86)	5.33 ± 3.88 (3.89)
HT SDS CA	-2.26 ± 0.91 (-2.15)	-2.15 ± 0.69 (-2.00)
HT SDS BA	-0.09 ± 1.61 (-0.27)	-0.00 ± 1.40 (0.14)
Comparación de endpoint primario (HV)	Comparación de grupos	Valores
	Diferencia de media (95% IC)	0.8 (-0.71; 0.90)

HV: Velocidad de crecimiento, HV SDS CA: Desviación estándar de velocidad de crecimiento para la edad cronológica; HT SDS CA: Desviación estándar de estatura para la edad cronológica y HT SDS BA: Desviación estándar de la estatura para la edad osea.

En adultos con deficiencia de hormona de crecimiento se evaluó la eficacia y seguridad en un estudio de Fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo durante 6 meses, en tres grupos (Grupo A que recibió Eutropin durante 24 semanas, Grupo B que recibió Eutropin durante 12 semanas y luego placebo durante 12 semanas y Grupo C que recibió placebo durante 12 semanas y luego Eutropin durante 12 semanas), la dosis inicial fue de 1 UI por día y se ajustó hasta un máximo de 2 UI/día, administrado una vez al día 6 veces a la semana. En el análisis por intención a tratar, la diferencia en la masa magra después de 12 semanas en comparación con el valor inicial disminuyó, siendo significativo en el grupo A.

Diferencia en masa grasa	Grupo de administración		
	Grupo A	Grupo B	Grupo C
ITT	N = 31	N = 28	N = 33
Línea de base (Media ± DE, kg)	21,9 ± 6,0	24,1 ± 9,1	20,1 ± 3,7
12 sem (Media ± DE, Kg)	20,2 ± 6,3 *	23,5 ± 8,9	20,0 ± 3,5
Valor de p de la prueba t pareada	<0,0001	0,1414	0,5476
PP grupo 1	N = 24	N = 22	N = 27
Línea de base (Media ± DE, kg)	21,8 ± 6,5	24,5 ± 9,5	20,0 ± 3,8
12 sem (Media ± DE, Kg)	20,1 ± 6,7 *	23,5 ± 9,4 *	20,2 ± 3,5
Valor de p de la prueba t pareada	0,0004	0,0243	0,4007
PP grupo 2	N = 20	N = 19	N = 21
Línea de base (Media ± DE, kg)	21,0 ± 6,7	24,8 ± 10,0	19,3 ± 3,2
12 sem (Media ± DE, Kg)	19,3 ± 6,7 *	23,6 ± 9,9 *	19,4 ± 2,8
Valor de p de la prueba t pareada	0,0003	0,0096	0,7359

\* Resultados estadísticamente significativos en comparación con el valor inicial a las 12 semanas de administración; PP2: grupo de sujetos con resultados de análisis de 24 semanas entre los grupos de PP

#### 4.2 Propiedades farmacocinéticas

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, con una sola dosis y cruzado de 24 voluntarios sanos se demostró que el perfil farmacocinético de Eutropin era comparable al del producto de referencia. La administración subcutánea de 0,073 mg/kg de peso corporal de Eutropin resultó en una Cmax de 43,97 ng/ml y una AUC<sub>0-24h</sub> de 369,90 ng·h/ml. La Cmax se alcanzó a las 4 h y el t<sub>1/2</sub> fue de 3 h.

#### 4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios preclínicos no muestran ningún riesgo particular para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, tolerancia local, inmunotoxicidad y toxicidad para la reproducción con Eutropin. Los estudios realizados en animales con Eutropin no son suficientes para evaluar su potencial de toxicidad para la reproducción. En estudios de toxicidad para la reproducción realizados con otros productos que contienen somatropina no hay evidencias de un aumento del riesgo de reacciones adversas para el embrión o el feto. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

Cuando se administró una dosis de 40 UI/kg por vía subcutánea a ratones, no hubo ningún efecto sobre el sistema nervioso. En conejos, la inyección intravenosa de dosis de 20 UI/kg no tuvo efectos cardiovasculares ni respiratorios.

En la prueba de toxicidad aguda de la administración intramuscular de una dosis de 40 UI/kg y la administración subcutánea de una dosis de 80 UI/kg a ratas y ratones, no se observó toxicidad del fármaco.

Cuando se administró por vía subcutánea a ratones repetidamente durante 90 días hasta una dosis de 10 UI/kg/día, solo en el grupo de dosis alta (10 UI / kg / día, 60 veces o más de la dosis clínica) se observaron signos de toxicidad incluida la muerte. Cuando se realizó la misma prueba en ratas, no se observaron signos de toxicidad.

No se observó genotoxicidad a través de la prueba de mutación bacteriana, la prueba de anomalía cromosómica in vitro y la prueba de micronúcleos in vivo en ratones.

Los resultados de las pruebas de tolerancia local e inmunogenicidad mostraron que no había ningún peligro específico para los seres humanos.

Se realizó la administración subcutánea a una dosis de 10 UI/kg/día en ratas para evaluar la fertilidad y desarrollo embrionario temprano, el desarrollo embriofetal, el desarrollo pre y postnatal y las pruebas de función materna. No hubo efecto nocivo sobre la función reproductora.

## **5. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **5.1 Lista de excipientes**

Vial con polvo: glicina, D-manitol, Fosfato Dibásico de sodio heptahidratado

Vial con disolvente: agua para inyección

### **5.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto biológico no debe mezclarse con otros medicamentos

### **5.3 Tiempo de vida útil**

Antes de su reconstitución: 3 años.

Después de la reconstitución con el disolvente provisto debe usarse de inmediato.

### **5.4 Precauciones especiales de conservación**

Antes de la preparación: Almacene en un recipiente sellado entre 2 a 8 °C, no congelar.

Después de la preparación debe usarse de inmediato.

### **5.5 Naturaleza y contenido del envase**

Eutropin está disponible como:

Eutropin 4 UI (1.33 mg): Caja de cartón con 01 vial de vidrio incoloro con polvo y 01 vial de vidrio con el disolvente x 1.0mL

## **5.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CARDIO PERFUSION EIRL

Dirección: Av. Armendáriz N°533, Distrito de Miraflores, Lima – Perú

Telf: 2040606

## **7. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2025