



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

SOMATROPINA
SAIZEN 4 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE P.B.1.096

2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA (SC), INTRAMUSCULAR (IM)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y análogos.
Somatotropina y agonistas de somatotropina.

Código ATC: H01AC01.

3.1. Farmacodinamia

Somatropina contiene hormona de crecimiento humana recombinante, producida por células de mamífero sometidas a ingeniería genética.

Es un péptido de 191 aminoácidos, idéntico a la hormona de crecimiento hipofisaria humana en cuanto a la secuencia y composición de aminoácidos, así como en lo que se refiere al mapeo peptídico, punto isoeléctrico, peso molecular, estructura isomérica y bioactividad.

La hormona de crecimiento se sintetiza en una línea celular murina transformada, que se ha modificado por adición del gen de la hormona de crecimiento hipofisaria.

Somatropina es un agente anabólico y anti-catabólico, que ejerce efectos no sólo sobre el crecimiento, sino también sobre la composición corporal y el metabolismo. Actúa a través de su interacción con receptores específicos situados en diversos tipos celulares, tales como los miocitos, hepatocitos, adipocitos, linfocitos y células hematopoyéticas. Algunos de sus efectos, aunque no todos, son mediados por otra clase de hormonas conocidas como somatomedinas (IGF-1 e IGF-2).

Dependiendo de la dosis, la administración de somatotropina provoca un aumento de IGF-1, IGF-1R, IGF-1BP-3, ácidos grasos no esterificados y glicerol, un descenso de la urea en sangre y una disminución de la excreción urinaria de nitrógeno, sodio y potasio. La duración del incremento de los niveles de hormona de crecimiento puede jugar un papel para determinar la magnitud de los efectos. Es probable que a dosis elevadas se produzca una relativa saturación de los efectos de Somatotropina. Éste no es el caso para la glicemia y la excreción urinaria de péptido C, que aumentan significativamente tras la administración de dosis altas (20 mg).

3.2. Farmacocinética

La farmacocinética de somatotropina es lineal, al menos a dosis de hasta 8 UI (2,67 mg). A dosis superiores (60 UI/20 mg), no puede descartarse un cierto grado de ausencia de linealidad, pero sin relevancia clínica. Tras la administración intravenosa en voluntarios sanos, el volumen de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 7 L, el aclaramiento metabólico total es de unos 15 L/h, mientras

que el aclaramiento renal es irrelevante y el fármaco muestra una vida media de eliminación de 20 a 35 minutos.

Tras la administración subcutánea e intramuscular de somatropina a dosis única, la vida media terminal aparente es mucho más larga, de unas 2 a 4 horas. Ello se debe a una velocidad limitada del proceso de absorción.

La biodisponibilidad absoluta por ambas vías es del 70 - 90%.

Las concentraciones séricas máximas de hormona de crecimiento se alcanzan, aproximadamente, tras unas 4 horas y los niveles séricos de hormona de crecimiento vuelven a los valores basales dentro de las primeras 24 horas, lo que indica que no se producirá acumulación de hormona de crecimiento tras la administración repetida.

Somatropina solución inyectable (5,83 y 8 mg/mL) administrado subcutáneamente ha demostrado ser bioequivalente frente la fórmula liofilizada de 8 mg.

Insuficiencia renal

Es conocido que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se desconoce su significado clínico. En niños prepuberales con retraso de crecimiento debido a fallo renal crónico, se recomienda una posología específica.

Insuficiencia hepática

Es conocido que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se desconoce su significado clínico dado que somatropina no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

La tolerabilidad local en animales tras inyección de somatropina solución inyectable ha demostrado ser buena y adecuada para la administración subcutánea, a concentraciones de 8 mg/mL y volúmenes de 1 mL/punto de inyección.

Los datos no-clínicos no revelan riesgos especiales para el ser humano en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por administración de dosis individuales o repetidas y genotoxicidad.

No se han realizado bioensayos carcinogénicos formales. Esto se justifica debido a la naturaleza proteica del principio activo y al resultado negativo de los test de genotoxicidad.

Los efectos potenciales de la hormona de crecimiento humana recombinante en el crecimiento de tumores preexistentes se han evaluado mediante experimentos *in vitro* e *in vivo* que han demostrado que no se espera que la hormona de crecimiento humana recombinante cause o estimule tumores en pacientes. Los estudios de toxicología reproductiva no indican daño al feto, o alteración de la fertilidad, a pesar de la administración de dosis suficientemente altas para producir algunos efectos farmacológicos sobre el crecimiento.

4. INDICACIONES

Adultos

Terapia sustitutiva hormonal de hormona de crecimiento en pacientes con hipopituitarismo de cualquier etiología.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Niños y Adolescentes

Tratamiento del enanismo hipofisiario, cuando haya sido comprobada una deficiencia de somatotropina.

Tratamiento de la deficiencia de crecimiento o desarrollo corporal inadecuado en niños nacidos, debido a crecimiento intrauterino retardado (SGA: Niños pequeños para su edad gestacional).

Tratamiento alternativo del síndrome de Turner.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Terapia sustitutiva de hormona de crecimiento en pacientes con hipopituitarismo de cualquier etiología

0,15 - 0,30 mg/día. Mantenimiento: 0,30 - 1,0 mg diario.

Niños y adolescentes

Tratamiento del enanismo hipofisiario, cuando haya sido comprobada una deficiencia de somatotropina

0,7 a 1 mg/m² de área de superficie corporal o 0,025 - 0,035 mg/kg diario vía subcutánea.

Tratamiento de la deficiencia de crecimiento o desarrollo corporal inadecuado en niños nacidos, debido a crecimiento intrauterino retardado (SGA: Niños pequeños para su edad gestacional).

1 mg/m² de área de superficie corporal o 0,0035 mg/kg de peso corporal administrado por inyección diaria por vía subcutánea.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es posible hacer una recomendación de posología.

Insuficiencia hepática

No es posible hacer una recomendación de posología.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Pueden requerirse dosis menores.

Sobrepeso

Pueden requerirse dosis menores.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Para la administración de la solución inyectable de Saizen, deben seguirse las instrucciones que figuran en el prospecto y en el manual de instrucciones suministrado con el inyector seleccionado.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

La somatotropina(r-hgH) ha provocado la formación de anticuerpos en un 15% de los pacientes a los 6 meses de tratamiento. La capacidad de enlace de estos anticuerpos ha resultado ser muy baja y sin significado clínico.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad localizadas y generalizadas.

Trastornos endocrinos

Muy rara: Hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: En adultos: Retención de líquidos: edema periférico, rigidez, artralgias, mialgias, parestesias

Poco frecuente: En niños: Retención de líquidos: edema periférico, rigidez, artralgias, mialgias, parestesias

Frecuencia no conocida: Resistencia a la insulina, que puede dar lugar a hiperinsulinismo y, en casos raros, a hiperglicemia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Dolor de cabeza (aislado), síndrome del túnel carpiano (en adultos)

Poco frecuente: Hipertensión intracraneal idiopática (hipertensión intracraneal benigna), síndrome del túnel carpiano (en niños).

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Pancreatitis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: Desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur (Epifisiolisis capitis femoris), o necrosis avascular de la cabeza del fémur.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuente: Ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: Reacciones en el lugar de inyección, lipoatrofia localizada, que puede evitarse alternando el lugar de inyección.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe el efecto promotor de crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina.

Los pacientes con deficiencia de ACTH deberían tener un tratamiento sustitutivo de glucocorticoides ajustado cuidadosamente para evitar efectos inhibidores sobre la hormona de crecimiento.

La hormona de crecimiento disminuye la conversión de cortisona en cortisol y puede desenmascarar un hipoadrenalismo central no conocido o convertir las dosis sustitutivas de glucocorticoides en inefectivas.

En mujeres con terapia de sustitución de estrógenos por vía oral, puede ser necesaria una dosis más alta de hormona de crecimiento para alcanzar el objetivo del tratamiento.

Los datos de estudios de interacción realizados en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, sugieren que la administración de somatropina puede incrementar el aclaramiento de los componentes metabolizados por los isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de los componentes metabolizados por P450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivos y ciclosporina) podría verse especialmente incrementados dando niveles en plasma disminuidos. Se desconoce su significado clínico.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Se ha demostrado en animales de experimentación la formación de nódulos uterinos, hiperplasia glandular mamaria y desarrollo de la fase luteal ovárica en ratas que



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

recibieron dosis altas (25 UI/kg/día). En perros se demostró disminución de la espermatogénesis y cambios atróficos en la próstata en el grupo de altas dosis. Estos cambios se observaron en todos los grupos, tanto en el que recibió somatotropina (r-hgH) como en el grupo de la hormona de crecimiento de origen humano. A nivel renal se encontró nefritis en todos los grupos (dosis media y alta), los investigadores no pudieron precisar si el origen fue debido a una reacción inmunológica o una afección túbulo-renal.

Los pacientes con una neoplasia intra o extracraneal en remisión, que estén recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento, deberían ser examinados cuidadosamente y a intervalos regulares por su médico.

Los pacientes con déficit de hormona de crecimiento secundario a un tumor intracraneal deben ser examinados con frecuencia para determinar la posible progresión o recidiva de la enfermedad subyacente.

En pacientes que superaron un cáncer durante la infancia, se ha comunicado un riesgo más alto de padecer una segunda neoplasia en aquéllos tratados con somatotropina después del primer tumor. De estas segundas neoplasias, las más comunes fueron los tumores intracraneales, en particular meningiomas, en pacientes que fueron tratados con radiación por la primera neoplasia.

La somatotropina no está indicada para el tratamiento de larga duración de pacientes pediátricos con retraso en el crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a menos que también tengan un diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han comunicado casos de apnea del sueño y muerte súbita después de iniciar un tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historia de obstrucción de las vías respiratorias altas o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Se han descrito casos de leucemia en un número reducido de pacientes con déficit de hormona de crecimiento, algunos de los cuales han sido tratados con somatotropina. Sin embargo, no existe evidencia de que la incidencia de leucemia esté incrementada en pacientes tratados con hormona de crecimiento sin factores predisponentes.

La hormona de crecimiento incrementa la conversión extratiroidea de T4 a T3 y podría, por ello, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Como consecuencia, se debería monitorizar la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con hipopituitarismo, la terapia de sustitución estándar debe ser estrechamente monitorizada cuando se administra somatotropina.

En caso de cefalea intensa o recurrente, problemas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar examen del fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila, debería considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna (o pseudotumor cerebri) y suspender si es necesario el tratamiento con Saizen. Actualmente, no existe un criterio establecido sobre la actitud clínica que debe adoptarse en los pacientes cuya hipertensión intracraneal ha remitido. Si se reinstaura el tratamiento con hormona de crecimiento, es necesario vigilar cuidadosamente la aparición de síntomas de hipertensión intracraneal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Aunque es raro, puede presentarse pancreatitis en pacientes tratados con somatropina, especialmente en niños que refieren dolor abdominal.

La escoliosis es más frecuente en algunos de los grupos de pacientes tratados con somatropina, por ejemplo, síndrome de Turner. Además, el crecimiento rápido en niños puede provocar progresión de la escoliosis. Somatropina no ha demostrado incrementar la incidencia ni la severidad de la escoliosis. Deben monitorizarse los signos de escoliosis durante el tratamiento.

Al igual que todos los medicamentos que contienen somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar anticuerpos contra la somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no tiene efecto en la tasa de crecimiento. El análisis de anticuerpos contra la somatropina debería realizarse en aquellos pacientes que presenten fracaso terapéutico.

El desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur se asocia a menudo a ciertos trastornos endocrinos, tales como déficit de hormona de crecimiento e hipotiroidismo, así como a los brotes de crecimiento. En los niños tratados con hormona de crecimiento, el desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur podría deberse a los trastornos endocrinos subyacentes o al aumento de la velocidad de crecimiento causado por el tratamiento. Los brotes de crecimiento podrían aumentar el riesgo de problemas relacionados con las articulaciones, ya que la articulación de la cadera se encuentra sometida a una gran tensión durante el estirón puberal. Los médicos y los padres deberían estar muy atentos ante la aparición de una cojera o quejas de dolor de cadera o de rodilla en los niños tratados con somatropina.

Durante el tratamiento con hormona de crecimiento en adultos puede aparecer retención de líquidos.

En caso de edema persistente o parestesia severa, se debería disminuir la dosis para evitar el desarrollo del síndrome del túnel carpiano.

El inicio de un tratamiento sustitutivo de hormona de crecimiento puede desenmascarar una insuficiencia adrenal secundaria en algunos pacientes, reduciendo la actividad del 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1), un enzima que convierte la cortisona inactiva en cortisol y puede requerir tratamiento sustitutivo con glucocorticoides. El inicio de un tratamiento con somatropina en pacientes que reciben tratamiento sustitutivo con glucocorticoides puede conllevar una manifestación de deficiencia de cortisol

Si una mujer en tratamiento con somatropina empieza terapia con estrógenos por vía oral, es posible que necesite aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal adecuado para la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina suspende el tratamiento con estrógenos orales, es posible que deba reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o los efectos secundarios.

Debe alternarse la zona de inyección para evitar la lipoatrofia.

El déficit de hormona de crecimiento en el adulto es una enfermedad de por vida y debería tratarse en consecuencia; no obstante, la experiencia en pacientes de más de 60 años y la experiencia con un tratamiento prolongado es limitada.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En reportes de estudios realizados a nivel internacional, el uso de la hormona de crecimiento en el tratamiento de estados catabólicos agudos de pacientes en unidades de cuidado intensivo críticamente enfermos, no fue eficaz, siendo el balance beneficio/riesgo negativo al compararla con placebo.

A causa de su acción diabetogénica puede inducir hiperglicemia y cetosis, por lo cual debe usarse con precaución en pacientes con historia familiar de diabetes mellitus.

Pacientes con insuficiencia renal crónica deben ser examinados para evidenciar la progresión de la osteodistrofia renal.

Aquellos sujetos que en edad pediátrica habían sido tratados con hormona de crecimiento hasta que fue obtenida la estatura final, deben ser reevaluados para determinar la deficiencia de hormona de crecimiento después del cierre de las epífisis y antes de comenzar la terapia de reemplazo a las dosis recomendadas para los adultos.

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Los estudios de toxicidad no clínicos mostraron que la hormona de crecimiento humana recombinante no indujo efectos adversos sobre la fertilidad masculina y femenina.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de los medicamentos que contienen somatropina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

La somatotropina no debe ser utilizada para promover el crecimiento en niños con epífisis cerradas ni en pacientes con neoplasia activa.

No debe usarse somatropina en caso de retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa.

Los pacientes con enfermedades críticas agudas, que presentan complicaciones tras cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismos, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deberían ser tratados con somatropina.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La administración de dosis superiores a las recomendadas puede provocar efectos secundarios. La sobredosis puede dar lugar a hipoglucemia y posteriormente a hiperglucemia. Además, es probable que la sobredosis de somatropina cause manifestaciones de retención de líquidos.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea, Intramuscular.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Julio de 2020