

# Omnitrope<sup>®</sup>

## Bula do Profissional

**Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.**

**Solução injetável – 5 mg/1,5 mL e 10 mg/1,5 mL**

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### Omnitrope®

somatropina

### APRESENTAÇÕES

Solução injetável 5 mg/1,5 mL. Embalagem contendo 1 carpule com 1,5 mL.

Solução injetável 10 mg/1,5 mL. Embalagem contendo 1 carpule com 1,5 mL.

### USO INJETÁVEL POR VIA SUBCUTÂNEA

### USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

### USO ADULTO ATÉ 60 ANOS

### COMPOSIÇÃO

#### Cada carpule de 5 mg com 1,5 mL contém:

somatropina recombinante (equivalente à somatropina humana) ..... 5 mg

excipientes q.s.p. .... 1,5 mL

(fosfato de sódio dibásico heptaidratado, fosfato de sódio monobásico diidratado, poloxâmer, álcool benzílico, manitol, ácido fosfórico, hidróxido de sódio, água para injetáveis)

#### Cada carpule de 10 mg com 1,5 mL contém:

somatropina recombinante (equivalente à somatropina humana) ..... 10 mg

excipientes q.s.p. .... 1,5 mL

(fosfato de sódio dibásico heptaidratado, fosfato de sódio monobásico diidratado, poloxâmer, fenol, glicina, ácido fosfórico, hidróxido de sódio, água para injetáveis)

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

#### Bebês, crianças e adolescentes:

- Distúrbios do crescimento devido à secreção insuficiente do hormônio do crescimento, DGH (deficiência do hormônio do crescimento)
- Distúrbio do crescimento associado à síndrome de Turner;
- Distúrbio do crescimento associado à insuficiência renal crônica;
- Distúrbio do crescimento (altura atual com escore de desvio-padrão (DP) <2,5 e altura ajustada dos pais com DP <1) em crianças/adolescentes com baixa estatura nas crianças e adolescentes com idade gestacional (PIG), com peso e/ou comprimento abaixo de 2 DP, que não conseguiram acompanhar e atingir o crescimento e mantiveram velocidade de crescimento (VC) < 0 DP durante o último ano, até aos 4 anos de idade ou mais tarde.;
- Síndrome de Prader-Willi para estimular o crescimento e a melhorar a composição corporal. O diagnóstico de síndrome de Prader-Willi deve ser confirmado por teste genético específico.
- Baixa estatura idiopática, que é definida como altura abaixo de 2 DP da altura média para determinada idade e sexo, associada a taxas de crescimento que provavelmente não permitam alcançar a altura adulta normal em pacientes pediátricos, cujas epífises não estejam fechadas e cujo diagnóstico exclui outras causas de baixa estatura que possam ser observadas ou tratadas por outros meios.

#### Adultos:

- Terapia de reposição hormonal em adultos com deficiência pronunciada de hormônio do crescimento.

Mulheres podem precisar de doses mais elevadas do que homens, pois estes demonstram uma crescente sensibilidade ao IGF-I ao longo do tempo. Isso significa que existe um risco de que mulheres, especialmente aquelas em terapia oral com estrógenos, sejam subtratadas enquanto os homens seriam tratados em excesso.

Início em adulto: Pacientes que tenham deficiência de hormônio do crescimento grave associada com múltiplas deficiências hormonais como resultado de doença hipofisária ou hipotalâmica conhecidas, e que tenham pelo menos uma deficiência conhecida de hormônio hipofisário que não seja prolactina. Esses pacientes devem ser submetidos a teste dinâmico apropriado com o objetivo de diagnosticar ou excluir a deficiência de hormônio do crescimento.

Início na infância: Pacientes que apresentaram deficiência de hormônio do crescimento durante a infância, como resultado de causas congênitas, genéticas, adquiridas ou idiopáticas. Pacientes com início na infância que apresentem deficiência do hormônio de crescimento devem ser reavaliados para a capacidade de secreção do mesmo após a conclusão do crescimento longitudinal. Em pacientes com uma alta probabilidade de DGH, ou seja, aqueles que apresentem uma causa congênita ou secundária para doença hipotálamo-hipofisária, a concentração do fator de crescimento insulina-símil tipo 1 (IGF-1) abaixo de -2 DP para idade após pelo menos 4 semanas sem tratamento com GH pode ser considerada evidência suficiente para demonstrar DGH.

Todos os outros pacientes necessitam de uma dosagem de IGF-1 plasmática e de um teste de estímulo do hormônio do crescimento.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Omnitrope®, somatropina, é um hormônio que atua no metabolismo.

Omnitrope® é o hormônio do crescimento humano que é produzido através de tecnologia de DNA recombinante utilizando como vetor bacteriano a *E. coli*. A estrutura é idêntica ao hormônio do crescimento humano.

Em crianças com quantidades inadequadas de hormônio do crescimento, Omnitrope® estimula o crescimento no tratamento a longo prazo. Em adultos, assim como em crianças, Omnitrope® mantém a composição corporal normal, aumentando a retenção de nitrogênio e estimulando o crescimento do músculo esquelético, e também mobilizando a gordura corporal. O tecido adiposo visceral é particularmente responsivo à Omnitrope®. Adicionalmente à lipólise aumentada, Omnitrope® diminui a recaptação dos triglicérides nos depósitos de gordura do corpo.

A somatropina humana aumenta a síntese de proteínas celulares com conseqüente retenção de nitrogênio, e estimula o crescimento das áreas cartilaginosas dos ossos longos. Possui um efeito diabetogênico atribuído ao aumento da resistência periférica à insulina, com a conseqüente hiperinsulinemia. A administração inicial resulta em uma mobilização de gorduras, com aumento de ácidos graxos circulantes.

Omnitrope® estimula o crescimento linear e aumenta a velocidade de crescimento em crianças que têm deficiência do GH endógeno.

Diversos estudos demonstraram sucesso do tratamento com GH de crianças com DGH, de forma que os consensos sobre o assunto recomendam o tratamento destes pacientes com GH [1].

Burns e cols. [2] avaliaram 60 crianças com DGH idiopática, as quais foram tratadas com GH até que a estatura final fosse alcançada (tempo de tratamento, 2 a 15 anos; média, 5,4 anos). A estatura final destes pacientes ficou com Z-score de -2,3 DP em relação à população geral (-2,0 DP em relação aos pais), o que representa um ganho de aproximadamente 4,0 DP, uma vez que os dados da literatura indicam que o Z-score da estatura final de pacientes com DGH não tratada é, em média, de -6,0 DP. A perda de 2 DP neste estudo dos anos 1980 deve ter se relacionado ao atraso do início do tratamento (média, 11 anos de idade), uma vez que estudos posteriores mostraram recuperação total da estatura.

Hokken-Koelega e cols. [3] avaliaram 20 crianças com idade entre 4 e 16 anos que apresentavam baixa estatura e insuficiência renal crônica (IRC), e que foram tratadas com doses subcutâneas de GH (1,3 mg/m<sup>2</sup>/dia) ou placebo em um estudo duplo-cego cruzado. Os tratamentos com GH ou placebo duraram 6 meses cada, e foram instituídos de forma randomizada. Dezesseis crianças completaram o seguimento. Observou-se aumento significativo da velocidade de crescimento após o tratamento com GH ( $P < 0,0001$ ) e também com o placebo ( $P = 0,04$ ), embora o GH tenha promovido crescimento 2,9 cm maior que o placebo após 6 meses. O GH causou uma significativa elevação do IGF-1 e uma moderada elevação do IGF-2. Frutosamina, perfil lipídico e PTH não se alteraram com o tratamento com GH.

Um estudo paralelo duplo-cego envolvendo 125 crianças com IRC chegou a resultados parecidos: no grupo de 82 crianças tratadas com GH durante 2 anos, o Z-score da estatura aumentou de -2,94 DP para -1,55 DP, enquanto que no grupo placebo, o Z-score diminuiu de -2,82 DP para -2,91 DP ( $P < 0,00005$ ). Pacientes tratados com GH que completaram 2 anos de tratamento tiveram crescimento médio no 1º ano de 10,7 ± 3,1 cm/ano e no 2º ano de 7,8 ± 2,1 cm/ano. Estes números foram significativamente superiores ao observado no grupo placebo (6,5 ± 2,6 cm/ano no 1º ano e 5,5 ± 1,9 cm/ano no 2º ano). A insulinemia basal e pós-prandial foi superior nos pacientes tratados com GH no primeiro mas não no segundo ano de tratamento. A glicemia basal e pós-prandial não se alterou com o tratamento com GH em nenhum momento. Nenhum evento adverso significativo se associou ao tratamento com GH [4].

Carrel e cols. [5] avaliaram 54 crianças com síndrome de Prader-Willi durante 12 meses. As crianças foram randomizadas para tratamento com GH (1 mg/m<sup>2</sup>/d) ou placebo. Após 1 ano, observou-se nos pacientes tratados com GH aumento do Z-score da velocidade de crescimento aumentou (de 1,0 ± 1,7 DP para 4,6 ± 2,9 DP;  $P < 0,001$ ). Também se observou redução da massa gordurosa (46,3 ± 8,4% para 38,3 ± 10,7%) e melhora da função respiratória, força física e agilidade.

A *International Society of Pediatric Endocrinology* juntamente com a *Growth Hormone Research Society* publicaram em 2007 um consenso para o tratamento de crianças e adolescentes com baixa estatura nascidos pequenos para idade gestacional. Este documento recomenda que as crianças com baixa estatura importante (Z-score < 2,5 DP) sejam tratadas com GH, na dose de 0,035-0,070 mg/kg/d) [6].

Cento e cinquenta e quatro meninas com síndrome de Turner (idade 7-13 anos) foram randomizadas para tratamento com GH (0,30 mg/kg/semana, administrado em 6 doses semanais) ou placebo, em associação a reposição estrogênica após a idade cronológica de 13 anos. O protocolo de tratamento consistia em administrar o GH até que a velocidade de crescimento caísse abaixo de 2 cm/ano e a idade óssea fosse superior a 14 anos. As pacientes foram então re-avaliadas 1 ano após o fim do tratamento, para que se tivesse um registro da estatura final. Ao final do tratamento, a estatura média das pacientes tratadas com GH foi significativamente superior ao grupo placebo (147,5 ± 6,1 cm vs. 141,0 ± 5,4 cm;  $P < 0,001$ ). Considerando as

pacientes com dados de estatura final (>1 ano após o término do tratamento), o grupo tratado com GH manteve maior estatura (149,0 ±6,4 cm vs. 142,2 ±6,6 cm;  $P < 0,001$ ). O ganho médio de altura final promovido pelo tratamento com GH foi de +7,3 cm [7].

Baixa estatura idiopática é definida como estatura abaixo de 2 DP da média para idade, sexo e grupo populacional, sem evidência de anormalidades sistêmicas, endócrinas, nutricionais ou cromossômicas. Especificamente, as crianças com baixa estatura idiopática têm comprimento normal ao nascimento e secreção de GH normal. O grupo de crianças com baixa estatura idiopática inclui aquelas com baixa estatura familiar e as portadoras de atraso constitucional do crescimento e puberdade. Segundo o Consenso de Diagnóstico e Tratamento da Baixa Estatura Idiopática, o ganho médio de estatura final é de 3,5-7,5 cm versus controles históricos, após um tempo médio de 4 a 7 anos de tratamento [8].

Estudos pré-clínicos de segurança:

Em estudos com Omnitrope® relativos a toxicidade subaguda e tolerabilidade local, nenhum efeito clinicamente relevante foi observado.

Em outros estudos com somatropina relativos a toxicidade geral, tolerabilidade local e toxicidade reprodutiva, nenhum efeito clínico relevante foi observado.

Os estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* de indução de aberrações cromossômicas e mutações genéticas foram negativos com a somatropina.

#### Referências Bibliográficas

1. Saggese G, Ranke MB, Saenger P, Rosenfeld RG, Tanaka T, Chaussain JL, Savage MO: **Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the Availability of Recombinant Human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998.** *Hormone research* 1998, **50**(6):320-340.
2. Burns EC, Tanner JM, Preece MA, Cameron N: **Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone.** *European journal of pediatrics* 1981, **137**(2):155-164.
3. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM, Wolff ED, de Jong MC, Donckerwolcke RA, Abbad NC, Bot A, Blum WF *et al*: **Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure.** *Lancet* 1991, **338**(8767):585-590.
4. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ: **Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study.** *Genentech Cooperative Study Group. The Journal of pediatrics* 1994, **124**(3):374-382.
5. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB: **Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study.** *The Journal of pediatrics* 1999, **134**(2):215-221.
6. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A: **Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007, **92**(3):804-810.
7. Stephure DK, Canadian Growth Hormone Advisory C: **Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005, **90**(6):3360-3366.
8. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM, participants ISSCW: **Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008, **93**(11):4210-4217.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

A somatropina é um potente hormônio metabólico importante para o metabolismo de lípidos, carboidratos e proteínas. Em crianças com níveis inadequados de hormônio do crescimento, a somatropina estimula o crescimento linear e aumenta as taxas de crescimento. Em adultos, assim como em crianças, a somatropina mantém uma composição corporal normal, aumentando a retenção de nitrogênio, o estímulo de crescimento do músculo esquelético e a mobilização da gordura corporal. A gordura visceral é particularmente responsiva à somatropina. Além da lipólise aumentada, a somatropina diminui a retomada de triglicérides nos depósitos de gordura. As concentrações plasmáticas de IGF-1 (fator de crescimento insulina-símile 1) e IGFBP3 (proteína ligadora 3 do fator de crescimento insulina-símile) são aumentados pela somatropina. Adicionalmente, as seguintes ações tem sido demonstradas:

Metabolismo lipídico:

A somatropina induz os receptores hepáticos de colesterol LDL e afeta o perfil dos lípidos plasmáticos e lipoproteínas. De modo geral, a administração de somatropina a pacientes com deficiência de hormônio do crescimento resulta em redução das concentrações plasmáticas de LDL e apolipoproteína B. A redução no colesterol total também pode ser observada.

Metabolismo de carboidratos:

A somatropina aumenta a insulina, mas a glicemia de jejum, em geral, permanece inalterada. Crianças com hipopituitarismo podem apresentar hipoglicemia de jejum. Esta condição é revertida pela somatropina.

#### Metabolismo hídrico e mineral:

A deficiência de hormônio do crescimento está associada ao volume extracelular e plasmático diminuídos. Ambos são rapidamente aumentados após o tratamento com somatropina. A somatropina induz a retenção de sódio, potássio e fósforo.

#### Metabolismo ósseo:

A somatropina estimula o metabolismo do esqueleto ósseo. A administração a longo prazo de somatropina a pacientes com deficiência de hormônio do crescimento que apresentam osteopenia resulta em aumento do conteúdo mineral ósseo e densidade (DMO).

#### Capacidade física:

A força muscular e a capacidade de exercício físico aumentam após o tratamento a longo prazo com somatropina. A somatropina também aumenta o débito cardíaco, mas o mecanismo precisa ainda ser esclarecido. Uma diminuição da resistência vascular periférica pode contribuir para este efeito. Em estudos clínicos envolvendo crianças e adolescentes nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG), doses de 0,033 e 0,067 mg de somatropina/kg de peso ao dia foram administradas para tratamento até que a altura final fosse alcançada. Em 56 pacientes que foram tratados continuamente e alcançaram a altura final, a alteração média de altura do início do tratamento foi +1,9 DP e +2,19 DP respectivamente. Dados da literatura sobre pacientes nascidos pequenos para idade gestacional não tratados sugerem um crescimento tardio de 0,5 DP. Dados de perfil de segurança a longo prazo ainda são limitados.

### Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção:

A biodisponibilidade da somatropina administrada por via subcutânea é de aproximadamente 80% em indivíduos saudáveis e em pacientes com deficiência de hormônio do crescimento. Uma dose subcutânea de 5 mg de Omnitrope® em adultos saudáveis resulta em valores de C<sub>max</sub> e T<sub>max</sub> de 71 ±24 µg/L (média ±DP) e 4 horas (mediana), respectivamente.

#### Eliminação:

A meia-vida média terminal da somatropina após a administração intravenosa em pacientes adultos com deficiência de hormônio do crescimento é de aproximadamente 0,4 h. Todavia, após administração subcutânea de Omnitrope® 6,7 mg/mL e Omnitrope® 10 mg/1,5mL solução para injeção, uma meia-vida de 3 horas é alcançada. A diferença observada pode ser atribuída à absorção mais lenta do local de injeção seguida da administração subcutânea.

#### Subpopulações:

A biodisponibilidade absoluta de somatropina parece ser similar em homens e mulheres após a administração subcutânea.

Faltam informações sobre a farmacocinética da somatropina em populações geriátricas e pediátricas, em diferentes raças e em pacientes com insuficiência renal, hepática ou insuficiência cardíaca.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

- Alergia à somatropina ou a qualquer outro componente de Omnitrope®;
- Omnitrope® não pode ser administrado quando há indícios de atividade tumoral. Os tumores intracranianos devem estar inativos e a terapia antitumoral deve ser finalizada antes de se iniciar o tratamento com a somatropina. O tratamento deve ser suspenso se houver evidência de crescimento tumoral.
- A somatropina não deve ser utilizada para a promoção do crescimento em crianças com epífises fechadas.
- Pacientes com doença aguda crítica, sofrendo complicações de cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal, politraumatismo, falência respiratória aguda ou condições similares não devem ser tratados com somatropina (em relação aos pacientes submetidos à terapia de substituição).

#### Gravidez e lactação

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se estiver amamentando. Não há dados suficientes sobre a segurança da utilização da somatropina durante a gravidez. Os estudos em animais são insuficientes no que diz respeito à toxicidade reprodutiva. Não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

Se ocorrer gravidez durante o tratamento, Omnitrope® deverá ser descontinuado.

#### Amamentação

A somatropina pode ser eliminada no leite materno, portanto, o tratamento com Omnitrope® durante a amamentação não é recomendado.

#### **Omnitrope® deve ser usado sob restrito acompanhamento médico.**

**Categoria de risco na gravidez: categoria B** - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista**  
**Informe ao seu médico se estiver amamentando.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O início do tratamento com **Omnitrope®** pode resultar na inibição da enzima 11 $\beta$ HSD-1 e na redução das concentrações séricas de cortisol. Em doentes tratados com **Omnitrope®**, o hipoadrenalismo central (secundário), anteriormente não diagnosticado, pode ser desmascarado e pode ser necessária a reposição de glicocorticoides. Além disso, os doentes recebendo reposição com glicocorticoides para o hipoadrenalismo previamente diagnosticado podem necessitar de um aumento das suas doses de manutenção ou em situações de estresse, após o início do tratamento com **Omnitrope®**.

Se uma mulher que toma **Omnitrope®** fizer o uso de estrógenos orais, poderá ser necessário aumentar a dose de Omnitrope® para manter os níveis séricos de IGF-1 dentro do intervalo adequado para a idade. Por outro lado, se uma mulher que estiver utilizando **Omnitrope®** interromper uso de estrógenos orais, a dose de **Omnitrope®** poderá ter de ser reduzida para evitar o excesso de hormônio do crescimento e/ou efeitos colaterais.

### Sensibilidade à insulina

A somatropina pode induzir um estado de resistência à insulina. Para pacientes com *diabetes mellitus*, a dose de insulina pode necessitar de ajuste depois de instituída a terapia de somatropina. Pacientes com *diabetes*, intolerância à glicose, ou fatores de risco para diabetes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com somatropina.

### Função tireoidiana

O hormônio do crescimento aumenta a conversão de extratireoidiana de T4 em T3, que pode originar uma redução da concentração sérica de T4 e um aumento da concentração sérica de T3. As concentrações plasmáticas do hormônio tireoidiano comumente permanecem dentro dos limites de referência para indivíduos saudáveis, embora possa, teoricamente, ocorrer desenvolvimento de hipotireoidismo em pacientes com doença subclínica. Consequentemente a monitorização da função tireoidiana deve ser realizada em todos os pacientes. Em pacientes com hipopituitarismo em terapia de reposição padrão, o efeito potencial do tratamento com o hormônio de crescimento sobre a função da tireoide deve ser cuidadosamente monitorado. Na deficiência de hormônio de crescimento secundária ao tratamento de doença maligna, recomenda-se prestar atenção a sinais de recidiva da malignidade.

Em sobreviventes de câncer infantil, aumento do risco de uma segunda neoplasia tem sido reportado em pacientes tratados com somatropina após a sua primeira neoplasia. Tumores intracranianos, em particular, meningiomas, em pacientes tratados com radioterapia para a cabeça em sua primeira neoplasia, foram os mais comuns destas segundas neoplasias.

Em pacientes com doenças endócrinas, incluindo deficiência de hormônio de crescimento, sub-luxação epifisária do quadril pode ocorrer com mais frequência do que na população em geral. Pacientes mancando durante o tratamento com a somatropina devem ser examinados clinicamente.

### Hipertensão intracraniana benigna

No caso de cefaleias intensas ou recorrentes, problemas visuais, náuseas e/ou vômitos, recomenda-se uma fundoscopia para detecção de papiledema. Caso se confirme o papiledema, o diagnóstico de hipertensão intracraniana benigna deve ser considerado e, se apropriado, o tratamento com o hormônio do crescimento deve ser interrompido. Atualmente, as evidências são insuficientes para aconselhar especificamente a continuação do tratamento com hormônio do crescimento em pacientes com hipertensão intracraniana resolvida. Se o tratamento com o hormônio do crescimento for restabelecido, é necessária uma monitorização cuidadosa dos sintomas de hipertensão intracraniana.

### Leucemia

Leucemia foi relatada em um pequeno número de pacientes com deficiência de hormônio de crescimento, alguns dos quais foram tratados com somatropina. No entanto, não há nenhuma evidência de que a incidência da leucemia é aumentada nos usuários do hormônio de crescimento sem fatores predisponentes.

### Anticorpos

Uma pequena porcentagem de pacientes podem desenvolver anticorpos contra Omnitrope®. Omnitrope® deu origem à formação de anticorpos em cerca de 1% de pacientes. A capacidade de ligação destes anticorpos é baixa e não há nenhum efeito sobre a taxa de crescimento. Ensaios para os anticorpos do somatropina deve ser realizado em qualquer paciente com inexplicável falta terapêutica.

### Pacientes idosos

Experiência em pacientes acima de 80 anos é limitada. Os pacientes idosos podem ser mais sensíveis à ação de Omnitrope® e, portanto, podem ser mais propensos a desenvolver reações adversas.

### Doença crítica aguda

Os efeitos da somatropina na recuperação de doentes críticos foram estudados em dois estudos controlados por placebo, envolvendo 522 pacientes adultos sofrendo de complicações após cardíaca aberta, cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda. A mortalidade foi maior em pacientes tratados com 5,3 ou 8 mg de somatropina por dia em comparação com pacientes que receberam placebo (42% vs. 19%). Com base nesta informação, este tipo de pacientes não devem ser tratados com somatropina. Como não existe informação disponível sobre a segurança da terapia de substituição com hormônio de crescimento em pacientes em estado crítico agudo, os benefícios do tratamento contínuo nesta situação devem ser pesados contra os riscos potenciais envolvidos.

Em todos os pacientes que desenvolvem um estado crítico agudo, o possível benefício do tratamento com somatropina deve ser pesado contra o potencial risco envolvido.

A dose máxima diária recomendada não deve ser excedida.

### População Pediátrica

Nos pacientes com a síndrome de Prader-Willi, o tratamento deve ser sempre combinado com uma dieta restritiva em calorias.

Foram reportadas mortes associadas à utilização do hormônio do crescimento em pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi que tinham um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade grave (aqueles pacientes que excediam relação peso/altura >200%), história de insuficiência respiratória ou apneia do sono ou infecção respiratória não identificada. Pacientes com síndrome de Prader-Willi e um ou mais destes fatores de risco poderão ter um risco maior.

Antes do início do tratamento com somatropina pacientes com síndrome de Prader-Willi devem ser avaliados relativamente a obstrução das vias respiratórias superiores, apneia do sono ou infecções respiratórias.

Se durante a avaliação da obstrução das vias aéreas superiores, achados patológicos são observados, a criança deve ser encaminhada para um otorrinolaringologista, especialista para tratamento e resolução do distúrbio respiratório, antes de iniciar o tratamento hormonal de crescimento.

A apneia do sono deve ser avaliada antes do início da terapêutica com hormônio do crescimento por métodos reconhecidos como polisonografia ou oximetria durante a noite e os pacientes devem ser monitorizados se existirem suspeitas de apneia do sono.

Se durante o tratamento com somatropina os pacientes mostrarem sinais de obstrução das vias aéreas superiores (incluindo aparecimento ou aumento do ronco), o tratamento deve ser interrompido e deve ser realizada uma nova avaliação de por um otorrinolaringologista (ORL).

Todos os pacientes com síndrome de Prader-Willi devem ser avaliados para a apneia do sono e monitorizados se existirem suspeitas de apneia do sono.

Pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de infecções respiratórias, as quais devem ser diagnosticadas o mais cedo possível e tratadas de forma agressiva.

Todos os pacientes com síndrome de Prader-Willi devem ter controle de peso eficaz antes e durante o tratamento com hormônio de crescimento.

A escoliose é frequente em pacientes com síndrome de Prader-Willi. A escoliose pode progredir em qualquer criança durante o crescimento rápido. Devem-se monitorizar sinais de escoliose durante o tratamento.

Experiência com tratamentos prolongados em adultos e em pacientes com síndrome de Prader-Willi é limitada.

### Pequeno para a idade gestacional

Em crianças/adolescentes baixos que nasceram pequenos para a idade gestacional devem-se excluir outras razões clínicas ou tratamentos que possam explicar o déficit do crescimento, antes de se iniciar o tratamento.

Recomenda-se a dosagem da insulina e glicemia de jejum em crianças/adolescentes que nasceram pequenos para a idade gestacional, antes do início do tratamento e anualmente após o seu início. Nos pacientes com risco aumentado de desenvolver *diabetes mellitus* (por exemplo, história familiar de diabetes, obesidade, resistência grave à insulina, acantose nigricante), deve-se realizar o teste de tolerância à glicose oral. Em caso de detecção de diabetes, não se deve administrar hormônio do crescimento.

Recomenda-se que em crianças/adolescentes que nasceram pequenos para a idade gestacional se determine o nível de IGF-1 antes do início do tratamento e duas vezes por ano após o seu início. Caso se detectem níveis de IGF-1 em determinações sucessivas que excedam +2 DP, em relação à referência para a idade e estado puberal, a razão IGF-1/IGFBP-3 pode ser tida em consideração como referência para ajuste da dose.

A experiência em iniciar o tratamento em pacientes que nasceram pequenos para a idade gestacional e que estejam próximos do início da puberdade é limitada. Deste modo, não se recomenda o início do tratamento de pacientes em idade próxima do início da puberdade. A experiência em pacientes com a síndrome de Silver-Russel é limitada.

Parte do ganho em altura obtido no tratamento com hormônio do crescimento de crianças/adolescentes baixos que nasceram pequenos para a idade gestacional pode perder-se, caso o tratamento seja suspenso antes de se atingir a altura final.

Na insuficiência renal crônica, a função renal deve estar abaixo dos 50% do valor normal antes de se instituir a terapêutica. Para verificar perturbações do crescimento, o crescimento deve ser avaliado durante um ano, antes da instituição da terapêutica. Durante este período, deve ter sido programado um tratamento conservador para a insuficiência renal (que inclui controle da acidose, hiperparatireoidismo e estado nutricional), que deve ser mantido durante o tratamento.

O tratamento deve ser interrompido após o transplante renal.

Até a presente data, não estão disponíveis dados sobre a altura final de pacientes com insuficiência renal crônica tratados com Omnitrope®.

#### Pancreatite em crianças

As crianças tratadas com somatropina têm um risco maior de desenvolver pancreatite em comparação com adultos tratados com somatropina. Apesar de rara, a pancreatite deve ser considerada em crianças tratadas com somatropina que desenvolvem dor abdominal.

**Devido à presença de álcool benzílico, o medicamento não deve ser administrado a bebês prematuros ou recém-nascidos. Este pode causar reações tóxicas e reações anafiláticas em bebês e crianças até 3 anos de idade.**

**O diagnóstico e tratamento com Omnitrope® devem ser iniciados e monitorados por médicos que estejam apropriadamente qualificados e experientes no diagnóstico e manejo de pacientes com distúrbios do crescimento.**

**Este medicamento pode causar *doping*.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento concomitante com glicocorticoides pode inibir os efeitos de promoção do crescimento de produtos contendo somatropina. Assim, os pacientes tratados com glicocorticoides deve ter seu crescimento cuidadosamente monitorizados para avaliar o impacto potencial do mesmo sobre o crescimento.

Os dados obtidos de um estudo de interação realizado em adultos com deficiência de hormônio de crescimento sugerem que a administração de somatropina pode aumentar a depuração de substâncias que sofrem metabolização pelo citocromo P4503A4 (ex.: esteroides sexuais, corticosteroides, anticonvulsivantes e ciclosporina). A significância clínica desse resultado é desconhecida.

O tratamento concomitante com glicocorticoides inibe os efeitos promotores do crescimento do **Omnitrope®**. Pacientes com deficiência de ACTH devem ter sua terapia de reposição de glicocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar qualquer efeito inibitório sobre o crescimento.

O hormônio do crescimento diminui a conversão de cortisona em cortisol e pode revelar o hipoadrenalismo central não descoberto anteriormente ou tornar ineficazes as doses baixas de substituição de glicocorticoides (ver seção 5.0).

Nas mulheres em substituição oral de estrógenos, pode ser necessária uma dose mais elevada de hormônio do crescimento para atingir o objetivo do tratamento (ver seção 5.0).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Características organolépticas: Omnitrope® é apresentado na forma de solução injetável. É uma solução límpida e incolor.

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar sob refrigeração (2 °C – 8 °C). Proteger da luz. Não congelar.

Validade de 24 meses a partir da data de fabricação. Não utilize o produto após a data de validade.

Duração após a primeira utilização:

Após a primeira utilização o carpule deve permanecer na caneta de origem para proteger da luz e deve ser conservado e transportado sob refrigeração (2°C – 8°C) durante um período máximo de 28 dias. Não congelar.

**Depois de preparado, este medicamento pode ser utilizado em um período máximo de 28 dias.**

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

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



Após o preparo, manter em geladeira (entre 2°C e 8°C) por até 28 dias.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O Omnitrope® 3,3 mg/mL e 6,7 mg/mL destinam-se a administração múltipla. Só deve ser administrado com o Omnitrope® Pen 5 e Pen 10 respectivamente, um dispositivo de injeção especificamente desenvolvido para a utilização com Omnitrope® 3,3 mg/mL e 6,7 mg/mL solução injetável. Omnitrope® é administrado através de uma agulha curta de injeção no tecido adiposo logo abaixo de pele. O tratamento com somatropina é um tratamento de longa duração.

Geralmente, o Omnitrope® é aplicado uma vez por dia, à noite.

Podem ser necessários ajustes de dose ao longo do tratamento, dependendo do aumento de peso corporal e da resposta.

Como aplicar Omnitrope®:

As seguintes instruções explicam como aplicar Omnitrope® 3,3 mg/mL e 6,7 mg/mL em si próprio. As instruções devem ser seguidas passo a passo.

Omnitrope® é administrado na forma de injeção subcutânea.

A solução deve ser inspecionada antes da aplicação e utilizada apenas se estiver límpida e incolor.

Os locais de aplicação devem ser mudados para minimizar o risco de lipoatrofia local.

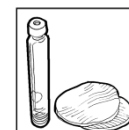
### Preparação

Junte os itens necessários antes de começar:

Um carpule com Omnitrope® 3,3 mg/mL e 6,7 mg/mL solução injetável.

O Omnitrope® Pen 5 e Pen 10 são dispositivos de aplicação especificamente desenvolvidos para utilização com Omnitrope® 3,3 mg/mL e 6,7 mg/mL solução injetável respectivamente (não fornecidos na embalagem; ver Instruções de Utilização fornecidas com o Omnitrope® Pen 5 e Pen 10).

Uma agulha de caneta para injeção subcutânea.



2 compressas de limpeza (não fornecidas na embalagem).

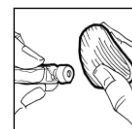
Lave as mãos antes de continuar com os passos seguintes.

### Aplicar Omnitrope®

Com uma compressa de limpeza, desinfete a membrana de borracha do carpule.

O conteúdo deve ser límpido e incolor.

Insira o carpule na caneta para a injeção. Siga as Instruções de Utilização de aplicação da caneta. Para configurar a caneta marque a dose.



Ao inserir a agulha na caneta é normal observar o vazamento de algumas gotas do produto.

Selecione o local da aplicação. Os melhores locais para aplicar são tecidos com uma camada de gordura entre a pele e o músculo, tais como quadril e a barriga (exceto umbigo e cintura).

Assegure-se de que o local de aplicação está a pelo menos 1 cm de distância do seu último local de aplicação, e que os locais são alterados.

Antes de aplicar uma injeção, limpe bem a pele com uma compressa com algodão. Espere que a zona seque.



### Após aplicação

Após a injeção, pressione o local com uma pequena gaze esterilizada durante vários segundos. Não massagear o local da injeção.

Tire a agulha da caneta utilizando a tampa exterior da agulha e elimine-a. Isto irá manter o Omnitrope® solução estéril e evitará perdas. Isto também irá impedir que o ar entre na caneta e haja coagulação na agulha. Não partilhe as agulhas e a caneta.

Caso a agulha fique na caneta após a aplicação do produto, pode ocorrer vazamento da medicação.

Deixe o cartucho na caneta, coloque a tampa na caneta, e conserve-a na geladeira.

A solução deve estar límpida após ser retirada da geladeira.

**Não utilize se a solução estiver turva ou contiver partículas.**

Se parar de utilizar Omnitrope®:

Uma interrupção do tratamento com Omnitrope® pode diminuir o sucesso do tratamento com hormônio do crescimento.

### **Posologia:**

A posologia e a administração devem ser individualizadas.

Perturbações do crescimento devidas à secreção insuficiente do hormônio do crescimento em pacientes pediátricos:

De maneira geral, recomenda-se uma dose de 0,025 - 0,035 mg/kg de peso corporal, por dia ou uma dose de 0,7 - 1,0 mg/m<sup>2</sup> de área corporal, por dia. Já têm sido administradas doses mais elevadas.

Se a DHG de início na infância persistir na adolescência, o tratamento deve ser continuado para alcançar o desenvolvimento somático completo (por exemplo, a composição corporal, massa óssea). Para o monitoramento, a aquisição de pico de massa óssea normal, definido como um T-score >-1 (padronizado para o pico de massa óssea médio da população adulta medida por absorciometria de dupla emissão de raios-X, tendo em conta o sexo e etnia) é um dos objetivos terapêuticos durante o período de transição. Para obter orientação sobre a administração ver seção sobre a posologia para deficiência de hormônio de crescimento em adultos, abaixo.

Síndrome de Prader-Willi, para melhoria da altura e da composição corporal em pacientes pediátricos:

Normalmente recomenda-se uma dose de 0,035 mg/kg de peso corporal por dia ou 1,0 mg/m<sup>2</sup> de área corporal por dia. Não se deve exceder uma dose diária de 2,7 mg. Não se deve iniciar o tratamento em pacientes pediátricos com uma velocidade de crescimento inferior a 1 cm por ano e próximo do encerramento epifisário.

Perturbações do crescimento devidas à síndrome de Turner:

Recomenda-se uma dose de 0,045 - 0,050 mg/kg de peso corporal, por dia ou uma dose de 1,4 mg/m<sup>2</sup> de área corporal, por dia.

Perturbações do crescimento na insuficiência renal crônica:

Recomenda-se uma dose de 0,045 - 0,050 mg/kg de peso corporal por dia (1,4 mg/m<sup>2</sup> de área corporal, por dia). Podem ser necessárias doses mais altas se a velocidade de crescimento for muito lenta. Pode ser necessária uma correção de dose após seis meses de tratamento.

Perturbações do crescimento em crianças/adolescentes baixos que nasceram pequenos para a idade gestacional:

Normalmente recomenda-se uma dose de 0,035 mg/kg de peso corporal, por dia (1 mg/m<sup>2</sup> de área corporal por dia) até ser atingida a altura final. O tratamento deve ser suspenso após o primeiro ano, se a pontuação do desvio-padrão da velocidade de crescimento for inferior a +1. O tratamento deve ser suspenso se a velocidade de crescimento for < 2 cm/ano e, no caso de ser necessária a confirmação, a idade óssea for >14 anos (meninas) ou >16 anos (meninos), correspondendo ao fechamento das placas de crescimento epifisárias.

Baixa estatura idiopática:

Recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose diária de 0,050 mg/kg de peso corporal, ajustando-a conforme a resposta terapêutica e as concentrações de IGF-1. A dose poderá ser aumentada até 0,067 mg/kg por dia (ou 2 mg/m<sup>2</sup>). O tratamento deverá ser mantido até que se atinja a altura final. O tratamento deve ser suspenso após o primeiro ano, se a pontuação do desvio-padrão da velocidade de crescimento for inferior a +1. O tratamento deve ser suspenso se a velocidade de crescimento for <2 cm/ano e, no caso de ser necessária a confirmação, a idade óssea for >14 anos (meninas) ou >16 anos (meninos), correspondendo ao fechamento das placas de crescimento epifisárias.

### **Doses recomendadas em pacientes pediátricos:**

Indicação	mg/kg de peso corporal dose por dia	mg/m <sup>2</sup> de área corporal dose por dia
Insuficiência de hormônio do crescimento	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Síndrome de Prader-Willi	0,035	1,0
Síndrome de Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insuficiência renal crônica	0,045 - 0,050	1,4
Crianças/adolescentes que nasceram pequenas para a idade gestacional	0,035	1,0

Baixa estatura idiopática	0,050 - 0,067	1,4 - 2,0
---------------------------	---------------	-----------

**Deficiência de hormônio do crescimento nos adultos:**

Em pacientes que continuam a terapia de hormônio de crescimento após a DGH instalada na infância, a dose recomendada é 0,2-0,5 mg por dia. A dose deve ser gradualmente aumentada ou diminuída de acordo com os requisitos individuais do paciente, como determinado pela concentração de IGF-1.

Em pacientes com DHG de instalação na idade adulta, o início da terapêutica é com dose de 0,15-0,3 mg por dia. A dose deve ser aumentada gradualmente, de acordo com as necessidades do paciente, determinadas através da concentração de IGF-1.

Em ambos os casos, o objetivo do tratamento deve ser atingir concentrações do IGF-I no intervalo de  $\pm 2$  DPs da média corrigida para a idade. Deve-se administrar hormônio de crescimento aos pacientes com concentrações normais de IGF-1 no início do tratamento, até que se atinja o nível de IGF-1 superior ao normal, mas que não exceda +2 DPs. A resposta clínica e os efeitos indesejáveis podem também ser usados como orientação para titulação da dose. Reconhece-se que existem pacientes com DGH que não normalizam os níveis de IGF-1, apesar de uma boa resposta clínica e, portanto, não necessitam de escalonamento de dose. A dose de manutenção raramente excede 1,0 mg por dia. As mulheres podem necessitar de doses mais elevadas do que os homens, apresentando uma sensibilidade aumentada ao IGF-1 ao longo do tempo. Isto significa que existe o risco das mulheres receberem doses subterapêuticas, especialmente as que fazem terapêutica oral reposição de estrogênios, enquanto que os homens correm o risco de receberem doses mais elevadas. Deste modo, deve-se controlar a dose adequada de hormônio de crescimento a cada seis meses. Uma vez que a produção fisiológica normal de hormônio de crescimento diminui com a idade, as doses necessárias podem vir a ser reduzidas.

**Populações especiais****Idoso**

Em pacientes acima de 60 anos, a terapia deve começar com uma dose de 0,1-0,2 mg por dia e deve ser aumentada lentamente de acordo com as necessidades individuais do paciente. A dose eficaz mínima deve ser utilizada. A dose de manutenção nestes pacientes raramente excede 0,5 mg por dia.

**Insuficiência renal**

Na insuficiência renal crônica, a função renal deve ser inferior a 50% do normal antes da instituição da terapia. Para verificar perturbações do crescimento, o crescimento deve ser seguido por um ano antes da instituição da terapia. Durante este período, o tratamento conservador para a insuficiência renal (que inclui controle da acidose, hiperparatireoidismo e estado nutricional) deveria ter sido estabelecido e deve ser mantido durante o tratamento.

O tratamento deve ser interrompido após o transplante renal.

Até o momento, não existem dados disponíveis sobre a altura final de pacientes com insuficiência renal crônica tratados com Omnitrope®.

A injeção deve ser administrada por via subcutânea, devendo-se variar o local de aplicação para evitar a ocorrência de lipoatrofia.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

Pacientes com DGH são caracterizados por um déficit no volume extracelular. Quando é iniciado o tratamento com somatropina, este déficit é rapidamente corrigido. Nos pacientes adultos são comuns as reações adversas relacionados com a retenção de fluidos, tais como edema periférico, rigidez muscular, artralgia, mialgia e parestesia. Em geral, estas reações adversas são ligeiras à moderadas, surgem nos primeiros meses de tratamento e diminuem espontaneamente ou com a redução da dose.

A incidência destas reações adversas está relacionada com a dose administrada, com a idade dos pacientes e, possivelmente, inversamente relacionada com a idade dos pacientes no início da DGH. Em pacientes pediátricos, essas reações adversas são pouco frequentes.

Omnitrope® deu origem à formação de anticorpos em cerca de 1% dos pacientes. A capacidade de ligação destes anticorpos foi baixa e sem alterações clínicas tenha sido associada com a sua formação.

**Lista tabelada das reações adversas**

As seguintes reações adversas foram observadas e notificadas durante o tratamento com Omnitrope® com as seguintes frequências:

Muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ), não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

#### **Estudos clínicos em crianças com deficiência de hormônio de crescimento (DGH).**

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)

*Reação Incomum* ( $< 1/10.000$ ): Leucemia. Foram notificados casos muito raros de leucemia em pacientes pediátricos com DGH tratados com somatropina. Entretanto, a incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

Distúrbios de metabolismo e nutrição

*Reação não conhecida*: diabetes mellitus tipo 2

Distúrbios do sistema nervoso

*Reação não conhecida*: parestesia \*, hipertensão intracraniana benigna

Distúrbios músculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo

*Reação incomum* ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): artralgia\*

*Reação não conhecida*: Mialgia \*, rigidez das extremidades\*

Desordens gerais e condições no local de administração

*Reação muito comum* ( $\geq 1/10$ ): reações transitórias no local da injeção\*.

*Reação não conhecida*: Edema periférico\*

Exames laboratoriais

*Reação não conhecida*: redução da concentração sérica de cortisol. Este evento foi reportado em crianças com DGH tratadas com somatropina, mas sua incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

#### **Estudos clínicos em crianças com síndrome de Turner**

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)

*Reação não conhecida*: leucemia. Foram notificados casos muito raros de leucemia em pacientes pediátricos com DGH tratados com somatropina. Entretanto, a incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

Distúrbios de metabolismo e nutrição

*Reação não conhecida*: diabetes mellitus tipo 2

Distúrbios do sistema nervoso

*Reação não conhecida*: parestesia \*, hipertensão intracraniana benigna

Distúrbios músculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo

*Reação muito comum* ( $\geq 1/10$ ): artralgia\*

*Reação não conhecida*: Mialgia \*, rigidez das extremidades \*

Desordens gerais e condições no local de administração

*Reação não conhecida*: Edema periférico \*, reações transitórias no local da injeção.

Exames laboratoriais

*Reação não conhecida*: redução da concentração sérica de cortisol. Este evento foi reportado em crianças com DGH tratadas com somatropina, mas sua incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

#### **Estudos clínicos em crianças com baixa estatura associada à Insuficiência Renal Crônica (IRC)**

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)

*Reação não conhecida*: leucemia. Foram notificados casos muito raros de leucemia em pacientes pediátricos com DGH tratados com somatropina. Entretanto, a incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

#### Distúrbios de metabolismo e nutrição

*Reação não conhecida:* diabetes mellitus tipo 2

#### Distúrbios do sistema nervoso

*Reação não conhecida:* parestesia\*, hipertensão intracraniana benigna

#### Distúrbios músculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo

*Reação não conhecida:* artralgia\*, mialgia\*, rigidez das extremidades \*

#### Distúrbios gerais e condições no local de administração

*Reação comum* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): reação transitórias no local da injeção \*

*Reação não conhecida:* Edema periférico \*

#### Exames laboratoriais

*Reação não conhecida:* redução da concentração sérica de cortisol. Este evento foi reportado em crianças com DGH tratadas com somatropina, mas sua incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

#### **Estudos clínicos em crianças com baixa estatura que nasceram pequenas para a idade gestacional (PIG)**

##### Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)

*Reação não conhecida:* leucemia. Foram notificados casos muito raros de leucemia em pacientes pediátricos com DGH tratados com somatropina. Entretanto, a incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

#### Distúrbios de metabolismo e nutrição

*Reação não conhecida:* diabetes mellitus tipo 2

#### Distúrbios do sistema nervoso

*Reação não conhecida:* parestesia\*, hipertensão intracraniana benigna

#### Distúrbios músculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo

*Reação Incomum* ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) : artralgia\*

*Reação não conhecida:* mialgia, rigidez musculoesquelética\*

#### Distúrbios gerais e condições no local de administração

*Reação comum* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): reações transitórias no local da injeção \*

*Reação não conhecida:* Edema periférico \*

#### Exames laboratoriais

*Reação não conhecida:* redução da concentração sérica de cortisol. Este evento foi reportado em crianças com DGH tratadas com somatropina, mas sua incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

#### **Ensaio clínico na síndrome de Prader-Willi**

##### Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)

*Reação não conhecida:* leucemia Foram notificados casos muito raros de leucemia em pacientes pediátricos com DGH tratados com somatropina. Entretanto, a incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

#### Distúrbios de metabolismo e nutrição

*Reação não conhecida:* diabetes mellitus tipo 2

#### Distúrbios do sistema nervoso

*Reação comum* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): parestesia \*, hipertensão intracraniana benigna

#### Distúrbios músculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo

*Reação comum* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): artralgia \*, mialgia \*

*Reação não conhecida*: rigidez das extremidades \*

#### Distúrbios gerais e condições no local de administração

*Reação comum* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Edema periférico\*

*Reação não conhecida*: reações transitórias no local da injeção \*

#### Exames laboratoriais

*Reação não conhecida*: redução da concentração sérica de cortisol. Este evento foi reportado em crianças com DGH tratadas com somatropina, mas sua incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

### **Estudos clínicos em adultos com DGH**

#### Distúrbios de metabolismo e nutrição

*Reação não conhecida*: diabetes mellitus tipo 2

#### Distúrbios do sistema nervoso

*Reação comum* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): parestesia \*, síndrome do túnel do carpo

*Reação não conhecida*: Hipertensão intracraniana benigna

#### Músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseas

*Reação muito comum* ( $\geq 1/10$ ): artralgia \*,

*Reação comum* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Mialgia \*, rigidez das extremidades \*

#### Distúrbios gerais e condições no local de administração

*Reação muito comum* ( $\geq 1/10$ ): Edema periférico \*

*Reação não conhecida*: reações transitórias no local da injeção

#### Exames laboratoriais

*Reação não conhecida*: redução da concentração sérica de cortisol. Este evento foi reportado em crianças com DGH tratadas com somatropina, mas sua incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

\* Em geral, este evento adverso tem intensidade leve a moderada e surge nos primeiros meses de tratamento, desaparecendo subsequentemente de forma espontânea ou com a redução da dose.

### **Descrição de reações adversas selecionadas:**

#### Redução da concentração sérica de cortisol

A somatropina pode reduzir os níveis de cortisol, possivelmente afetando as proteínas de transporte ou por aumento da depuração hepática. A relevância clínica destes resultados pode ser limitada. No entanto, a terapia de substituição de corticosteróides deve ser otimizada antes do início da terapia .

#### Síndrome de Prader-Willi

Na experiência pós-comercialização casos raros de morte súbita têm sido relatados em pacientes afetados pela síndrome de Prader-Willi tratadas com somatropina, embora nenhuma relação causal foi demonstrada.

#### Leucemia

Casos de leucemia (raros ou muito raros) têm sido relatados em hormônio de crescimento crianças deficientes tratadas com somatropina e incluídos na experiência pós-comercialização. Entretanto, não há nenhuma evidência de um risco aumentado de leucemia sem fatores de predisposição, tais como a radiação para o cérebro ou cabeça.

#### Epifisiólise proximal do fêmur e doença de Legg-Calve-Perthes

Foram reportados casos de epifisiolistese proximal do fêmur e doença de Legg-Calve-Perthes em crianças tratadas com somatropina. A epifisiolistese proximal do fêmur ocorre mais frequentemente em casos de distúrbios endócrinos, enquanto a doença de Legg-Calve-Perthes é mais frequente em casos de baixa estatura. Todavia, não se sabe se estas condições são mais frequentes ou não após o tratamento com a somatropina. O seu diagnóstico deve ser considerado em uma criança com queixa de dor ou desconforto no quadril ou joelho.

#### *Outras reações adversas a medicamentos*

Outras reações adversas a medicamentos podem ser considerados efeitos de classe somatropina, como possível hiperglicemia causada pela diminuição da sensibilidade à insulina, diminuição do nível de tiroxina livre e hipertensão intra-craniana benigna.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**Informe também a empresa através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).**

## 10. SUPERDOSE

A superdosagem aguda pode dar origem, inicialmente, à hipoglicemia e subsequentemente à hiperglicemia. A superdosagem crônica pode dar origem a sinais e sintomas de gigantismo ou acromegalia.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.**

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

## III) DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0047.0494

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF - PR nº 17.379

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

### SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/06/2018.**

---

Fabricado por:

**Sandoz GmbH**

Langkampfen - Áustria

Registrado e Importado por:

**Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.**

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87

Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16

Indústria Brasileira



# Omnitrope<sup>®</sup>

## Bula do Profissional

**Sandoz do Brasil Ind. Farm. Ltda.**

**Solução injetável – 15 mg/1,5 mL**



## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### Omnitrope®

somatropina

### APRESENTAÇÕES

Solução injetável 15 mg/1,5 mL. Embalagem contendo 1 carpule com 1,5 mL.

### USO INJETÁVEL POR VIA SUBCUTÂNEA

### USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

### USO ADULTO ATÉ 60 ANOS

### COMPOSIÇÃO

#### Cada carpule de 15 mg com 1,5 mL contém:

**somatropina recombinante (equivalente à somatropina humana) ..... 15 mg**

**excipientes q.s.p. .... 1,5 mL**

(fosfato de sódio dibásico heptaidratado, fosfato de sódio monobásico diidratado, poloxâmer, fenol, cloreto de sódio, ácido fosfórico, hidróxido de sódio, água para injetáveis)

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

#### Bebês, crianças e adolescentes:

- Distúrbios do crescimento devido à secreção insuficiente do hormônio do crescimento, DGH (deficiência do hormônio do crescimento)
- Distúrbio do crescimento associado à síndrome de Turner;
- Distúrbio do crescimento associado à insuficiência renal crônica;
- Distúrbio do crescimento (altura atual com escore de desvio-padrão (DP) <2,5 e altura ajustada dos pais com DP <1) em crianças/adolescentes com baixa estatura nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG), com peso e/ou comprimento abaixo de 2 DP, que não conseguiram acompanhar e atingir o crescimento e mantiveram velocidade de crescimento (VC) < 0 DP durante o último ano, até aos 4 anos de idade ou mais tarde.;
- Síndrome de Prader-Willi para estimular o crescimento e a melhorar a composição corporal. O diagnóstico de síndrome de Prader-Willi deve ser confirmado por teste genético específico.
- Baixa estatura idiopática, que é definida como altura abaixo de 2 DP da altura média para determinada idade e sexo, associada a taxas de crescimento que provavelmente não permitam alcançar a altura adulta normal em pacientes pediátricos, cujas epífises não estejam fechadas e cujo diagnóstico exclui outras causas de baixa estatura que possam ser observadas ou tratadas por outros meios.

#### Adultos:

- Terapia de reposição hormonal em adultos com deficiência pronunciada de hormônio do crescimento.

Mulheres podem precisar de doses mais elevadas do que homens, pois estes demonstram uma crescente sensibilidade ao IGF-I ao longo do tempo. Isso significa que existe um risco de que mulheres, especialmente aquelas em terapia oral com estrógenos, sejam subtratadas enquanto os homens seriam tratados em excesso.

Início em adulto: Pacientes que tenham deficiência de hormônio do crescimento grave associada com múltiplas deficiências hormonais como resultado de doença hipofisária ou hipotalâmica conhecidas, e que tenham pelo menos uma deficiência conhecida de hormônio hipofisário que não seja prolactina. Esses pacientes devem ser submetidos a teste dinâmico apropriado com o objetivo de diagnosticar ou excluir a deficiência de hormônio de crescimento.

Início na infância: Pacientes que apresentaram deficiência de hormônio do crescimento durante a infância, como resultado de causas congênitas, genéticas, adquiridas ou idiopáticas. Pacientes com início na infância que apresentem deficiência do hormônio de crescimento devem ser reavaliados para a capacidade de secreção do mesmo após a conclusão do crescimento longitudinal. Em pacientes com uma alta probabilidade de DGH, ou seja, aqueles que apresentem uma causa congênita ou secundária para doença hipotálamo-hipofisária, a concentração do fator de crescimento insulina-símile tipo 1 (IGF-1) abaixo de -2 DP para idade após pelo menos 4 semanas sem tratamento com GH pode ser considerada evidência suficiente para demonstrar DGH.

Todos os outros pacientes necessitam de uma dosagem de IGF-1 plasmática e de um teste de estímulo do hormônio do crescimento.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Omnitrope<sup>®</sup>, somatropina, é um hormônio que atua no metabolismo.

Omnitrope<sup>®</sup> é o hormônio do crescimento humano que é produzido através de tecnologia de DNA recombinante utilizando como vetor bacteriano a *E. coli*. A estrutura é idêntica ao hormônio do crescimento humano.

Em crianças com quantidades inadequadas de hormônio do crescimento, Omnitrope<sup>®</sup> estimula o crescimento no tratamento a longo prazo. Em adultos, assim como em crianças, Omnitrope<sup>®</sup> mantém a composição corporal normal, aumentando a retenção de nitrogênio e estimulando o crescimento do músculo esquelético, e também mobilizando a gordura corporal. O tecido adiposo visceral é particularmente responsivo à Omnitrope<sup>®</sup>. Adicionalmente à lipólise aumentada, Omnitrope<sup>®</sup> diminui a recaptação dos triglicérides nos depósitos de gordura do corpo.

A somatropina humana aumenta a síntese de proteínas celulares com consequente retenção de nitrogênio, e estimula o crescimento das áreas cartilaginosas dos ossos longos. Possui um efeito diabetogênico atribuído ao aumento da resistência periférica à insulina, com a consequente hiperinsulinemia. A administração inicial resulta em uma mobilização de gorduras, com aumento de ácidos graxos circulantes.

Omnitrope<sup>®</sup> estimula o crescimento linear e aumenta a velocidade de crescimento em crianças que têm deficiência do GH endógeno.

Diversos estudos demonstraram sucesso do tratamento com GH de crianças com DGH, de forma que os consensos sobre o assunto recomendam o tratamento destes pacientes com GH [1].

Burns e cols. [2] avaliaram 60 crianças com DGH idiopática, as quais foram tratadas com GH até que a estatura final fosse alcançada (tempo de tratamento, 2 a 15 anos; média, 5,4 anos). A estatura final destes pacientes ficou com Z-score de -2,3 DP em relação à população geral (-2,0 DP em relação aos pais), o que representa um ganho de aproximadamente 4,0 DP, uma vez que os dados da literatura indicam que o Z-score da estatura final de pacientes com DGH não tratada é, em média, de -6,0 DP. A perda de 2 DP neste estudo dos anos 1980 deve ter se relacionado ao atraso do início do tratamento (média, 11 anos de idade), uma vez que estudos posteriores mostraram recuperação total da estatura.

Hokken-Koelega e cols. [3] avaliaram 20 crianças com idade entre 4 e 16 anos que apresentavam baixa estatura e insuficiência renal crônica (IRC), e que foram tratadas com doses subcutâneas de GH (1,3 mg/m<sup>2</sup>/dia) ou placebo em um estudo duplo-cego cruzado. Os tratamentos com GH ou placebo duraram 6 meses cada, e foram instituídos de forma randomizada. Dezesesseis crianças completaram o seguimento. Observou-se aumento significativo da velocidade de crescimento após o tratamento com GH ( $P < 0,0001$ ) e também com o placebo ( $P = 0,04$ ), embora o GH tenha promovido crescimento 2,9 cm maior que o placebo após 6 meses. O GH causou uma significativa elevação do IGF-1 e uma moderada elevação do IGF-2. Frutossamina, perfil lipídico e PTH não se alteraram com o tratamento com GH.

Um estudo paralelo duplo-cego envolvendo 125 crianças com IRC chegou a resultados parecidos: no grupo de 82 crianças tratadas com GH durante 2 anos, o Z-score da estatura aumentou de -2,94 DP para -1,55 DP, enquanto que no grupo placebo, o Z-score diminuiu de -2,82 DP para -2,91 DP ( $P < 0,00005$ ). Pacientes tratados com GH que completaram 2 anos de tratamento tiveram crescimento médio no 1º ano de 10,7 ± 3,1 cm/ano e no 2º ano de 7,8 ± 2,1 cm/ano. Estes números foram significativamente superiores ao observado no grupo placebo (6,5 ± 2,6 cm/ano no 1º ano e 5,5 ± 1,9 cm/ano no 2º ano). A insulinemia basal e pós-prandial foi superior nos pacientes tratados com GH no primeiro mas não no segundo ano de tratamento. A glicemia basal e pós-prandial não se alterou com o tratamento com GH em nenhum momento. Nenhum evento adversos significativo se associou ao tratamento com GH [4].

Carrel e cols. [5] avaliaram 54 crianças com síndrome de Prader-Willi durante 12 meses. As crianças foram randomizadas para tratamento com GH (1 mg/m<sup>2</sup>/d) ou placebo. Após 1 ano, observou-se nos pacientes tratados com GH aumento do Z-score da velocidade de crescimento aumentou (de 1,0 ± 1,7 DP para 4,6 ± 2,9 DP;  $P < 0,001$ ). Também se observou redução da massa gordurosa (46,3 ± 8,4% para 38,3 ± 10,7%) e melhora da função respiratória, força física e agilidade.

A *International Society of Pediatric Endocrinology* juntamente com a *Growth Hormone Research Society* publicaram em 2007 um consenso para o tratamento de crianças e adolescentes com baixa estatura nascidos pequenos para idade gestacional. Este documento recomenda que as crianças com baixa estatura importante (Z-score < 2,5 DP) sejam tratadas com GH, na dose de 0,035-0,070 mg/kg/d) [6].

Cento e cinquenta e quatro meninas com síndrome de Turner (idade 7-13 anos) foram randomizadas para tratamento com GH (0,30 mg/kg/semana, administrado em 6 doses semanais) ou placebo, em associação a reposição estrogênica após a idade cronológica de 13 anos. O protocolo de tratamento consistia em administrar o GH até que a velocidade de crescimento caísse abaixo de 2 cm/ano e a idade óssea fosse superior a 14 anos. As pacientes foram então re-avaliadas 1 ano após o fim do tratamento, para que se tivesse um registro da estatura final. Ao final do tratamento, a estatura média das pacientes tratadas com GH foi significativamente superior ao grupo placebo (147,5 ± 6,1 cm vs. 141,0 ± 5,4 cm;  $P < 0,001$ ). Considerando as pacientes com dados de estatura final (>1 ano após o término do tratamento), o grupo tratado com GH manteve maior estatura (149,0 ± 6,4 cm vs. 142,2 ± 6,6 cm;  $P < 0,001$ ). O ganho médio de altura final promovido pelo tratamento com GH foi de +7,3 cm [7].

Baixa estatura idiopática é definida como estatura abaixo de 2 DP da média para idade, sexo e grupo populacional, sem evidência de anormalidades sistêmicas, endócrinas, nutricionais ou cromossômicas. Especificamente, as crianças com baixa estatura idiopática têm comprimento normal ao nascimento e secreção de GH normal. O grupo de crianças com baixa estatura idiopática inclui aquelas com baixa estatura familiar e as portadoras de

atraso constitucional do crescimento e puberdade. Segundo o Consenso de Diagnóstico e Tratamento da Baixa Estatura Idiopática, o ganho médio de estatura final é de 3,5-7,5 cm versus controles históricos, após um tempo médio de 4 a 7 anos de tratamento [8].

Estudos pré-clínicos de segurança:

Em estudos com Omnitrope® relativos a toxicidade subaguda e tolerabilidade local, nenhum efeito clinicamente relevante foi observado.

Em outros estudos com somatropina relativos a toxicidade geral, tolerabilidade local e toxicidade reprodutiva, nenhum efeito clínico relevante foi observado.

Os estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* de indução de aberrações cromossômicas e mutações genéticas foram negativos com a somatropina.

#### Referências Bibliográficas

1. Saggese G, Ranke MB, Saenger P, Rosenfeld RG, Tanaka T, Chaussain JL, Savage MO: **Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the Availability of Recombinant Human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998.** *Hormone research* 1998, **50**(6):320-340.
2. Burns EC, Tanner JM, Preece MA, Cameron N: **Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone.** *European journal of pediatrics* 1981, **137**(2):155-164.
3. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM, Wolff ED, de Jong MC, Donckerwolcke RA, Abbad NC, Bot A, Blum WF *et al*: **Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure.** *Lancet* 1991, **338**(8767):585-590.
4. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ: **Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study.** *Genentech Cooperative Study Group.* *The Journal of pediatrics* 1994, **124**(3):374-382.
5. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB: **Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study.** *The Journal of pediatrics* 1999, **134**(2):215-221.
6. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A: **Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007, **92**(3):804-810.
7. Stephure DK, Canadian Growth Hormone Advisory C: **Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005, **90**(6):3360-3366.
8. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM, participants ISSCW: **Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008, **93**(11):4210-4217.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

A somatropina é um potente hormônio metabólico importante para o metabolismo de lípidos, carboidratos e proteínas. Em crianças com níveis inadequados de hormônio do crescimento, a somatropina estimula o crescimento linear e aumenta as taxas de crescimento. Em adultos, assim como em crianças, a somatropina mantém uma composição corporal normal, aumentando a retenção de nitrogênio, o estímulo de crescimento do músculo esquelético e a mobilização da gordura corporal. A gordura visceral é particularmente responsiva à somatropina. Além da lipólise aumentada, a somatropina diminui a retomada de triglicérides nos depósitos de gordura. As concentrações plasmáticas de IGF-1 (fator de crescimento insulina-símile 1) e IGFBP3 (proteína ligadora 3 do fator de crescimento insulina-símile) são aumentados pela somatropina. Adicionalmente, as seguintes ações tem sido demonstradas:

Metabolismo lipídico:

A somatropina induz os receptores hepáticos de colesterol LDL e afeta o perfil dos lípidos plasmáticos e lipoproteínas. De modo geral, a administração de somatropina a pacientes com deficiência de hormônio do crescimento resulta em redução das concentrações plasmáticas de LDL e apolipoproteína B. A redução no colesterol total também pode ser observada.

Metabolismo de carboidratos:

A somatropina aumenta a insulina, mas a glicemia de jejum, em geral, permanece inalterada. Crianças com hipopituitarismo podem apresentar hipoglicemia de jejum. Esta condição é revertida pela somatropina.

Metabolismo hídrico e mineral:

A deficiência de hormônio do crescimento está associada ao volume extracelular e plasmático diminuídos. Ambos são rapidamente aumentados após o tratamento com somatropina. A somatropina induz a retenção de sódio, potássio e fósforo.

Metabolismo ósseo:

A somatropina estimula o metabolismo do esqueleto ósseo. A administração a longo prazo de somatropina a pacientes com deficiência de hormônio do crescimento que apresentam osteopenia resulta em aumento do conteúdo mineral ósseo e densidade (DMO).

Capacidade física:

A força muscular e a capacidade de exercício físico aumentam após o tratamento a longo prazo com somatropina. A somatropina também aumenta o débito cardíaco, mas o mecanismo precisa ainda ser esclarecido. Uma diminuição da resistência vascular periférica pode contribuir para este efeito. Em estudos clínicos envolvendo crianças e adolescentes nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG), doses de 0,033 e 0,067 mg de somatropina/kg de peso ao dia foram administradas para tratamento até que a altura final fosse alcançada. Em 56 pacientes que foram tratados continuamente e alcançaram a altura final, a alteração média de altura do início do tratamento foi +1,9 DP e +2,19 DP respectivamente. Dados da literatura sobre pacientes nascidos pequenos para idade gestacional não tratados sugerem um crescimento tardio de 0,5 DP. Dados de perfil de segurança a longo prazo ainda são limitados.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

##### Absorção:

A biodisponibilidade da somatropina administrada por via subcutânea é de aproximadamente 80% em indivíduos saudáveis e em pacientes com deficiência de hormônio do crescimento. Uma dose subcutânea de 5 mg de Omnitrope® em adultos saudáveis resulta em valores de C<sub>max</sub> e T<sub>max</sub> de 71 ±24 µg/L (média ±DP) e 4 horas (mediana), respectivamente.

##### Eliminação:

A meia-vida média terminal da somatropina após a administração intravenosa em pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento é de aproximadamente 0,4 h. Todavia, após administração subcutânea de Omnitrope® 6,7 mg/mL e Omnitrope® 10 mg/1,5mL solução para injeção, uma meia-vida de 3 horas é alcançada. A diferença observada pode ser atribuída à absorção mais lenta do local de injeção seguida da administração subcutânea.

Subpopulações:

A biodisponibilidade absoluta de somatropina parece ser similar em homens e mulheres após a administração subcutânea.

Faltam informações sobre a farmacocinética da somatropina em populações geriátricas e pediátricas, em diferentes raças e em pacientes com insuficiência renal, hepática ou insuficiência cardíaca.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- Alergia à somatropina ou a qualquer outro componente de Omnitrope®;
- Omnitrope® não pode ser administrado quando há indícios de atividade tumoral. Os tumores intracranianos devem estar inativos e a terapia antitumoral deve ser finalizada antes de se iniciar o tratamento com a somatropina. O tratamento deve ser suspenso se houver evidência de crescimento tumoral.
- A somatropina não deve ser utilizada para a promoção do crescimento em crianças com epífises fechadas.
- Pacientes com doença aguda crítica, sofrendo complicações de cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal, politraumatismo, falência respiratória aguda ou condições similares não devem ser tratados com somatropina (em relação aos pacientes submetidos à terapia de substituição).

#### **Gravidez e lactação**

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se estiver amamentando. Não há dados suficientes sobre a segurança da utilização da somatropina durante a gravidez. Os estudos em animais são insuficientes no que diz respeito à toxicidade reprodutiva. Não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

Se ocorrer gravidez durante o tratamento, Omnitrope® deverá ser descontinuado.

##### Amamentação

A somatropina pode ser eliminada no leite materno, portanto, o tratamento com Omnitrope® durante a amamentação não é recomendado.

**Omnitrope® deve ser usado sob restrito acompanhamento médico.**

**Categoria de risco na gravidez: categoria B** - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista**

**Informe ao seu médico se estiver amamentando.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

O início do tratamento com **Omnitrope®** pode resultar na inibição da enzima 11 $\beta$ HSD-1 e na redução das concentrações séricas de cortisol. Em doentes tratados com **Omnitrope®**, o hipoadrenalismo central (secundário), anteriormente não diagnosticado, pode ser desmascarado e pode ser necessária a reposição de glicocorticoides. Além disso, os doentes recebendo reposição com glicocorticoides para o hipoadrenalismo previamente diagnosticado podem necessitar de um aumento das suas doses de manutenção ou em situações de estresse, após o início do tratamento com **Omnitrope®**.

Se uma mulher que toma **Omnitrope®** fizer o uso de estrogénos orais, poderá ser necessário aumentar a dose de Omnitrope® para manter os níveis séricos de IGF-1 dentro do intervalo adequado para a idade. Por outro lado, se uma mulher que estiver utilizando **Omnitrope®** interromper uso de estrogénos orais, a dose de **Omnitrope®** poderá ter de ser reduzida para evitar o excesso de hormônio do crescimento e/ou efeitos colaterais.

#### Sensibilidade à insulina

A somatropina pode induzir um estado de resistência à insulina. Para pacientes com *diabetes mellitus*, a dose de insulina pode necessitar de ajuste depois de instituída a terapia de somatropina. Pacientes com *diabetes*, intolerância à glicose, ou fatores de risco para diabetes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com somatropina.

#### Função tireoidiana

O hormônio do crescimento aumenta a conversão de extratireoidiana de T4 em T3, que pode originar uma redução da concentração sérica de T4 e um aumento da concentração sérica de T3. As concentrações plasmáticas do hormônio tireoidiano comumente permanecem dentro dos limites de referência para indivíduos saudáveis, embora possa, teoricamente, ocorrer desenvolvimento de hipotireoidismo em pacientes com doença subclínica. Consequentemente a monitorização da função tireoidiana deve ser realizada em todos os pacientes. Em pacientes com hipopituitarismo em terapia de reposição padrão, o efeito potencial do tratamento com o hormônio de crescimento sobre a função da tireoide deve ser cuidadosamente monitorado. Na deficiência de hormônio de crescimento secundária ao tratamento de doença maligna, recomenda-se prestar atenção a sinais de recidiva da malignidade.

Em sobreviventes de câncer infantil, aumento do risco de uma segunda neoplasia tem sido reportado em pacientes tratados com somatropina após a sua primeira neoplasia. Tumores intracranianos, em particular, meningiomas, em pacientes tratados com radioterapia para a cabeça em sua primeira neoplasia, foram os mais comuns destas segundas neoplasias.

Em pacientes com doenças endócrinas, incluindo deficiência de hormônio de crescimento, sub-luxação epifisária do quadril pode ocorrer com mais frequência do que na população em geral. Pacientes mancando durante o tratamento com a somatropina devem ser examinados clinicamente.

#### Hipertensão intracraniana benigna

No caso de cefaleias intensas ou recorrentes, problemas visuais, náuseas e/ou vômitos, recomenda-se uma fundoscopia para detecção de papiledema. Caso se confirme o papiledema, o diagnóstico de hipertensão intracraniana benigna deve ser considerado e, se apropriado, o tratamento com o hormônio do crescimento deve ser interrompido. Atualmente, as evidências são insuficientes para aconselhar especificamente a continuação do tratamento com hormônio do crescimento em pacientes com hipertensão intracraniana resolvida. Se o tratamento com o hormônio do crescimento for restabelecido, é necessária uma monitorização cuidadosa dos sintomas de hipertensão intracraniana.

#### Leucemia

Leucemia foi relatada em um pequeno número de pacientes com deficiência de hormônio de crescimento, alguns dos quais foram tratados com somatropina. No entanto, não há nenhuma evidência de que a incidência da leucemia é aumentada nos usuários do hormônio de crescimento sem fatores predisponentes.

#### Anticorpos

Uma pequena porcentagem de pacientes podem desenvolver anticorpos contra Omnitrope®. Omnitrope® deu origem à formação de anticorpos em cerca de 1% de pacientes. A capacidade de ligação destes anticorpos é baixa e não há nenhum efeito sobre a taxa de crescimento. Ensaio para os anticorpos do somatropina deve ser realizado em qualquer paciente com inexplicável falta terapêutica.

#### Pacientes idosos

Experiência em pacientes acima de 80 anos é limitada. Os pacientes idosos podem ser mais sensíveis à ação de Omnitrope® e, portanto, podem ser mais propensos a desenvolver reações adversas.

#### Doença crítica aguda

Os efeitos da somatropina na recuperação de doentes críticos foram estudados em dois estudos controlados por placebo, envolvendo 522 pacientes adultos sofrendo de complicações após cardíaca aberta, cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda. A mortalidade foi maior em pacientes tratados com 5,3 ou 8 mg de somatropina por dia em comparação com pacientes que receberam placebo (42% vs.

19%). Com base nesta informação, este tipo de pacientes não devem ser tratados com somatropina. Como não existe informação disponível sobre a segurança da terapia de substituição com hormônio de crescimento em pacientes em estado crítico agudo, os benefícios do tratamento contínuo nesta situação devem ser pesados contra os riscos potenciais envolvidos.

Em todos os pacientes que desenvolvem um estado crítico agudo, o possível benefício do tratamento com somatropina deve ser pesado contra o potencial risco envolvido.

A dose máxima diária recomendada não deve ser excedida.

#### População Pediátrica

Nos pacientes com a síndrome de Prader-Willi, o tratamento deve ser sempre combinado com uma dieta restritiva em calorias.

Foram reportadas mortes associadas à utilização do hormônio do crescimento em pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi que tinham um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade grave (aqueles pacientes que excediam relação peso/altura >200%), história de insuficiência respiratória ou apneia do sono ou infecção respiratória não identificada. Pacientes com síndrome de Prader-Willi e um ou mais destes fatores de risco poderão ter um risco maior.

Antes do início do tratamento com somatropina pacientes com síndrome de Prader-Willi devem ser avaliados relativamente a obstrução das vias respiratórias superiores, apneia do sono ou infecções respiratórias.

Se durante a avaliação da obstrução das vias aéreas superiores, achados patológicos são observados, a criança deve ser encaminhada para um otorrinolaringologista, especialista para tratamento e resolução do distúrbio respiratório, antes de iniciar o tratamento hormonal de crescimento.

A apneia do sono deve ser avaliada antes do início da terapêutica com hormônio do crescimento por métodos reconhecidos como polisonografia ou oximetria durante a noite e os pacientes devem ser monitorizados se existirem suspeitas de apneia do sono.

Se durante o tratamento com somatropina os pacientes mostrarem sinais de obstrução das vias aéreas superiores (incluindo aparecimento ou aumento do ronco), o tratamento deve ser interrompido e deve ser realizada uma nova avaliação de por um otorrinolaringologista (ORL).

Todos os pacientes com síndrome de Prader-Willi devem ser avaliados para a apneia do sono e monitorizados se existirem suspeitas de apneia do sono.

Pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de infecções respiratórias, as quais devem ser diagnosticadas o mais cedo possível e tratadas de forma agressiva.

Todos os pacientes com síndrome de Prader-Willi devem ter controle de peso eficaz antes e durante o tratamento com hormônio de crescimento.

A escoliose é frequente em pacientes com síndrome de Prader-Willi. A escoliose pode progredir em qualquer criança durante o crescimento rápido. Devem-se monitorizar sinais de escoliose durante o tratamento.

Experiência com tratamentos prolongados em adultos e em pacientes com síndrome de Prader-Willi é limitada.

#### Pequeno para a idade gestacional

Em crianças/adolescentes baixos que nasceram pequenos para a idade gestacional devem-se excluir outras razões clínicas ou tratamentos que possam explicar o déficit do crescimento, antes de se iniciar o tratamento.

Recomenda-se a dosagem da insulina e glicemia de jejum em crianças/adolescentes que nasceram pequenos para a idade gestacional, antes do início do tratamento e anualmente após o seu início. Nos pacientes com risco aumentado de desenvolver *diabetes mellitus* (por exemplo, história familiar de diabetes, obesidade, resistência grave à insulina, acantose nigricante), deve-se realizar o teste de tolerância à glicose oral. Em caso de detecção de diabetes, não se deve administrar hormônio do crescimento.

Recomenda-se que em crianças/adolescentes que nasceram pequenos para a idade gestacional se determine o nível de IGF-1 antes do início do tratamento e duas vezes por ano após o seu início. Caso se detectem níveis de IGF-1 em determinações sucessivas que excedam +2 DP, em relação à referência para a idade e estado puberal, a razão IGF-1/IGFBP-3 pode ser tida em consideração como referência para ajuste da dose.

A experiência em iniciar o tratamento em pacientes que nasceram pequenos para a idade gestacional e que estejam próximos do início da puberdade é limitada. Deste modo, não se recomenda o início do tratamento de pacientes em idade próxima do início da puberdade. A experiência em pacientes com a síndrome de Silver-Russel é limitada.

Parte do ganho em altura obtido no tratamento com hormônio do crescimento de crianças/adolescentes baixos que nasceram pequenos para a idade gestacional pode perder-se, caso o tratamento seja suspenso antes de se atingir a altura final.

Na insuficiência renal crônica, a função renal deve estar abaixo dos 50% do valor normal antes de se instituir a terapêutica. Para verificar perturbações do crescimento, o crescimento deve ser avaliado durante um ano, antes da instituição da terapêutica. Durante este período, deve ter sido programado um tratamento conservador para a insuficiência renal (que inclui controle da acidose, hiperparatireoidismo e estado nutricional), que deve ser mantido durante o tratamento.

O tratamento deve ser interrompido após o transplante renal.

Até a presente data, não estão disponíveis dados sobre a altura final de pacientes com insuficiência renal crônica tratados com Omnitrope®.

#### Pancreatite em crianças

As crianças tratadas com somatropina têm um risco maior de desenvolver pancreatite em comparação com adultos tratados com somatropina. Apesar de rara, a pancreatite deve ser considerada em crianças tratadas com somatropina que desenvolvem dor abdominal.

**Devido à presença de álcool benzílico, o medicamento não deve ser administrado a bebês prematuros ou recém-nascidos. Este pode causar reações tóxicas e reações anafiláticas em bebês e crianças até 3 anos de idade.**

**O diagnóstico e tratamento com Omnitrope® devem ser iniciados e monitorados por médicos que estejam apropriadamente qualificados e experientes no diagnóstico e manejo de pacientes com distúrbios do crescimento.**

**Este medicamento pode causar *doping*.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento concomitante com glicocorticoides pode inibir os efeitos de promoção do crescimento de produtos contendo somatropina. Assim, os pacientes tratados com glicocorticoides deve ter seu crescimento cuidadosamente monitorizados para avaliar o impacto potencial do mesmo sobre o crescimento.

Os dados obtidos de um estudo de interação realizado em adultos com deficiência de hormônio de crescimento sugerem que a administração de somatropina pode aumentar a depuração de substâncias que sofrem metabolização pelo citocromo P4503A4 (ex.: esteroides sexuais, corticosteroides, anticonvulsivantes e ciclosporina). A significância clínica desse resultado é desconhecida

O tratamento concomitante com glicocorticoides inibe os efeitos promotores do crescimento do **Omnitrope®**. Pacientes com deficiência de ACTH devem ter sua terapia de reposição de glicocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar qualquer efeito inibitório sobre o crescimento.

O hormônio do crescimento diminui a conversão de cortisona em cortisol e pode revelar o hipoadrenalismo central não descoberto anteriormente ou tornar ineficazes as doses baixas de substituição de glicocorticoides (ver seção 5.0).

Nas mulheres em substituição oral de estrógenos, pode ser necessária uma dose mais elevada de hormônio do crescimento para atingir o objetivo do tratamento (ver seção 5.0).

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Características organolépticas: Omnitrope® é apresentado na forma de solução injetável. É uma solução límpida e incolor.

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original. Conservar sob refrigeração (2 °C – 8 °C). Proteger da luz. Não congelar.

Validade de 18 meses a partir da data de fabricação. Não utilize o produto após a data de validade.

#### Duração após a primeira utilização:

Após a primeira utilização o carpule deve permanecer na caneta de origem para proteger da luz e deve ser conservado e transportado sob refrigeração (2°C – 8°C) durante um período máximo de 28 dias. Não congelar.

**Depois de preparado, este medicamento pode ser utilizado em um período máximo de 28 dias.**

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

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

**Após o preparo, manter em geladeira (entre 2°C e 8°C) por até 28 dias.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**



## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O Omnitrope® **15mg/1,5mL (10 mg/mL)** destinam-se a administração múltipla. Só deve ser administrado com o SurePal, um dispositivo de injeção especificamente desenvolvido para a utilização com Omnitrope®. 10mg/mL solução injetável.

Omnitrope® é administrado através de uma agulha curta de injeção no tecido adiposo logo abaixo de pele. O tratamento com somatropina é um tratamento de longa duração.

Geralmente, o Omnitrope® é aplicado uma vez por dia, à noite.

Podem ser necessários ajustes de dose ao longo do tratamento, dependendo do aumento de peso corporal e da resposta.

Como aplicar Omnitrope®:

As seguintes instruções explicam como aplicar Omnitrope® 15mg/1,5 mL em si próprio. As instruções devem ser seguidas passo a passo.

Omnitrope® é administrado na forma de injeção subcutânea.

A solução deve ser inspecionada antes da aplicação e utilizada apenas se estiver límpida e incolor.

Os locais de aplicação devem ser mudados para minimizar o risco de lipoatrofia local.

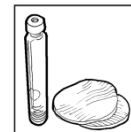
### Preparação

Junte os itens necessários antes de começar:

Um carpule com Omnitrope® 15mg/1,5 mL ( **10 mg/mL** ) solução injetável.

O SurePal 15 é um dispositivo de aplicação especificamente desenvolvidos para utilização com Omnitrope® 15 mg/1,5 mL e (10 mg/mL) solução injetável respectivamente (não fornecidos na embalagem; ver Instruções de Utilização fornecidas juntamente com o SurePal 15).

Uma agulha de caneta para injeção subcutânea.



2 compressas de limpeza (não fornecidas na embalagem).

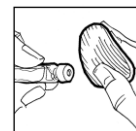
Lave as mãos antes de continuar com os passos seguintes.

### Aplicar Omnitrope®.

Com uma compressa de limpeza, desinfete a membrana de borracha do carpule.

O conteúdo deve ser límpido e incolor.

Insira o carpule na caneta para a injeção. Siga as Instruções de Utilização de aplicação da caneta. Para configurar a caneta marque a dose.



Ao inserir a agulha na caneta é normal observar o vazamento de algumas gotas do produto.

Selecione o local da aplicação. Os melhores locais para aplicar são tecidos com uma camada de gordura entre a pele e o músculo, tais como quadril e a barriga (exceto umbigo e cintura).

Assegure-se de que o local de aplicação está a pelo menos 1 cm de distância do seu último local de aplicação, e que os locais são alterados.

Antes de aplicar uma injeção, limpe bem a pele com uma compressa com algodão. Espere que a zona seque.



### Após aplicação

Após a injeção, pressione o local com uma pequena gaze esterilizada durante vários segundos. Não massageie o local da injeção.

Tire a agulha da caneta utilizando a tampa exterior da agulha e elimine-a. Isto irá manter o Omnitrope® solução estéril e evitará perdas. Isto também irá impedir que o ar entre na caneta e haja coagulação na agulha. Não partilhe as agulhas e a caneta.

Caso a agulha fique na caneta após a aplicação do produto, pode ocorrer vazamento da medicação.

Deixe o carpule na caneta, coloque a tampa na caneta, e conserve-a na geladeira.

A solução deve estar límpida após ser retirada da geladeira.

**Não utilize se a solução estiver turva ou contiver partículas.**

Se parar de utilizar Omnitrope®:



Uma interrupção do tratamento com Omnitrope® pode diminuir o sucesso do tratamento com hormônio do crescimento.

**Posologia:**

A posologia e a administração devem ser individualizadas.

Perturbações do crescimento devidas à secreção insuficiente do hormônio do crescimento em pacientes pediátricos:

De maneira geral, recomenda-se uma dose de 0,025 - 0,035 mg/kg de peso corporal, por dia ou uma dose de 0,7 - 1,0 mg/m<sup>2</sup> de área corporal, por dia. Já têm sido administradas doses mais elevadas.

Se a DHG de início na infância persistir na adolescência, o tratamento deve ser continuado para alcançar o desenvolvimento somático completo (por exemplo, a composição corporal, massa óssea). Para o monitoramento, a aquisição de pico de massa óssea normal, definido como um T-score >-1 (padronizado para o pico de massa óssea médio da população adulta medida por absorciometria de dupla emissão de raios-X, tendo em conta o sexo e etnia) é um dos objetivos terapêuticos durante o período de transição. Para obter orientação sobre a administração ver seção sobre a posologia para deficiência de hormônio de crescimento em adultos, abaixo.

Síndrome de Prader-Willi, para melhoria da altura e da composição corporal em pacientes pediátricos:

Normalmente recomenda-se uma dose de 0,035 mg/kg de peso corporal por dia ou 1,0 mg/m<sup>2</sup> de área corporal por dia. Não se deve exceder uma dose diária de 2,7 mg. Não se deve iniciar o tratamento em pacientes pediátricos com uma velocidade de crescimento inferior a 1 cm por ano e próximo do encerramento epifisário.

Perturbações do crescimento devidas à síndrome de Turner:

Recomenda-se uma dose de 0,045 - 0,050 mg/kg de peso corporal, por dia ou uma dose de 1,4 mg/m<sup>2</sup> de área corporal, por dia.

Perturbações do crescimento na insuficiência renal crônica:

Recomenda-se uma dose de 0,045 - 0,050 mg/kg de peso corporal por dia (1,4 mg/m<sup>2</sup> de área corporal, por dia). Podem ser necessárias doses mais altas se a velocidade de crescimento for muito lenta. Pode ser necessária uma correção de dose após seis meses de tratamento.

Perturbações do crescimento em crianças/adolescentes baixos que nasceram pequenos para a idade gestacional:

Normalmente recomenda-se uma dose de 0,035 mg/kg de peso corporal, por dia (1 mg/m<sup>2</sup> de área corporal por dia) até ser atingida a altura final. O tratamento deve ser suspenso após o primeiro ano, se a pontuação do desvio-padrão da velocidade de crescimento for inferior a +1. O tratamento deve ser suspenso se a velocidade de crescimento for < 2 cm/ano e, no caso de ser necessária a confirmação, a idade óssea for >14 anos (meninas) ou >16 anos (meninos), correspondendo ao fechamento das placas de crescimento epifisárias.

Baixa estatura idiopática:

Recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose diária de 0,050 mg/kg de peso corporal, ajustando-a conforme a resposta terapêutica e as concentrações de IGF-1. A dose poderá ser aumentada até 0,067 mg/kg por dia (ou 2 mg/m<sup>2</sup>). O tratamento deverá ser mantido até que se atinja a altura final. O tratamento deve ser suspenso após o primeiro ano, se a pontuação do desvio-padrão da velocidade de crescimento for inferior a +1. O tratamento deve ser suspenso se a velocidade de crescimento for <2 cm/ano e, no caso de ser necessária a confirmação, a idade óssea for >14 anos (meninas) ou >16 anos (meninos), correspondendo ao fechamento das placas de crescimento epifisárias.

**Doses recomendadas em pacientes pediátricos:**

Indicação	mg/kg de peso corporal dose por dia	mg/m <sup>2</sup> de área corporal dose por dia
Insuficiência de hormônio do crescimento	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Síndrome de Prader-Willi	0,035	1,0
Síndrome de Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insuficiência renal crônica	0,045 - 0,050	1,4
Crianças/adolescentes que nasceram pequenas para a idade gestacional	0,035	1,0
Baixa estatura idiopática	0,050 - 0,067	1,4 - 2,0

**Deficiência de hormônio do crescimento nos adultos:**

Em pacientes que continuam a terapia de hormônio de crescimento após a DGH instalada na infância, a dose recomendada é 0,2-0,5 mg por dia. A dose deve ser gradualmente aumentada ou diminuída de acordo com os requisitos individuais do paciente, como determinado pela concentração de IGF-1.

Em pacientes com DGH de instalação na idade adulta, o início da terapêutica é com dose de 0,15-0,3 mg por dia. A dose deve ser aumentada gradualmente, de acordo com as necessidades do paciente, determinadas através da concentração de IGF-1.

Em ambos os casos, o objetivo do tratamento deve ser atingir concentrações do IGF-I no intervalo de  $\pm 2$  DPs da média corrigida para a idade. Deve-se administrar hormônio de crescimento aos pacientes com concentrações normais de IGF-1 no início do tratamento, até que se atinja o nível de IGF-1 superior ao normal, mas que não exceda +2 DPs. A resposta clínica e os efeitos indesejáveis podem também ser usados como orientação para titulação da dose. Reconhece-se que existem pacientes com DGH que não normalizam os níveis de IGF-1, apesar de uma boa resposta clínica e, portanto, não necessitam de escalonamento de dose. A dose de manutenção raramente excede 1,0 mg por dia. As mulheres podem necessitar de doses mais elevadas do que os homens, apresentando uma sensibilidade aumentada ao IGF-1 ao longo do tempo. Isto significa que existe o risco das mulheres receberem doses subterapêuticas, especialmente as que fazem terapêutica oral reposição de estrogênios, enquanto que os homens correm o risco de receberem doses mais elevadas. Deste modo, deve-se controlar a dose adequada de hormônio de crescimento a cada seis meses. Uma vez que a produção fisiológica normal de hormônio de crescimento diminui com a idade, as doses necessárias podem vir a ser reduzidas.

#### Populações especiais

##### Idoso

Em pacientes acima de 60 anos, a terapia deve começar com uma dose de 0,1-0,2 mg por dia e deve ser aumentada lentamente de acordo com as necessidades individuais do paciente. A dose eficaz mínima deve ser utilizada. A dose de manutenção nestes pacientes raramente excede 0,5 mg por dia.

##### Insuficiência renal

Na insuficiência renal crônica, a função renal deve ser inferior a 50% do normal antes da instituição da terapia. Para verificar perturbações do crescimento, o crescimento deve ser seguido por um ano antes da instituição da terapia. Durante este período, o tratamento conservador para a insuficiência renal (que inclui controle da acidose, hiperparatiroidismo e estado nutricional) deveria ter sido estabelecido e deve ser mantido durante o tratamento.

O tratamento deve ser interrompido após o transplante renal.

Até o momento, não existem dados disponíveis sobre a altura final de pacientes com insuficiência renal crônica tratados com Omnitrope®.

A injeção deve ser administrada por via subcutânea, devendo-se variar o local de aplicação para evitar a ocorrência de lipoatrofia.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Pacientes com DGH são caracterizados por um déficit no volume extracelular. Quando é iniciado o tratamento com somatropina, este déficit é rapidamente corrigido. Nos pacientes adultos são comuns as reações adversas relacionados com a retenção de fluidos, tais como edema periférico, rigidez muscular, artralgia, mialgia e parestesia. Em geral, estas reações adversas são ligeiras à moderadas, surgem nos primeiros meses de tratamento e diminuem espontaneamente ou com a redução da dose.

A incidência destas reações adversas está relacionada com a dose administrada, com a idade dos pacientes e, possivelmente, inversamente relacionada com a idade dos pacientes no início da DGH. Em pacientes pediátricos, essas reações adversas são pouco frequentes.

Omnitrope® deu origem à formação de anticorpos em cerca de 1% dos pacientes. A capacidade de ligação destes anticorpos foi baixa e sem alterações clínicas tenha sido associada com a sua formação.

#### Lista tabelada das reações adversas

As seguintes reações adversas foram observadas e notificadas durante o tratamento com Omnitrope® com as seguintes frequências:

Muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ), não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)

**Estudos clínicos em crianças com deficiência de hormônio de crescimento (DGH).**

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)

*Reação Incomum* (<1/10.000): Leucemia. Foram notificados casos muito raros de leucemia em pacientes pediátricos com DGH tratados com somatropina. Entretanto, a incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

Distúrbios de metabolismo e nutrição

*Reação não conhecida*: diabetes mellitus tipo 2

Distúrbios do sistema nervoso

*Reação não conhecida*: parestesia \*, hipertensão intracraniana benigna

Distúrbios músculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo

*Reação incomum* ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): artralgia\*

*Reação não conhecida*: Mialgia \*, rigidez das extremidades\*

Desordens gerais e condições no local de administração

*Reação muito comum* ( $\geq 1/10$ ): reações transitórias no local da injeção\*.

*Reação não conhecida*: Edema periférico\*

Exames laboratoriais

*Reação não conhecida*: redução da concentração sérica de cortisol. Este evento foi reportado em crianças com DGH tratadas com somatropina, mas sua incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

**Estudos clínicos em crianças com síndrome de Turner**

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)

*Reação não conhecida*: leucemia. Foram notificados casos muito raros de leucemia em pacientes pediátricos com DGH tratados com somatropina. Entretanto, a incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

Distúrbios de metabolismo e nutrição

*Reação não conhecida*: diabetes mellitus tipo 2

Distúrbios do sistema nervoso

*Reação não conhecida*: parestesia \*, hipertensão intracraniana benigna

Distúrbios músculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo

*Reação muito comum* ( $\geq 1/10$ ): artralgia\*

*Reação não conhecida*: Mialgia \*, rigidez das extremidades \*

Desordens gerais e condições no local de administração

*Reação não conhecida*: Edema periférico \*, reações transitórias no local da injeção.

Exames laboratoriais

*Reação não conhecida*: redução da concentração sérica de cortisol. Este evento foi reportado em crianças com DGH tratadas com somatropina, mas sua incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

**Estudos clínicos em crianças com baixa estatura associada à Insuficiência Renal Crônica (IRC)**

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)

*Reação não conhecida*: leucemia. Foram notificados casos muito raros de leucemia em pacientes pediátricos com DGH tratados com somatropina. Entretanto, a incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

Distúrbios de metabolismo e nutrição

*Reação não conhecida*: diabetes mellitus tipo 2

#### Distúrbios do sistema nervoso

*Reação não conhecida:* parestesia\*, hipertensão intracraniana benigna

#### Distúrbios músculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo

*Reação não conhecida:* artralgia\*, mialgia\*, rigidez das extremidades \*

#### Distúrbios gerais e condições no local de administração

*Reação comum* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): reação transitórias no local da injeção \*

*Reação não conhecida:* Edema periférico \*

#### Exames laboratoriais

*Reação não conhecida:* redução da concentração sérica de cortisol. Este evento foi reportado em crianças com DGH tratadas com somatropina, mas sua incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

#### **Estudos clínicos em crianças com baixa estatura que nasceram pequenas para a idade gestacional (PIG)**

##### Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)

*Reação não conhecida:* leucemia. Foram notificados casos muito raros de leucemia em pacientes pediátricos com DGH tratados com somatropina. Entretanto, a incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

##### Distúrbios de metabolismo e nutrição

*Reação não conhecida:* diabetes mellitus tipo 2

##### Distúrbios do sistema nervoso

*Reação não conhecida:* parestesia\*, hipertensão intracraniana benigna

##### Distúrbios músculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo

*Reação Incomum* ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): artralgia\*

*Reação não conhecida:* mialgia, rigidez musculoesquelética\*

##### Distúrbios gerais e condições no local de administração

*Reação comum* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): reações transitórias no local da injeção \*

*Reação não conhecida:* Edema periférico \*

##### Exames laboratoriais

*Reação não conhecida:* redução da concentração sérica de cortisol. Este evento foi reportado em crianças com DGH tratadas com somatropina, mas sua incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

#### **Estudos clínicos na síndrome de Prader-Willi**

##### Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)

*Reação não conhecida:* leucemia. Foram notificados casos muito raros de leucemia em pacientes pediátricos com DGH tratados com somatropina. Entretanto, a incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

##### Distúrbios de metabolismo e nutrição

*Reação não conhecida:* diabetes mellitus tipo 2

##### Distúrbios do sistema nervoso

*Reação comum* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): parestesia \*, hipertensão intracraniana benigna

##### Distúrbios músculoesqueléticos, do tecido conjuntivo e ósseo

*Reação comum* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): artralgia \*, mialgia \*

*Reação não conhecida:* rigidez das extremidades \*

##### Distúrbios gerais e condições no local de administração

*Reação comum* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Edema periférico\*

*Reação não conhecida*: reações transitórias no local da injeção\*

#### Exames laboratoriais

*Reação não conhecida*: redução da concentração sérica de cortisol. Este evento foi reportado em crianças com DGH tratadas com somatropina, mas sua incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

#### **Estudos clínicos em adultos com DGH**

##### Distúrbios de metabolismo e nutrição

*Reação não conhecida*: diabetes mellitus tipo 2

##### Distúrbios do sistema nervoso

*Reação comum* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): parestesia \*, síndrome do túnel do carpo

*Reação não conhecida*: Hipertensão intracraniana benigna

##### Músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos e ósseas

*Reação muito comum* ( $\geq 1/10$ ): artralgia \*,

*Reação comum* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Mialgia \*, rigidez das extremidades \*

Distúrbios gerais e condições no local de administração

*Reação muito comum* ( $\geq 1/10$ ): Edema periférico \*

*Reação não conhecida*: reações transitórias no local da injeção

#### Exames laboratoriais

*Reação não conhecida*: redução da concentração sérica de cortisol. Este evento foi reportado em crianças com DGH tratadas com somatropina, mas sua incidência parece ser semelhante àquela observada em crianças sem DGH.

\* Em geral, este evento adverso tem intensidade leve a moderada e surge nos primeiros meses de tratamento, desaparecendo subsequentemente de forma espontânea ou com a redução da dose.

#### **Descrição de reações adversas selecionadas:**

##### Redução da concentração sérica de cortisol

A somatropina pode reduzir os níveis de cortisol, possivelmente afetando as proteínas de transporte ou por aumento da depuração hepática. A relevância clínica destes resultados pode ser limitada. No entanto, a terapia de substituição de corticosteróides deve ser otimizada antes do início da terapia .

##### Síndrome de Prader-Willi

Na experiência pós-comercialização casos raros de morte súbita têm sido relatados em pacientes afetados pela síndrome de Prader-Willi tratadas com somatropina, embora nenhuma relação causal foi demonstrada.

##### Leucemia

Casos de leucemia (raros ou muito raros) têm sido relatados em hormônio de crescimento crianças deficientes tratadas com somatropina e incluídos na experiência pós-comercialização. Entretanto , não há nenhuma evidência de um risco aumentado de leucemia sem fatores de predisposição, tais como a radiação para o cérebro ou cabeça.

##### Epifisiólise proximal do fêmur e doença de Legg-Calve-Perthes

Foram reportados casos de epifisiólise proximal do fêmur e doença de Legg-Calve-Perthes em crianças tratadas com somatropina. A epifisiólise proximal do fêmur ocorre mais frequentemente em casos de distúrbios endócrinos, enquanto a doença de Legg-Calve-Perthes é mais frequente em casos de baixa estatura. Todavia, não se sabe se estas condições são mais frequentes ou não após o tratamento com a somatropina. O seu diagnóstico deve ser considerado em uma criança com queixa de dor ou desconforto no quadril ou joelho.

Outras reações adversas a medicamentos

Outras reações adversas a medicamentos podem ser considerados efeitos de classe somatropina, como possível hiperglicemia causada pela diminuição da sensibilidade à insulina, diminuição do nível de tiroxina livre e hipertensão intra-craniana benigna.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Informe também a empresa através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).

**10. SUPERDOSE**

A superdosagem aguda pode dar origem, inicialmente, à hipoglicemia e subsequentemente à hiperglicemia. A superdosagem crônica pode dar origem a sinais e sintomas de gigantismo ou acromegalia.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

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

**III) DIZERES LEGAIS**

M.S.: 1.0047.0494

Farm. Resp.: Cláudia Larissa S. Montanher

CRF - PR nº 17.379

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/06/2018.**

Fabricado por:  
**Sandoz GmbH**  
Langkampfen - Áustria

Registrado e Importado por:  
**Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.**  
Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87  
Cambé-PR  
CNPJ: 61.286.647/0001-16  
Indústria Brasileira

**Logo SAC 0800 4009192**



### Histórico de Alteração da Bula Omnitrope - PROFISSIONAL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/07/2014	05185911/42	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2014	05185911/42	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2014	Adequação da bula do medicamento Omnitrope ao formato determinado pela Resolução-RDC nº 47/2009 e alterou o item III - dizeres legais do medicamento (Responsável Técnico)	VPS01	Solução injetável - 5 mg/mL e 10 mg/mL
19/08/2014	06833461/42	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2014	06833461/42	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/08/2014	Alterou a descrição da embalagem primária de “cartucho” para “carpule”, conforme vocabulário controlado e atualizou o responsável técnico.	VPS02	Solução injetável - 5 mg/mL e 10 mg/mL
11/05/2015	04137081/56	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2015	04137081/56	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/05/2015	Inclusão da indicação terapêutica (Baixa estatura idiopática) publicada em 02/03/2015	VPS03	Solução injetável - 5 mg/mL e 10 mg/mL
04/08/2015	06896251/51	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/08/2015	06896251/51	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/08/2015	Atualização da DCB de “água para injeção” para: “água para injetáveis” e alinhamento do item de reações adversas da bula do paciente com a bula do profissional da saúde”.	VPS03	Solução injetável - 5 mg/mL e 10 mg/mL
26/11/2015	10308381/55	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2015	10308381/55	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/11/2015	alteração se faz necessária devido ao lançamento da apresentação do medicamento Omnitrope® 15 mg .	VPS1	Solução injetável - 15 mg/mL

30/11/2017	22500601/70	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2017	22500601/70	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2017	Devido a redução do prazo de validade da concentração 15mg/1,5mL para 18meses de acordo com DOU de 21/08/2017 RE nº 2.200 de 17/08/17.	VPS02	Solução injetável - 15 mg/mL
18/06/2018	-	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2018	-	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2018	-Advertências e precauções -Interação medicamentosa	VPS04 VPS03	Solução injetável - 5 mg/mL e 10 mg/mL Solução injetável - 15 mg/mL