

Biomatrop

Biosintética Farmacêutica Ltda.
Pó liófilo injetável
4 UI

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BIOMATROP

somatropina humana recombinante

APRESENTAÇÕES

Pó liófilo injetável 4 UI: embalagens com 1 frasco-ampola + 1 diluente.

USO INTRAMUSCULAR OU SUBCUTÂNEO
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de BIOMATROP contém:

somatropina humana recombinante.....4 UI

Excipientes: glicina, fosfato de sódio dibásico e fosfato de sódio monobásico.

Diluente: água para injetáveis.....1 ml

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BIOMATROP é destinado ao tratamento do nanismo em pacientes com epífise aberta; no tratamento do retardo do crescimento devido à secreção diminuída ou ausência do hormônio de crescimento endógeno (somatropina), por doenças como a Síndrome de Turner ou insuficiência renal crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo de somatropina no tratamento de crianças com insuficiência hipofisária

Objetivos: avaliar a eficácia e segurança de uma dose de somatropina de 1 UI/kg de peso/semana determinando seu efeito sobre o crescimento, mineralização óssea, músculo cardíaco e na qualidade de vida de crianças com insuficiência hipofisária clássica.

Pacientes e métodos: foram incluídos pacientes com insuficiência hipofisária idiopática ou orgânica, pré-púberes de ambos os sexos (idade óssea menor que 10 anos para sexo masculino e 9 anos para sexo feminino). A velocidade de crescimento era igual ou menor que 4 cm/ano e a idade óssea apresentava atraso de mais de 2 anos em relação à idade cronológica. A altura devia ser menor que -2,5 SD do percentil 50 para o sexo e idade e a resposta ao hormônio de crescimento não deveria superar uma concentração sérica de 10 ng/ml em pelo menos duas provas de provocação de secreção. Os pacientes foram tratados com somatropina com uma dose de 1 UI (0,33 mg)/kg de peso/semana por via subcutânea, 6 a 7 vezes por semana por 2 anos. Os controles clínicos e antropométricos foram avaliados a cada 3 meses.

Resultados: foram selecionadas 12 crianças do sexo masculino. A idade média no diagnóstico era de $8,53 \pm 4,2$ anos (variação de 4,2 a 16,5 anos), a idade óssea de $4,4 \pm 2,4$ anos e a altura medida era de $-4,19 \pm 1,43$ SD em relação à média esperada.

Onze pacientes completaram o estudo. Todos os pacientes apresentaram crescimento e o SDS da estatura passou de $-4,19 \pm 1,4$ no início do tratamento para $-2,2 \pm 1,6$ no final do tratamento. A velocidade de crescimento médio aumentou $12,6 \pm 1,9$ cm/ano e se manteve no segundo ano em $8,05 \pm 1,5$ cm/ano. A idade óssea aumentou no primeiro ano 1,3 anos/ano e 1,8 anos/ano durante o segundo ano, sem alcançar o valor da idade cronológica.

Não foram verificadas alterações hormonais nos níveis de TSH, LH, FSH, prolactina, T4 livre e cortisol sérico.

As concentrações séricas dos fatores de crescimento, dos hormônios de crescimento e das proteínas transportadoras (IGF-I, IGFBP3 e ALS) aumentaram de maneira muito significativa durante a primeira semana de tratamento com a terapia hormonal e mais lentamente após a primeira semana de tratamento, sendo que após 18 meses, 9 de 11 pacientes apresentavam IGF-1 dentro de limites normais.

As concentrações séricas dos anticorpos contra o hormônio do crescimento (detectados em dois pacientes) foram muito baixas e abaixo do limite considerado como significativo para ter relevância biológica, não se associando a nenhum efeito adverso.

Em relação a tolerabilidade, em um paciente foi diagnosticado um quadro convulsivo, porém com história prévia de epilepsia. Em outro paciente foram relatadas artralguas nos primeiros dias da medicação sem sinais inflamatórios, sem alterações nos exames laboratoriais e com melhora espontânea. Dois pacientes apresentaram intolerância transitória à glicose com melhora espontânea.

HEINRICH, J. HHTNR (somatropina) em el tratamiento de - niños con retardo de crecimiento por insuficiencia hipofisaria. Data on file.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O BIOMATROP é um medicamento estéril e altamente purificado, obtido através de engenharia genética. É uma proteína composta por 191 aminoácidos, com peso molecular de 22.124 daltons, totalmente idêntica ao hGH secretado pela hipófise humana.

O BIOMATROP é produzido por uma tecnologia de DNA recombinante, utilizando-se de uma cepa de *Escherichia coli*, que secreta o hormônio como proteína para o espaço periplásmico (entre a parede celular e a membrana plasmática bacteriana). A cuidadosa ruptura da parede celular, mantendo intacta a membrana interna, permite separar o hormônio de crescimento humano da maior parte das proteínas bacterianas, chegando-se assim a um hormônio de crescimento humano de alta pureza.

Crescimento linear: BIOMATROP estimula o crescimento esquelético em pacientes pediátricos com deficiência do hormônio do crescimento. O crescimento mensurável após a administração de BIOMATROP é resultado da ação sobre as placas epifisárias dos ossos longos. Concentrações de IGF-I, que estimulam (ou não) o crescimento esquelético, são geralmente baixas no plasma de pacientes pediátricos com deficiência de hormônio do crescimento, mas tendem aumentar durante o tratamento com BIOMATROP. O aumento da concentração sérica de fosfatase alcalina também foi observado.

Crescimento celular: o tratamento com hormônio de crescimento resulta num aumento de número e tamanho das células musculares esqueléticas.

Metabolismo protéico: o crescimento linear é facilitado em parte pelo aumento da síntese protéica celular. Com a terapia com BIOMATROP ocorre retenção de nitrogênio, que pode ser demonstrada pela diminuição na excreção de nitrogênio urinário e no nitrogênio sérico (uréia).

Metabolismo de carboidratos: possui um efeito diabetogênico atribuído à resistência periférica à insulina com sua consequente hiperprodução. As crianças com hipopituitarismo apresentam algumas vezes episódios de hipoglicemia no jejum, que tendem a melhorar com o tratamento com o hormônio de crescimento. Por outro lado,

o emprego de doses elevadas de hormônio de crescimento pode alterar a tolerância à glicose.

Metabolismo lipídico: a administração inicial de BIOMATROP em pacientes com deficiência na produção de hormônio de crescimento resulta numa mobilização de gorduras, com redução dos depósitos de gordura e com aumento de ácidos graxos circulantes.

Metabolismo de minerais: o hormônio de crescimento favorece a retenção de sódio, potássio e fósforo. O cálcio sérico não é significativamente alterado pelo tratamento com hormônio de crescimento. As concentrações séricas de fosfato inorgânico são aumentadas em pacientes após terapia com hormônio de crescimento.

Metabolismo do tecido conectivo: o hormônio de crescimento estimula a síntese de sulfato de condroitina e colágeno, assim como a excreção urinária de hidroxiprolina.

Propriedades farmacocinéticas

A solução tem pH aproximado de 6,7. A somatropina é bem absorvida após administração intramuscular ou subcutânea. Quando administrada por via subcutânea, sua absorção é de 80%. Sofre biotransformação hepática intensa (cerca de 90%). A concentração plasmática máxima é atingida 5 horas após sua administração. Sua meia-vida é de cerca de 3 a 5 horas. É metabolizada pelos rins e fígado e excretada pela bile. Quantidades detectáveis do fármaco permanecem após 72 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BIOMATROP é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade a um ou mais componentes da fórmula, incluindo alergia prévia à bactéria *Escherichia coli*.

Em caso de retardo de crescimento, BIOMATROP não deve ser utilizado em pacientes com epífises ósseas já consolidadas.

BIOMATROP não deve ser utilizado em pacientes que tenham doenças que afetam a retina como a retinopatia diabética ativa proliferativa ou não-proliferativa, bem como não deve ser utilizado em pacientes com qualquer evidência de tumor.

Caso ocorra a descoberta ou já exista acompanhamento para um tumor em atividade, em qualquer parte do organismo, o medicamento deve ser descontinuado.

BIOMATROP não deve ser utilizado em pacientes com Síndrome de Prader-Willi severamente obesos, com histórico de apnéia do sono ou obstrução de vias aéreas superiores ou que tenham disfunção respiratória severa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências e precauções

O tratamento com BIOMATROP deve ser feito somente por médicos experientes no diagnóstico e controle do paciente com deficiência do hormônio do crescimento (disfunção de crescimento).

O diagnóstico da Síndrome de Turner deve ser devidamente comprovado com uma cariotipagem.

É aconselhável que o tratamento hormonal seja integrado por um adequado aporte calórico e de aminoácidos.

Em caso de administração subcutânea, é aconselhável variar o local de aplicação a fim de evitar a possível ocorrência de lipodistrofia local.

No caso de tratamento de pacientes com neoplasias intra e extracranianas em remissão, recomenda-se um controle atento e constante por parte do médico.

Pacientes com déficit de crescimento secundário a lesões neoplásicas intracranianas deverão ser controlados mais frequentemente para evitar eventuais progressões ou a recidiva da malignidade.

Recomenda-se manter controle constante de pacientes portadores de psoríase.

A terapia com BIOMATROP pode estar associada, no período inicial, com o desenvolvimento de hipoglicemia e, posteriormente o hormônio de crescimento pode induzir um estado de resistência à insulina com o desenvolvimento de hiperglicemia; por este motivo, os pacientes devem ser constantemente monitorados quanto à glicemia, para avaliação de eventuais sinais de intolerância à glicose. Exames regulares de urina para pesquisa de glicosúria deverão ser executados em todos os pacientes.

Pacientes com diabetes mellitus podem necessitar de ajuste na sua terapia antidiabética.

A terapia com glicocorticóides pode inibir o crescimento induzido pelo hormônio de crescimento. Pacientes com déficit concomitante de ACTH deverão ser mantidos sob tratamento substitutivo com glicocorticóides em doses adequadas para evitar o efeito inibidor do crescimento.

Alguns pacientes podem desenvolver hipotireoidismo durante o tratamento com o hormônio de crescimento. Portanto, deve ser realizada avaliação periódica da função tireoidiana e tratamento de reposição, se necessário, a fim de evitar a redução da eficiência do hormônio de crescimento.

O tratamento deve continuar enquanto o paciente responder, até que o paciente adquira a estatura de adulto maduro ou até que as epífises ósseas se fechem.

Observação: não há ainda resultados disponíveis sobre a eficácia da utilização a longo prazo do hormônio de crescimento na Síndrome de Turner e o tratamento deve ser realizado sob o estrito controle médico.

A produção de anticorpos contra o hormônio de crescimento foi observada numa pequena proporção de pacientes (2%). Em geral, estes anticorpos possuem uma baixa capacidade de ligação e seu aparecimento não possui significado clínico. De qualquer forma, se o crescimento não for observado com o uso de BIOMATROP, sugere-se a investigação destes anticorpos no paciente.

Este medicamento pode causar doping.

Cuidados e advertências para populações especiais

Os pacientes idosos são mais sensíveis à ação do hormônio de crescimento e, portanto, são mais propensos a desenvolver reações adversas. A administração de BIOMATROP a esses pacientes deve ser cautelosa e sempre se iniciar com a menor dose possível.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade

Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com BIOMATROP. Nenhum potencial carcinogênico foi observado numa bateria de testes incluindo o teste de Ames, indução de mutação genética em células mamárias (L5178Y) *in vitro* e em células intactas da medula óssea de ratos.

Não existem ainda estudos que comprovem se a capacidade reprodutora é alterada com a administração de BIOMATROP.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Hormônios esteróides anabolizantes, androgênios, estrogênios e/ou hormônios tireoidianos podem acelerar o fechamento de epífises ósseas.

O uso concomitante com hormônios adrenocorticóides, glicocorticóides, ACTH e corticosteróides, principalmente na utilização crônica, diminui a eficácia da terapia do hormônio de crescimento.

O hormônio de crescimento pode desencadear resistência à insulina em diabéticos; portanto, recomenda-se uma monitorização constante da glicemia.

Em caso de déficit concomitante de ACTH, o tratamento eventual com glicocorticóides deve ser ajustado para evitar o efeito inibidor do crescimento.

A seguir estão listadas as principais interações de BIOMATROP, de acordo com sua gravidade:

Interação medicamento-medicamento

- **Gravidade:** moderada

Efeito da interação: alteração do controle glicêmico.

Mecanismo: diminuição da sensibilidade à insulina.

Medicamentos: clorpropamida, glimepirida, glipizida, glibenclamida, insulina, nateglinida, repaglinida, tolbutamida.

Efeito da interação: diminuição da eficácia.

Mecanismo: inibição da 11-betahidroxiesteróide desidrogenase.

Medicamentos: acetato de cortisol, prednisona.

Interação medicamento-exame laboratorial

A literatura cita as seguintes interações medicamento-exame laboratorial, apesar de não possuírem significância clínica relevante: hipertrigliceridemia, aumento da fosfatase alcalina, aumento de CPK, aumento de LDH, glicosúria, hipocalemia, acidose, hipoalbuminemia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cada frasco-ampola de BIOMATROP contém pó liofilizado branco ou quase branco, que, após a reconstituição, se torna uma solução para aplicação injetável.

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Não congelar. Em caso de congelamento, desprezar o produto.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Após preparo, manter sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C) por 7 dias. Não congelar.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Antes do uso, reconstituir o pó liofilizado com 1 ml de água para injetáveis. Fazer movimentos giratórios suaves até sua completa dissolução. Não agitar a solução durante a preparação.

BIOMATROP deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular ou subcutânea.

Antes e após a administração, deve-se limpar o tampão com algodão embebido em álcool isopropílico para prevenir contaminação por extrações repetidas.

Em caso de administração subcutânea, é aconselhável variar o local de aplicação a fim de evitar a possível ocorrência de lipodistrofia local.

A administração do medicamento por via diferente da recomendada pode acarretar a não eficácia da medicação ou a ocorrência de efeitos adversos.

Posologia

A dose deve ser determinada individualmente e somente deverá ser estabelecida pelo médico. De um modo geral, recomenda-se a dose de 0,50-0,70 UI/kg/semana ou, aproximadamente, 12 UI/m²/semana, divididas em 6-7 injeções subcutâneas ou 2-3 injeções intramusculares.

Na Síndrome de Turner, recomendam-se doses de 1,0 UI/kg de peso corporal/semana ou 30 UI/m²/semana, administradas por via subcutânea. Alternativamente, a dosagem semanal pode ser dividida em doses diárias iguais.

Idosos

Os pacientes idosos são mais sensíveis à ação do hormônio de crescimento e, portanto, são mais propensos a desenvolver reações adversas. A administração de BIOMATROP a esses pacientes deve ser cautelosa e sempre se iniciar com a menor dose possível.

Insuficiência renal

A eliminação da somatropina pode estar reduzida em pacientes com insuficiência renal crônica. Em pacientes sob hemodiálise, a administração de BIOMATROP deve ser realizada à noite, antes de deitar ou pelo menos 3 a 4 horas após a hemodiálise para prevenir a ocorrência de hematomas. Pacientes em diálise peritoneal crônica cíclica devem receber a dose de BIOMATROP pela manhã, após completar a diálise. Pacientes em diálise peritoneal contínua ambulatorial devem receber a dose de BIOMATROP à noite, por ocasião do horário da troca noturna.

Insuficiência hepática

A eliminação da somatropina pode estar diminuída em pacientes hepatopatas crônicos.

Mulheres sob terapia de reposição estrogênica oral

Mulheres sob terapia de reposição estrogênica oral podem necessitar de doses maiores.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte convenção foi utilizada para classificar as frequências de reações adversas: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $<1/10$); raros ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido.

A seguir estão listadas as principais reações adversas de acordo com a frequência de ocorrência:

Reação muito comum Cardiovasculares: edema periférico, edema facial.

Dermatológicas: eczema, reações cutâneas no local de aplicação da injeção (edema leve e transitório, dor e inflamação, nódulos, pigmentação local).

Endócrinas: aumento do nível de hemoglobina glicada em crianças, hipotireoidismo.

Gastrintestinais: dor abdominal, náuseas, vômitos.

Hematológicas: eosinofilia, hematomas.

Músculo-esqueléticas: artralgias, mialgias.

Neurológicas: parestesias.

Otológicas: distúrbios da audição, otite externa.

Respiratórias: rinite.

Infeciosas: infecções virais, sintomas semelhantes aos da gripe.

Reação comum Cardiovasculares: hipertensão.

Dermatológicas: aumento da sudorese.

Endócrinas: diagnóstico de diabetes em pacientes sem diagnóstico prévio da doença , hipertrigliceridemia , intolerância à glicose .

Gastrintestinais: gastroenterite.

Imunológicas: desenvolvimento de anticorpos anti-proteína da somatropina.

Músculo-esqueléticas: escoliose adquirida, algia músculo-esquelética, algia de membros inferiores.

Neurológicas: tonturas, fadiga, cefaléia, insônia.

Psiquiátricas: depressão.

Respiratórias: bronquite, infecção das vias aéreas superiores.

Reação rara

Endócrinas: ginecomastia.

Gastrintestinais: pancreatite.

Músculo-esqueléticas: síndrome do túnel do carpo.

Oftalmológicas: progressão de retinopatia diabética.

Reação muito rara Dermatológicas: prurido, rash cutâneo, aumento do crescimento de nevos pré-existentes, psoríase.

Endócrinas: hipoglicemia.

Hematológicas: leucemia.

Imunológicas: imunodeficiência induzida por medicação.

Músculo-esqueléticas: acromegalia, luxação epifisária associada a dor e claudicação.

Neurológicas: aumento da pressão intracraniana, convulsões.

Psiquiátricas: comportamento anti-social.

Renais: glicosúria, proteinúria.

Outras: doença de Creutzfeldt-Jakob. Foi relatada morte súbita em pacientes com síndrome de Prader-Willi.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequência conhecidas:

Cardiovasculares: taquicardia.

Neurológicas: foi relatado o desenvolvimento de neoplasias secundárias e a expansão de tumor intracraniano em pacientes sob tratamento com somatropina.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Uma superdose aguda pode acarretar em uma hipoglicemia inicial e, subsequentemente, à uma hiperglicemia. Uma superdose durante longos períodos pode resultar em sinais e sintomas de acromegalia consistente, com os efeitos conhecidos do excesso de hormônio de crescimento humano.

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

11. DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0364

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

Importado e embalado por:
Biosintética Farmacêutica Ltda.
Av. das Nações Unidas, 22.428
São Paulo - SP
CNPJ 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Bio Sidus S. A.
Buenos Aires - Argentina

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/04/2015.

 **CAC**
Central de
atendimento
a clientes
0800 701 6900 
cac@ache.com.br
8:00 h às 18:00 h (seg. a sex.)



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0513449148	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	TODOS – versão RDC 47/09	VP/VPS	4 UI pó Liófilo injetável
06/04/2015	-	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	4 UI pó Liófilo injetável