

EUTROPIN®(somatropina)

Nome da empresa: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda

Forma Farmacêutica: Pó liófilo injetável + diluente

Concentrações: 4 UI e 15 UI

EUTROPIN®
somatropina**I. Identificação do Medicamento****FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

EUTROPIN® (somatropina) é apresentado em:

Caixa contendo um ou cinco frascos-ampola com 4 UI de somatropina na forma de pó liófilo injetável, acompanhados de frascos-ampola com 1 mL de diluente.

Caixa contendo um frasco-ampola com 15 UI de somatropina na forma de pó liófilo injetável, acompanhado de frasco-ampola com 1,5 mL de diluente.

USO INJETÁVEL POR VIA SUBCUTÂNEA / INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO**COMPOSIÇÃO:****EUTROPIN® 4UI****Cada frasco-ampola contém:**

somatropina (hormônio do crescimento humano DNA-recombinante).....4 UI*

*equivalentes a 1,33 mg de somatropina.

Excipientes: glicina, manitol, fosfato de sódio dibásico.

Acompanha frasco ampola com 1 mL de diluente, contendo:

água para injeção..... 1 mL

EUTROPIN® 15UI**Cada frasco-ampola contém:**

somatropina (hormônio do crescimento humano DNA-recombinante)15 UI*

*equivalentes a 5 mg de somatropina.

Excipientes: glicina, manitol, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico

Acompanha frasco-ampola com 1,5 mL de diluente, contendo:

m-cresol..... 4,5 mg

água para injeção..... qsp

II. INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

EUTROPIN® (somatropina) está indicado para crianças com nanismo devido à deficiência do hormônio de crescimento e na Síndrome de Turner.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

EUTROPIN® (hormônio de crescimento humano recombinante – *rhGH* – ou somatropina, LG Life Sciences, Coreia), produzido por tecnologia DNA-recombinante, utilizando *Saccharomyces cerevisiae* modificado por engenharia genética, foi estudado quanto à eficácia e segurança clínica, ficando demonstrados os seus benefícios nas condições em que está indicado.

Crianças

O efeito por longo tempo sobre o crescimento foi avaliado durante o tratamento com **EUTROPIN®** em crianças com deficiência de hormônio do crescimento e primeiro contato com hormônio de crescimento (*GH*). Os resultados indicaram que o tratamento com Eutropin por até 7 anos, em crianças com deficiência de *GH* é efetivo na melhora das taxas de crescimento sem efeitos colaterais indesejáveis (1).

A eficácia e segurança clínica de **EUTROPIN®** foram avaliadas no tratamento de pacientes com *Síndrome de Turner*. O tratamento com **EUTROPIN®** por 12 meses significativamente aumentou a velocidade de crescimento nesses pacientes, especialmente em crianças na faixa etária de 4 a 8 anos. Nenhum evento adverso específico foi observado durante o tratamento (2).

O efeito da terapia com **EUTROPIN®** foi avaliado por um ano, numa dose de 1 UI (0,3 mg)/kg/semana, sobre a velocidade de crescimento de portadores de *Síndrome de Turner*. Ao final do período de estudo, houve um incremento médio significativo na velocidade de crescimento estatural, de 6,7 cm/ano, contrastando com 3,8 cm/ano antes do tratamento, mostrando que as pacientes se beneficiaram do tratamento com o *rhGH* (3).

A eficácia do uso de **EUTROPIN®**, 0,7 UI (0,23 mg)/kg/semana, foi avaliada em crianças com deficiência de GH, tendo-se verificado também um aumento significativo da velocidade de crescimento estatural. O estudo mostrou também que crianças com deficiência de GH se beneficiaram do tratamento com *rhGH* mesmo quando iniciado tardiamente, havendo um potencial para incremento da altura final (4).

Um estudo aberto, não randomizado, realizado durante um ano em crianças, visando avaliar a eficácia e a segurança do **EUTROPIN®** em estimular o efeito de crescimento crianças com *Síndrome de Turner*, foi verificado que ele foi capaz de estimular o crescimento ósseo de maneira significativa (3.4 ± 1.5 cm/ano no *baseline* para 8.0 ± 2.6 cm/ano no Mês 6, e para 7.1 ± 1.9 cm/ano no Mês 12). **EUTROPIN®** foi considerado seguro e bem tolerado, sem nenhum evento adverso significativo reportado (5).

Referências Bibliográficas:

1. Lee BC; Long-term Growth Response to Growth Hormone Therapy in Children with Growth Hormone Deficiency [**Korean Journal of Pediatrics** 1997; 40(5): 672-678]
2. Kim DH, Lee BC, Yang SW e Chung WY [**Korean Journal Of Pediatric Endocrinology** 1998; 3(2): 172-181]
3. Khadilkar VV, Khadilkar AV, Nandy M, Maskati GB; Growth Hormone in Turner Syndrome [**Indian Pediatrics** 2006; 43 (March 17):236-240]
4. Khadilkar VV, Khadilkar AV, Nandy M, Maskati GB; Multicentric Study of Efficacy and Safety of Growth Hormone use in Growth Hormone Deficient Children in India [**Indian J Pediatrics** 2007; 74(1):51-54]
5. LGLS; Open, multi-center, non-randomized, uncontrolled phase III study to evaluate efficacy and safety of Eutropin (recombinant human growth hormone) in patients with Turner syndrome

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

EUTROPIN®, pó liofilizado branco, estéril, para injeção subcutânea/intramuscular, contém somatropina, um hormônio polipeptídico de origem DNA recombinante. Sua molécula tem resíduos de 191 aminoácidos e possui peso molecular entre 21000 e 23000 daltons. Há décadas ele já existe como terapêutica de reposição, mas a sua quantidade era muito pequena, uma vez que era extraído de hipófises de cadáveres. A tecnologia do DNA recombinante tornou possível a produção de um *rhGH* semelhante ao GH natural.

Farmacodinâmica

A somatropina promove crescimento ósseo, muscular e de outros tecidos, estimula o anabolismo proteico, promovendo síntese celular das proteínas e dos ácidos nucleicos, e afeta o metabolismo adiposo e mineral. Seu efeito mais notável é a estimulação do crescimento longitudinal dos ossos. Atua também aumentando a densidade mineral óssea após a interrupção do crescimento longitudinal e o fechamento das epífises. Estes efeitos envolvem a diferenciação dos pré-condrócitos em condrócitos e a estimulação da proliferação dos osteoclastos em osteoblastos. Seus efeitos anabólicos e de promoção do crescimento são mediados, indiretamente, pela indução do fator de crescimento insulino-símile (IGF-1). O IGF-1 produzido localmente em muitos tecidos é crítico para o crescimento.

Após o início do tratamento com a somatropina, ocorre uma retenção de nitrogênio, como demonstrado pela redução de sua excreção urinária e dos baixos níveis séricos e urinários da ureia.

No que respeita ao metabolismo dos carboidratos, observa-se que as crianças com hipopituitarismo apresentam, algumas vezes, episódios de hipoglicemia em jejum, que tendem a melhorar com o tratamento com o hormônio do crescimento.

Em relação ao metabolismo lipídico, o hormônio do crescimento determina mobilização dos lipídeos, com redução das gorduras de depósitos e aumento dos ácidos graxos livres no plasma.

Quanto ao metabolismo mineral, o hormônio do crescimento favorece retenção do sódio, potássio e fósforo, enquanto aumenta a excreção dos íons de cálcio.

Farmacocinética

Os estudos realizados em coelhos demonstram a dose-dependente dos valores finais da meia-vida, o tempo de meia-vida de eliminação e o volume aparente de distribuição no estado estacionário, enquanto que os valores médios totais para o corpo, depuração renal não renal não foram dose-dependente após administração em bolus intravenosa (i.v.) de **EUTROPIN®** -LBD009- (0.2 A 5.0 UI/Kg). A porcentagem intacta de LBD009 excretada dentro de 24 horas após a administração da dose pela via intravenosa foi negligenciável, implicando que aproximadamente toda LBD009 foi metabolizada. A biodisponibilidade absoluta da LBD009 depois da administração

subcutânea de 0.5 UI LBD009/Kg em coelhos foi estimada cerca de 80% após a administração por via intravenosa. A concentração plasmática máxima (C_{max}) de LBD009 após administração subcutânea de 0.5 UI/Kg foi cerca de 40 a 50 ng/ml e aparecem três a quatro horas após administração (T_{max}). Verificou-se que LBD009 teve uma alta concentração renal e hepática (relação entre tecido e plasma [T/P] maior do que um) e menos concentrado no estômago, coração, pulmão, baço, intestino, músculo e cérebro.

**Parâmetros Farmacocinéticos de LBD009 após administração em bolus intravenoso de
0.2, 0.5, 2.0, ou 5.0 UI/Kg em coelhos**

	Meios (SD)			
	0.2 UI/Kg	0.5 UI/Kg	2.0 UI/Kg	5.0 UI/Kg
$T_{1/2}$ (min)	9.3 (2.06)	16.8 (4.75) ^b	22.2 (6.74) ^b	25.8 (6.78) ^b
MRT _(min)	11.6 (1.74)	21.7 (2.92) ^a	26.7 (7.32) ^a	37.9 (7.44) ^b
V_{ss} (mL/Kg)	166 (31.8)	218 (27.4) ^b	342 (73.0) ^b	556 (46.0) ^b
Cl_t (mL/min x Kg)	14.2 (5.61)	10.2 (0.79)	14.3 (0.79)	14.7 (3.13)
Cl_R (mL/min x Kg)	0.042 (0.0386)	0.009 (0.0483)	0.007 (0.1430)	0.016 (0.0455)
Cl_{NR} (mL/min x Kg)	13.9 (6.62)	10.1 (0.71)	14.2 (0.78)	14.2 (2.10)

^a $p < 0.01$; ^b $p < 0.001$ quando comparado com o valor de 0.2 UI/Kg

Abreviações: $T_{1/2}$ = meia-vida final; MRT = tempo de meia-vida; V_{ss} = volume de distribuição aparente no estado estacionário;

Cl_t = clearance total do organismo; Cl_R = clearance renal; Cl_{NR} = clearance não-renal; mL = mililitro; min = minuto; Kg = kilograma; UI = unidade internacional; SD = desvio padrão

Nota: 1 UI de rhGH corresponde a 0,33 mg de proteína.

4. CONTRAINDICAÇÕES

EUTROPIN® não deve ser usado em indivíduos nas seguintes condições:

- Portadores de *Diabetes mellitus*
- Portadores de tumores malignos
- Pacientes com epífises consolidadas
- Baixa estatura devido a tumor cerebral que induza a hipopituitarismo e hiposecreção de hormônio de crescimento.

Gravidez: Risco categoria B/C

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

EUTROPIN® deve ser cuidadosamente administrado nos seguintes casos:

- Lesões intracranianas têm que ser inativas e a terapia antitumor completa para se terapia hormonal.
Pacientes com deficiência de hormônio de crescimento secundária, por lesão intracraniana, devem ser examinados, frequentemente, em função de progressão ou reaparecimento do processo da doença. Deve-se suspender o tratamento se houver qualquer evidência de crescimento de tumor.
- Quando a deficiência do hormônio for secundária à doença maligna intracraniana, deve-se examinar periodicamente a possibilidade de sua recidiva.
- Visto que o não tratamento do hipertireoidismo pode interferir no efeito do EUTROPIN, os pacientes devem realizar periodicamente testes da funcionalidade da tireoide e tratá-la com o hormônio da tireoide, quando indicado. Eventualmente pode ocorrer hipotireoidismo durante o tratamento com hormônio de crescimento o que torna necessário, da mesma forma, a realização de testes de função tireoidiana, quando houver sintomas que levem a essa suspeita.
- Devido ao estado de resistência à insulina criado, que pode ser induzido pelo hormônio de crescimento humano, testes regulares de urina para evidenciar intolerância da glicose/ ou glicosúria devem ser realizados em todos os pacientes.
- A terapia de glicocorticoide concomitante pode inibir o efeito do crescimento promovido pelo medicamento.
Pacientes com deficiência de ACTH coexistente devem administrar, cuidadosamente, repetidas doses de glicocorticoides de forma a evitar o efeito inibidor do crescimento.
- O EUTROPIN deve ser administrado com cautela em pacientes com não-dependência de insulina de diabetes mellitus, por causa da ação diabetogênica do hormônio do crescimento, que inclui a indução de hipoglicemia e cetose.

- Em função de eventual formação de anticorpos para o hormônio de crescimento humano, que pode ocorrer no caso de um tratamento longo, antibióticos de hormônio de crescimento devem ser prescritos periodicamente.
- O medicamento deve ser administrado com cautela em pacientes com doença cardíaca ou renal. Um edema brando e passageiro pode ser desenvolvido.

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

Gravidez

O uso seguro em humanos durante o período de gravidez tem sido comprovado.

Portanto, **EUTROPIN®** não deve ser utilizado em mulheres grávidas.

Uso em idosos e outros grupos de risco

No momento não se tem experiência com o uso do hormônio de crescimento em idosos, porém estes podem ser mais sensíveis à ação do medicamento e podem estar mais propensos ao desenvolvimento de reações adversas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pelo fato do hormônio de crescimento poder induzir a um estado de resistência à insulina, os pacientes devem ser observados para evidência de diabetes ou intolerância à glicose. Em adição, pacientes com diabetes pré-existente ou intolerância à glicose devem ser monitorados durante a terapia com somatropina.

Tratamento excessivo com glicocorticóides pode inibir o efeito esperado da somatropina. Se a terapia de reposição com glicocorticóide é necessária, a dose e aderência ao tratamento (compliance) devem ser monitorados cuidadosamente para evitar tanto a insuficiência adrenal como a inibição dos efeitos promotores de crescimento.

Interação com medicamentos e alimentos

O uso de glicocorticoide pode ter ação negativa sobre o medicamento, inibindo o seu efeito sobre o crescimento.

Deve-se evitar a utilização de **ÁLCOOL** concomitante nos pacientes com síndrome do intestino curto.

Interação com exames laboratoriais: pode ocorrer aumento nos níveis de TGO, TGP e FA.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

EUTROPIN® em frasco-ampola, bem como o diluente para injeção, são estáveis quando armazenados entre 2°C~8°C no recipiente hermético. Evitar o congelamento do diluente para injeção.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS DO PRODUTO:

Antes da reconstituição: Pó branco liofilizado para solução injetável, que pode estar aderido em forma compacta às paredes do frasco-ampola.

Os solventes que acompanham o produto em frascos-ampola separados são incolores e límpidos.

Após reconstituição: Solução límpida, incolor, isenta de partículas visíveis a olho nu.

Após preparo da solução de Eutropin® 15 UI, manter sob refrigeração (entre 2 a 8°C) por até 4 semanas, tendo o cuidado de não congelar o produto. Para Eutropin® 4UI, o uso após reconstituição é imediato.

Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem do produto.

Número do lote e data de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com 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

Após a reconstituição do pó, com o diluente específico (utilizar somente o diluente que acompanha o produto), devem-se realizar movimentos giratórios lentos com o frasco-ampola para completar a diluição. Não agita-lo abruptamente. Após a reconstituição, a ampola de **EUTROPIN®** de 4 UI terá 1 mL e a de 15 UI, 1,5 mL.

Não agitar a solução, pois isto pode causar a desnaturação do hormônio de crescimento.

EUTROPIN® poderá ser utilizado por via subcutânea ou intramuscular de acordo com a orientação médica.

A dose e o esquema de administração devem ser individualizados para cada paciente e somente estabelecidos pelo médico.

Em geral, os pacientes pediátricos com deficiência de secreção do hormônio de crescimento, a dosagem recomendada é de 0,5~0,6 UI/kg de peso corporal por semana ou 12 UI/m² de superfície corpórea por semana. A dose semanal deve ser dividida em 3~6 injeções subcutâneas.

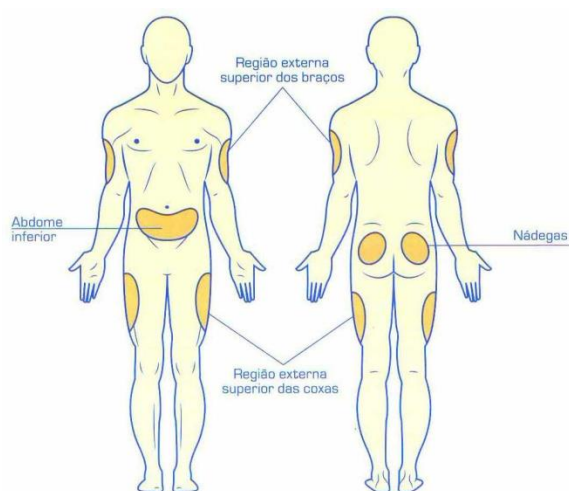
Na Síndrome de Turner pode ser utilizada a dose de 1 UI/kg/semana. A dosagem semanal é dividida em 5 a 7 injeções.

A dose semanal de **EUTROPIN®** deve ser dividida em 3 ou mais injeções semanais, por via subcutânea, devendo-se variar o local de aplicação para evitar a ocorrência de lipoatrofia.

O local da injeção subcutânea deve variar da região braquial à femoral e abdominal, não devendo se repetir o mesmo local em intervalos curtos.

Caso haja preferência pela via intramuscular, a dose indicada é de 0,14 a 0,2 UI/kg, três vezes por semana.

Modo de Usar



(1) Locais recomendados para injeção SC



(2) Modo de aplicar

(1) Locais recomendados para injeção subcutânea.

(2) Modo de aplicar: Faça a prega cutânea, com os dedos indicador e polegar (ver figura acima), pinçando o local escolhido. Em seguida, introduza a agulha perpendicularmente (90°), soltando a prega somente após a injeção.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Caracteristicamente, pacientes com a deficiência do hormônio de crescimento apresentam déficit de volume extracelular. Quando iniciado o tratamento com somatropina, este déficit é rapidamente corrigido. Foram observados efeitos colaterais em aproximadamente 10% das crianças de baixa estatura que participaram dos estudos clínicos. Em estudos clínicos em adultos, os efeitos colaterais foram observados em, aproximadamente, 30 a 40% dos pacientes (principalmente os relacionados à retenção de líquido). Esses eventos surgiram precocemente após o início do tratamento e sua frequência de aparecimento foi diminuindo à medida que o tempo do tratamento aumentava, raramente influenciando as atividades diárias.

Observou-se redução dos níveis de cortisol sérico relacionada à somatropina, mas a repercussão clínica derivada dessa observação ainda não está clara. De toda sorte deve-se otimizar a terapia de reposição de corticosteroides antes do início do tratamento com **EUTROPIN®**.

Devem-se considerar relatos de pacientes que podem desenvolver hipotireoidismo durante o tratamento com **EUTROPIN®**.

Foram relatadas aberrações cromossômicas *in vitro* durante a terapia com hormônio de crescimento, no entanto a importância clínica disso ainda é desconhecida.

Reações comuns (>1/100 e < 1/10: >1% e < 10%):

O efeito comum ($> 1/100$ e $< 1/10$) relatado com o uso de **EUTROPIN®** foi relacionado à retenção de líquido e rigidez de extremidades. Em geral, esses efeitos adversos são de leve a moderada gravidade, aparecendo durante os primeiros meses de tratamento e diminuindo espontaneamente ou com a redução da dose.

A incidência destes efeitos adversos está relacionada à dose administrada, idade do paciente e, possivelmente, inversamente relacionada à idade do paciente no início da deficiência do hormônio de crescimento. Em crianças, é comum as reações cutâneas transitórias no local da injeção. ($> 1/100$ e $< 1/10$).

Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$: $>0,1\%$ e $<1\%$):

Foram relatadas dores no local da aplicação de **EUTROPIN®** de forma incomum.

Reações raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$: $>0,01\%$ e $<0,1\%$)

Foram relatados casos raros de hipertensão intracraniana benigna e *diabetes mellitus* tipo 2.

Durante a terapia com **EUTROPIN®**. Outras reações raras foram: dor de cabeça, prurido generalizado no local da aplicação, artralgia, náusea.

Reações muito raras ($< 1/10.000$: $<0,01\%$)

Foram relatados casos muito raros de edema periférico, desenvolvimento de casos de hipertireoidismo durante o tratamento, mialgia, parestesia, síndrome do túnel do carpo, dores musculares, fraqueza, hiperglicemia, diminuição da ligação de anticorpos, leucemia, dores no abdômen, elevação do TGO, TGP e FA séricas, febre, lipoatrofia, aumento de leucócitos e ácidos graxos livres, aumento no desenvolvimento do câncer de mama, hipertireoidismo durante o tratamento, rachaduras na pele no local da aplicação.

O uso de **EUTROPIN®** pode formar anticorpos contra a 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

Não foram relatados casos de superdosagem ou intoxicação. A superdosagem aguda poderia resultar inicialmente em hipoglicemia e, subsequentemente, em hiperglicemia. A superdosagem pode ser acompanhada de tremores ou abalos musculares, suores frios, aumento da fome, dores de cabeça, tontura, fraqueza, taquicardia e náuseas. A superdosagem por um período longo poderia resultar em sinais e sintomas compatíveis com efeitos conhecidos do excesso de hormônio de crescimento.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

M.S.: 1.3764.0132

Farm. Resp.: Dra. Juliana Aguirre M. Pinto CRF-ES nº 3198

Fabricado por: LG Life Sciences, Ltd.

601, Yongje-dong, Iksan-si, Jeonbuk-do, 570-350, Coreia do Sul

Importado por: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TMS- Serra - ES

CNPJ: 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira

Número de lote, data de fabricação e data de validação: vide embalagem

EUT_BU_PS_00.13



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Itens da Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/06/2014	0482060/14-6	Inclusão Inicial de texto de bula (10463)	N/A	N/A	N/A	Composição	A alteração foi realizada nas versões de paciente e profissionais de saúde	- 4 UI PO LIOF CT 1 FA VD INC + 1 FA VD INC SOL DIL X 1 ML - 4 UI PO LIOF CT 5 FA VD INC + 5 FA VD INC SOL DIL X 1 ML