

Genotropin®

Laboratórios Pfizer Ltda.

Pó liófilo injetável

16 UI e 36 UI



**Genotropin®
somatropina**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Genotropin®

Nome genérico: somatropina

APRESENTAÇÕES

Genotropin®, pó liófilo injetável, em embalagem contendo 1 frasco-ampola de duplo compartimento de 5,3 mg (16 UI) ou 12 mg (36 UI) + 1 mL de diluente.

Genotropin® Caneta Preenchida, pó liófilo injetável, em embalagem com 1 caneta preenchida contendo 1 frasco-ampola de duplo compartimento de 5,3 mg (16 UI) ou 12 mg (36 UI) + 1 mL de diluente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

ESTE MEDICAMENTO DEVE SER ADMINISTRADO SOMENTE COM A CANETA APLICADORA GENOTROPIN PEN® (exceto para as apresentações de Genotropin® Caneta Preenchida).

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de duplo compartimento de Genotropin® contém somatropina recombinante (correspondente à somatotrofina humana) no compartimento I e água para injeção no compartimento II. Três unidades internacionais (3,0 UI) correspondem a 1,0 mg de somatropina. Após reconstituição, cada mL contém 5,3 mg (16 UI) ou 12 mg (36 UI) de somatropina.

Excipientes: glicina, manitol, fosfato de sódio dibásico anidro, fosfato de sódio monobásico anidro, metacresol, água para injeção.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Crianças

Genotropin® (somatropina) é indicado no tratamento do distúrbio de crescimento em crianças devido à secreção insuficiente do hormônio de crescimento ou associado à síndrome de Turner.

Genotropin® é indicado no distúrbio de crescimento (altura atual < -2,5 DP e altura ajustada pelos dados dos pais < -1 DP) em crianças de baixa estatura nascidas PIG (pequenos para a idade gestacional), com peso e/ou estatura ao nascimento abaixo de -2 DP, que não apresentaram *catch-up* (recuperação do crescimento em altura < 0 DP durante o último ano) até os 4 anos de idade ou mais.

Genotropin® é indicado para pacientes que apresentam síndrome de *Prader-Willi*, com o objetivo de melhorar o crescimento e a composição corpórea. O diagnóstico da síndrome de *Prader-Willi* deve ser confirmado através de teste genético apropriado.

Genotropin® é indicado no tratamento de baixa estatura idiopática, que é definida como altura abaixo de 2 SDS da altura média para determinada idade e gênero, 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

Genotropin® também é indicado na terapia de reposição em adultos com deficiência de hormônio de crescimento acentuada. Insuficiência grave de hormônio de crescimento na idade adulta pode ser devido à doença hipofisária hipotalâmica conhecida e com deficiência de no mínimo um hormônio hipofisário que não seja a prolactina. Estes pacientes devem ser submetidos a um teste de estímulo com a finalidade de diagnóstico de deficiência de hormônio de crescimento. Em pacientes com deficiência de hormônio de crescimento isolada desde a infância (sem evidência de doença hipofisária hipotalâmica ou irradiação craniana), são recomendados dois testes de estímulo, exceto para aqueles que apresentam baixa concentração de IGF-I (< 2 DP) que pode ser considerado o primeiro teste. O ponto de corte para o teste de estímulo deve ser rigoroso.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDOS CLÍNICOS

Deficiência do hormônio de crescimento em adultos (GHDa)

Genotropin® pó liófilo injetável foi comparado com placebo em seis ensaios clínicos randomizados envolvendo um total de 172 pacientes adultos com GHD. Estes ensaios incluíram um período de tratamento duplo cego de 6 meses, durante o qual 85 pacientes receberam Genotropin® e 87 pacientes receberam placebo, seguido por um período de tratamento aberto no qual os pacientes participantes receberam Genotropin® por um período de até 24 meses. Genotropin® foi administrado por injeção subcutânea diária numa dose de 0,04 mg/kg/semana no primeiro mês de tratamento e 0,08 mg/kg/semana nos meses seguintes.

Alterações benéficas na composição corporal foram observadas no final do período de tratamento de 6 meses para os pacientes que receberam Genotropin® comparado aos pacientes que receberam placebo. A massa corporal magra, água corporal total e relação massa magra/gorda aumentaram enquanto que a massa corporal gorda total e a circunferência da cintura diminuíram. Estes efeitos na composição corporal foram mantidos quando o tratamento foi continuado além de 6 meses. A densidade mineral óssea diminuiu após 6 meses de tratamento, mas retornou aos valores basais após 12 meses de tratamento.

Deficiência do hormônio de crescimento em crianças (GHDc)

Dois estudos avaliaram a eficácia e segurança de Genotropin® em crianças com deficiência de hormônio de crescimento (GHD). Bierich, em 1987, avaliou 77 crianças, 49 sem tratamento prévio e 28 previamente tratadas com GH hipofisário. A dose de Genotropin® utilizada foi 12 UI/m² (superfície corpórea)/semana (4 mg/m²/semana), por via subcutânea (SC), 6 vezes por semana. Nos pacientes virgens deste tratamento, a velocidade de crescimento aumentou de 3,7 cm/ano para 14,9 cm/ano nos primeiros 3 meses, estabilizando-se em 12 cm/ano. Nos pacientes previamente tratados, a taxa de crescimento de 5,6 cm/ano, aumentou para 10,7 cm/ano nos primeiros 3 meses e 8,5 cm/ano em 9 a 12 meses. Efeitos colaterais indesejáveis não foram observados em nenhum paciente.

Albertsson-Wikland et. al., 1988, avaliaram 51 crianças, 23 sem tratamento prévio (grupo A) e 28 previamente tratadas com GH hipofisário (grupo B). A dose de Genotropin® utilizada foi de 0,1 UI/Kg/dia (0,033 UI/Kg/dia ou 0,23 mg/Kg/semana). Os resultados observados foram: no grupo A, a velocidade de crescimento aumentou de $4,0 \pm 1,1$ cm/ano para $10,7 \pm 2,3$ cm/ano e no grupo B, aumentou de $3,0 \pm 1,6$ cm/ano para $10,9 \pm 1,8$ cm/ano. Estes resultados corresponderam a um ganho significativo de 1 DP na altura para a idade cronológica. Relação inversa foi demonstrada entre o ganho na velocidade de crescimento e idade cronológica, demonstrando, desse modo, que o início precoce da terapia, aumenta o ganho em altura.

PIG – Pequenos para a idade gestacional

Pacientes pediátricos nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) que não apresentaram *catch-up* até 2 anos de idade

A segurança e a eficácia de Genotropin® no tratamento de crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) foram avaliadas em 4 ensaios clínicos randomizados, abertos, controlados. Os pacientes (faixa de idade de 2 a 8 anos) foram observados por 12 meses antes de serem randomizados para Genotropin® (duas doses diferentes em cada estudo, mais frequentemente 0,24 e 0,48 mg/kg/semana) como injeção subcutânea diária ou nenhum tratamento pelos primeiros 24 meses dos estudos. Após 24 meses nos estudos, todos os pacientes receberam Genotropin®.

Pacientes que receberam qualquer dose de Genotropin® apresentaram aumentos significativos no crescimento durante os primeiros 24 meses do estudo comparado com pacientes que não receberam tratamento (veja Tabela 1). Crianças que receberam 0,48 mg/kg/semana demonstraram melhora significativa no escore de desvio padrão da altura (SDS) comparado com crianças tratadas com 0,24 mg/kg/semana. Ambas as doses resultaram em aumento mais lento, porém constante, no crescimento entre os meses 24 e 72 (dados não mostrados).

Tabela 1. Eficácia de Genotropin® em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (média ± DP)

	Genotropin® (0,24 mg/kg/semana) n=76	Genotropin® (0,48 mg/kg/semana) n=93	Controle não tratado n=40
Escore de desvio da altura padrão (SDS)			
SDS basal	-3,2 ± 0,8	-3,4 ± 1,0	-3,1 ± 0,9
SDS aos 24 meses	-2,0 ± 0,8	-1,7 ± 1,0	-2,9 ± 0,9
Variação do SDS basal no mês 24	1,2 ^a ± 0,5	1,7 ^{a,b} ± 0,6	0,1 ± 0,3

^a p = 0,0001 vs. grupo controle não tratado

^b p = 0,0001 vs. grupo tratado com Genotropin® 0,24 mg/kg/semana

Em estudos clínicos com crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG), doses de 0,033 e 0,067 mg/kg de peso corporal por dia têm sido usadas para tratamento até que alcancem a altura final. Em 56 pacientes que foram tratados continuamente e chegaram (próximo) à altura final, a alteração de altura média do início do tratamento foi de +1,90 SDS (0,033 mg/kg de peso corporal por dia) e +2,19 SDS (0,067 mg/kg de peso corporal por dia). Dados da literatura sobre crianças PIG não tratadas e sem *catch-up* inicial espontâneo sugerem um crescimento tardio de 0,5 SDS. Os dados sobre segurança em longo prazo ainda são limitados.

Síndrome de Turner

Dois ensaios clínicos abertos e randomizados avaliaram a eficácia e segurança de Genotropin® em pacientes com síndrome de Turner com baixa estatura. Os pacientes com síndrome de Turner foram tratados apenas com Genotropin® ou com Genotropin® associado a terapia hormonal (etinilestradiol ou oxandrolona). Um total de 38 pacientes foi tratado somente com Genotropin® nos dois estudos. No Estudo 055, 22 pacientes foram tratados por 12 meses e, no Estudo 092, 16 pacientes foram tratados por 12 meses. Os pacientes receberam Genotropin® numa dose entre 0,13 a 0,33 mg/kg/semana.

Desvio padrão (SDS) de velocidade de crescimento e altura são expressos usando os padrões de Tanner (Estudo 055) ou Sempé (Estudo 092) para crianças normais da mesma idade, bem como o padrão Ranke (ambos os estudos) para pacientes com síndrome de Turner da mesma idade não tratados. Como observado na Tabela 1, os valores de SDS da velocidade de crescimento e da altura foram menores no período basal e após o tratamento com Genotropin®, quando os padrões normativos foram utilizados ao invés do padrão da síndrome de Turner.

Ambos os estudos demonstraram aumentos estatisticamente significativos a partir do basal, em todas as variáveis de crescimento linear (ou seja, velocidade de altura média, SDS de velocidade de crescimento e SDS de altura) após



tratamento com Genotropin® (veja Tabela 2). A resposta de crescimento linear foi maior no Estudo 055, no qual os pacientes foram tratados com uma dose maior de Genotropin®.

Tabela 2. Parâmetros de crescimento (média ± DP) após 12 meses de tratamento com Genotropin® em pacientes pediátricos com síndrome de Turner em dois estudos abertos

	Genotropin® 0,33 mg/kg/semana Estudo 055^ n=22	Genotropin® 0,13–0,23 mg/kg/semana Estudo 092# n=16
Velocidade de altura (cm/ano)		
Basal	4,1 ± 1,5	3,9 ± 1,0
Mês 12	7,8 ± 1,6	6,1 ± 0,9
Alteração basal (IC 95%)	3,7 (3,0; 4,3)	2,2 (1,5; 2,9)
SDS de velocidade de crescimento (Padrões de Tanner^/Sempé#)	(n=20)	
Basal		
Mês 12	-2,3 ± 1,4	-1,6 ± 0,6
Alteração basal (IC 95%)	2,2 ± 2,3 4,6 (3,5; 5,6)	0,7 ± 1,3 2,2 (1,4; 3,0)
SDS de velocidade de crescimento (Padrão de Ranke)		
Basal		
Mês 12	-0,1 ± 1,2	-0,4 ± 0,6
Alteração basal (IC 95%)	4,2 ± 1,2 4,3 (3,5; 5,0)	2,3 ± 1,2 2,7 (1,8; 3,5)
SDS de altura (Padrões de Tanner^/Sempé#)		
Basal	-3,1 ± 1,0	-3,2 ± 1,0
Mês 12	-2,7 ± 1,1	-2,9 ± 1,0
Alteração basal (IC 95%)	0,4 (0,3; 0,6)	0,3 (0,1; 0,4)
SDS de altura (Padrão de Ranke)		
Basal	-0,2 ± 0,8	-0,3 ± 0,8
Mês 12	0,6 ± 0,9	0,1 ± 0,8
Alteração basal (IC 95%)	0,8 (0,7; 0,9)	0,5 (0,4; 0,5)

SDS = Escore de desvio padrão

Padrão de Ranke baseado em pacientes com síndrome de Turner não tratados, da mesma idade

Padrões de Tanner^/Sempé# baseados em crianças normais da mesma idade

p<0,05, para todas as alterações basais

Síndrome de Prader-Willi (PWS)

A segurança e a eficácia de Genotropin® no tratamento de pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi (PWS) foram avaliadas em dois ensaios clínicos randomizados, abertos, controlados. Os pacientes receberam Genotropin® ou nenhum tratamento durante o primeiro ano dos estudos e todos os pacientes receberam Genotropin® durante o segundo ano. Genotropin® foi administrado como injeção subcutânea diária e a dose foi calculada para cada paciente a cada 3 meses. No Estudo 1, o grupo de tratamento recebeu Genotropin® numa dose de 0,24 mg/kg/semana durante todo o estudo. Durante o segundo ano, o grupo controle recebeu Genotropin® numa dose de 0,48 mg/kg/semana. No Estudo 2 o grupo de tratamento recebeu Genotropin® numa dose de 0,36 mg/kg/semana durante todo o estudo. Durante o segundo ano o grupo controle recebeu Genotropin® numa dose de 0,36 mg/kg/semana.

Pacientes que receberam Genotropin® apresentaram aumentos significativos no crescimento linear durante o primeiro ano do estudo comparado com pacientes que não receberam tratamento (veja Tabela 3). O crescimento linear continuou no segundo ano, quando ambos os grupos receberam tratamento com Genotropin®.

Tabela 3. Eficácia de Genotropin® em pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi (média ± DP)

	Estudo 1	Estudo 2
--	----------	----------

	Genotropin® (0,24 mg/kg/semana) n=15	Controle sem tratamento n=12	Genotropin® (0,36 mg/kg/semana) n=7	Controle sem tratamento n=9
Crescimento linear (cm)				
Altura basal	112,7 ± 14,9	109,5 ± 12,0	120,3 ± 17,5	120,5 ± 11,2
Crescimento nos meses 0 a 12	11,6 ^a ± 2,3	5,0 ± 1,2	10,7 ^a ± 2,3	4,3 ± 1,5
Escore de desvio do padrão de altura (SDS) para a idade				
SDS basal	-1,6 ± 1,3	-1,8 ± 1,5	-2,6 ± 1,7	-2,1 ± 1,4
SDS após 12 meses	-0,5 ^b ± 1,3	-1,9 ± 1,4	-1,4 ^b ± 1,5	-2,2 ± 1,4

^a p ≤ 0,001

^b p ≤ 0,002 (ao comparar a alteração de SDS após 12 meses)

Também foram observadas alterações na composição corporal nos pacientes que receberam Genotropin® (veja Tabela 4). Estas alterações incluíram diminuição na quantidade de massa gorda e aumento de massa corporal magra e da relação tecido magro/gordo, enquanto que as alterações no peso corporal foram semelhantes às observadas em pacientes que não receberam nenhum tratamento. O tratamento com Genotropin® não acelerou a idade óssea comparado a pacientes que não receberam nenhum tratamento.

Tabela 4. Efeito de Genotropin® na composição corporal de pacientes pediátricos com síndrome de Prader-Willi (média ± DP)

	Genotropin® n=14	Controle sem tratamento n=10
Massa gorda (kg)		
Basal	12,3 ± 6,8	9,4 ± 4,9
Alteração dos meses 0 a 12	-0,9 ^a ± 2,2	2,3 ± 2,4
Massa corporal magra (kg)		
Basal	15,6 ± 5,7	14,3 ± 4,0
Alteração dos meses 0 a 12	4,7 ^a ± 1,9	0,7 ± 2,4
Massa corporal magra/Massa gorda		
Basal	1,4 ± 0,4	1,8 ± 0,8
Alteração dos meses 0 a 12	1,0 ^a ± 1,4	-0,1 ± 0,6
Peso corporal (kg)^b		
Basal	27,2 ± 12,0	23,2 ± 7,0
Alteração dos meses 0 a 12	3,7 ^c ± 2,0	3,5 ± 1,9

^a p < 0,005

^b n=15 para o grupo que recebeu Genotropin®; n=12 para o grupo controle

^c n.s.

Baixa estatura idiopática

A eficácia e segurança de longo prazo de Genotropin® em pacientes com baixa estatura idiopática foram avaliadas em um estudo clínico randomizado, aberto e que incluiu 177 crianças. Os pacientes incluídos no período basal apresentavam baixa estatura, GH > 10 ng/mL após teste de estímulo e eram pré-puberes (critérios para baixa estatura idiopática foram aplicados retroativamente e mais 126 pacientes foram incluídos). Todos os pacientes foram observados durante 12 meses (evolução da estatura) e posteriormente randomizados para Genotropin® ou conduta expectante. Os pacientes foram acompanhados até atingirem a altura final. Duas doses de Genotropin® foram avaliadas neste estudo: 0,23 mg/kg/semana (0,033 mg/kg/dia) e 0,47 mg/kg/semana (0,067 mg/kg/dia). As características dos pacientes com baixa estatura idiopática pré-puberes na randomização (n = 105) foram: média (± SD): idade cronológica de 11,4 (1,3) anos, altura SDS -2,4 (0,4), velocidade de crescimento SDS -1,1 (0,8), velocidade de crescimento de 4,4 cm (0,9)/ano, IGF-1 SDS -0,8 (1,4). Os pacientes foram tratados durante um período médio de 5,7 anos. Os resultados para a altura final SDS são apresentados por grupo de tratamento, na Tabela 5. A terapia com Genotropin® melhorou a altura final

em crianças com baixa estatura idiopática em relação ao grupo controle sem tratamento. O ganho observado na altura média final foi de 9,8 cm para meninas e 5,0 cm para meninos, para ambas as doses combinadas, em relação ao grupo controle sem tratamento. Um ganho de altura de 1 SDS foi observado em 10% dos indivíduos não tratados, 50% dos sujeitos recebendo 0,23 mg/kg/semana e 69% dos indivíduos que receberam 0,47 mg/kg/semana.

Tabela 5. Resultados da altura final SDS para pacientes pré-púberes com baixa estatura idiopática*

	Sem tratamento (n=30)	Genotropin® 0,033 (n=30)	Genotropin® 0,067 (n=42)	Genotropin® 0,033 versus Sem Tratamento (IC 95%)	Genotropin® 0,067 versus Sem Tratamento (IC 95%)
Altura basal SDS	0,41 (0,58)	0,95 (0,75)	1,36 (0,64)	+0,53 (0,20, 0,87) p=0,0022	+0,94 (0,63, 1,26) p<0,0001
Altura final SDS – altura basal					
Altura basal prevista	0,23 (0,66)	0,73 (0,63)	1,05 (0,83)	+0,60 (0,09, 1,11) p=0,0217	+0,90 (0,42, 1,39) p=0,0004
Altura final SDS – altura basal prevista					
SDS					

*Média (SDS) são valores observados.

**Média de mínimos quadrados, baseado num modelo de análise de covariância (ANCOVA) (altura final SDS e altura final SDS menos altura basal prevista SDS foram ajustados para altura basal SDS)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A somatropina é um hormônio metabólico potente, importante no metabolismo de lípides, carboidratos e proteínas. Em crianças que possuem deficiência de hormônio de crescimento endógeno, a somatropina estimula o crescimento linear e aumenta a velocidade de crescimento. Em adultos, assim como em crianças, a somatropina mantém a composição corpórea normal através do aumento da retenção de nitrogênio e estímulo do crescimento musculoesquelético e da mobilização da gordura corpórea. O tecido visceral adiposo é particularmente responsável à somatropina. Além do aumento da lipólise, a somatropina diminui a captação de triglicérides para os estoques de gordura corporal. As concentrações séricas de IGF-I (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) e IGFBP3 (proteína 3 de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina) são aumentadas pela somatropina. Além disso, foram demonstradas as seguintes ações da somatropina:

Metabolismo lipídico: a somatropina induz os receptores de colesterol hepáticos LDL e altera o perfil de lípides séricos e lipoproteínas. Em geral, a administração de somatropina para pacientes com deficiência de hormônio de crescimento resulta em reduções nos níveis séricos de LDL e apolipoproteína B. A redução no colesterol total sérico também pode ser observada.

Metabolismo de carboidratos: a somatropina aumenta a produção de insulina, porém a glicemia em jejum geralmente não sofre alterações. Crianças com hipopituitarismo apresentam hipoglicemia de jejum. Esta condição é revertida com o tratamento com somatropina.

Metabolismo mineral e água: a deficiência de hormônio de crescimento está associada à diminuição do volume plasmático e extracelular os quais aumentam rapidamente com o tratamento com somatropina. A somatropina induz retenção de sódio, potássio e fósforo.

Metabolismo ósseo: a somatropina estimula o remodelamento ósseo. A administração de longa duração de somatropina a pacientes com deficiência de hormônio de crescimento com osteopenia resulta em aumento da densidade e do conteúdo mineral ósseo nos sítios de crescimento.

Capacidade física: o tratamento de longa duração com somatropina melhora a força muscular e a capacidade para exercícios físicos. A somatropina também aumenta o débito cardíaco, porém este mecanismo ainda não está claro. Uma diminuição da resistência vascular periférica pode contribuir para este efeito.



Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade da somatropina após administração subcutânea na coxa de 1,3 mg/mL de somatropina (0,03 mg/kg) é de aproximadamente 80% da dose em pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento, em comparação à dose disponível por via intravenosa. Os resultados foram semelhantes tanto em pacientes masculinos quanto femininos. Biodisponibilidade semelhante foi observada em homens adultos saudáveis.

Em homens adultos saudáveis, uma injeção subcutânea na coxa de 0,03 mg/kg fez com que a extensão de absorção (AUC) de uma concentração de 5,3 mg/mL de somatropina fosse 35% maior do que a concentração de 1,3 mg/mL de somatropina. A média (\pm desvio padrão) e o pico de níveis séricos (Cmáx) foram 23,0 (\pm 9,4) ng/mL e 17,4 (\pm 9,2) ng/mL, respectivamente.

Em estudo similar envolvendo pacientes pediátricos com deficiência de hormônio de crescimento, uma dose de somatropina 5,3 mg/mL produziu uma AUC média 17% maior do que uma dose de somatropina 1,3 mg/mL. Os níveis médios de Cmáx foram 21,0 ng/mL e 16,3 ng/mL, respectivamente.

Pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento receberam duas únicas doses subcutâneas de 0,03 mg/kg de somatropina numa concentração de 1,3 mg/mL, com intervalo de uma a quatro semanas entre as injeções. Os níveis médios de Cmáx foram 12,4 ng/mL (primeira injeção) e 12,2 ng/mL (segunda injeção), alcançados em aproximadamente seis horas após a administração.

Não há dados de bioequivalência entre as formulações de 1,3 mg/ mL ou 5,3 mg/ mL nem para 12 mg/ mL.

Distribuição

O volume médio de distribuição de somatropina após administração em adultos com deficiência de hormônio de crescimento foi calculado em 1,3 (\pm 0,8) L/kg.

Metabolismo

O metabolismo de somatropina envolve catabolismo proteico tanto no fígado como nos rins. Em células renais, uma porção dos produtos de degradação retorna à circulação sistêmica. A meia-vida terminal média de somatropina após administração intravenosa em adultos com deficiência de hormônio de crescimento é de aproximadamente 0,4 horas. Entretanto, após a administração subcutânea, a meia-vida obtida é de 2-3 horas. As diferenças observadas ocorrem devido à lenta absorção no local da injeção após a administração subcutânea.

Eliminação

A liberação média de somatropina quando administrada subcutaneamente foi de 0,3 (\pm 0,11) L/h/kg em 16 pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento.

Populações especiais

Crianças: a farmacocinética de somatropina é similar em pacientes pediátricos e adultos com deficiência de hormônio de crescimento.

Gênero: não foram realizados estudos de gênero em pacientes pediátricos com deficiência de hormônio de crescimento; entretanto, em pacientes adultos com deficiência de hormônio de crescimento a biodisponibilidade absoluta da somatropina parece ser similar em homens e mulheres.

Raça: a farmacocinética da somatropina em pacientes de diferentes raças não foi estudada.

Insuficiência renal ou hepática: informações sobre a farmacocinética da somatropina em pacientes com insuficiência renal ou hepática é deficiente ou incompleta.

Dados pré-clínicos de segurança

Não foi observado efeito clinicamente relevante em estudos de toxicidade geral, tolerância local e genotoxicidade. Estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* sobre mutações pontuais e sobre induções de aberrações cromossômicas foram negativos.



Foi observado aumento na fragilidade dos cromossomos em um estudo *in vitro* com linfócitos de pacientes, após tratamento de longa duração com somatropina e após a adição do fármaco radiomimético bleomicina. O significado clínico deste achado não está claro.

Em outro estudo, não foi verificado aumento de anormalidades cromossômicas nos linfócitos de pacientes que receberam tratamento de longa duração com somatropina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Genotropin® é contraindicado a pacientes que possuam qualquer evidência de atividade neoplásica e a pacientes com crescimento não controlado de tumores intracranianos benignos. O tratamento antitumoral deve estar finalizado antes do início da terapia com somatropina.

Genotropin® não deve ser utilizado para promover crescimento em crianças com epífises consolidadas.

Genotropin® é contraindicado a pacientes com doença crítica aguda por complicações após cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal, trauma accidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda. Dois estudos clínicos controlados com placebo (N=522) conduzidos em pacientes adultos para avaliar os efeitos da somatropina 5,3 ou 8 mg (16 ou 24 UI) sobre a duração da permanência em unidades de tratamento intensivo mostraram um índice de mortalidade significativamente mais alto (41,9% *versus* 19,3%) em pacientes tratados com somatropina, comparado àqueles que receberam placebo (vide item 5. "Advertências e Precauções - em pacientes que estão recebendo somatropina para reposição do hormônio do crescimento").

Genotropin® também é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à somatropina ou a qualquer componente da fórmula.

Genotropin® é contraindicado a pacientes com retinopatia diabética proliferativa ativa ou não proliferativa grave.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A miosite é um evento adverso muito raro que pode estar relacionado ao conservante metacresol. Em caso de mialgia ou dor desproporcional àquela inerente à aplicação no local da injeção, deve-se considerar miosite e, se confirmada, utilizar outro hormônio de crescimento (somatropina) sem metacresol.

A somatropina reduz a sensibilidade à insulina e, portanto, os pacientes devem ser observados quanto à intolerância à glicose. Em raros casos, a terapia com somatropina pode produzir uma intolerância à glicose suficiente para preencher os critérios diagnósticos de *diabetes mellitus* tipo 2. O risco de desenvolvimento da diabetes durante o tratamento com somatropina é maior em pacientes com outros fatores de risco para a *diabetes mellitus* tipo 2, como obesidade, histórico familiar de diabetes, tratamento com esteroides ou distúrbio prévio de intolerância à glicose. Nos pacientes com *diabetes mellitus* preexistente, pode ser necessário ajuste da dose da terapia hipoglicemiante ao se iniciar a terapia com somatropina.

Geralmente, os níveis de hormônios tireoidianos periféricos se mantêm dentro dos valores normais de referência para indivíduos saudáveis durante o tratamento com somatropina. Entretanto, foi observada conversão aumentada de T4 para T3, o que pode resultar na redução da concentração sérica de T4 e no aumento da concentração sérica de T3. Os efeitos da somatropina nesses níveis hormonais podem ser de relevância clínica em pacientes com hipotireoidismo central subclínico, nos quais o hipotireoidismo pode, teoricamente, se desenvolver. Inversamente, pode ocorrer hipertireoidismo leve em pacientes que recebem terapia de reposição com tiroxina. Portanto, recomenda-se avaliar a função tireoidiana após o início do tratamento com somatropina e após os ajustes de dose.

Nos casos de deficiência do hormônio de crescimento secundária ao tratamento de doenças neoplásicas, recomenda-se especial atenção aos sinais de possível recidiva de malignidade.

Pode ocorrer, com maior frequência, deslizamento da epífise femoral proximal em pacientes com distúrbios endócrinos, incluindo deficiência de hormônio de crescimento. Toda criança que desenvolver claudicação durante o tratamento com somatropina deve ser avaliada (vide item 9. Reações Adversas).

Em pacientes com (pan) hipopituitarismo, o tratamento padrão de reposição deve ser cuidadosamente monitorado. No caso de cefaleia grave ou recorrente, alterações visuais, náusea e/ou vômitos, recomenda-se fundoscopia para detecção de papiledema. Caso seja confirmado o papiledema, deve ser considerado o diagnóstico de hipertensão intracraniana benigna e o tratamento com hormônio de crescimento deve ser descontinuado, se apropriado. Até o momento, não há evidências suficientes para orientar a continuação ou não da terapia com hormônio de crescimento em pacientes com hipertensão intracraniana resolvida. Porém, a experiência clínica demonstrou que a reintrodução da terapia é possível



frequentemente sem recorrência de hipertensão intracraniana. Se o tratamento com este hormônio for reiniciado, exige-se monitoração cuidadosa para sintomas de hipertensão intracraniana.

A experiência em pacientes com idade acima de 60 anos é limitada.

Em pacientes com síndrome de *Prader-Willi*, o tratamento deve ser sempre acompanhado por uma dieta de restrição calórica.

Foi relatada morte associada ao uso de hormônio de crescimento em pacientes com síndrome de *Prader-Willi* que apresentaram um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade grave, histórico de insuficiência respiratória, apneia do sono ou infecção respiratória não identificada. Pacientes masculinos com um ou mais destes fatores podem ter o risco aumentado. Antes do início do tratamento com somatropina em pacientes com síndrome de *Prader-Willi*, sinais de obstrução das vias aéreas superiores, apneia do sono ou infecções respiratórias devem ser avaliadas. Caso sejam observadas alterações durante avaliação da obstrução das vias aéreas superiores, a criança deve ser encaminhada a um otorrinolaringologista para o tratamento e resolução do distúrbio respiratório antes do início do tratamento com somatropinaGenotropin®.

Antes do início do tratamento com somatropina, a apneia do sono deve ser avaliada, através de métodos reconhecidos como polissonografia ou oximetria noturna; o paciente deve ser monitorado em caso de suspeita de apneia do sono.

Caso os pacientes apresentem obstrução das vias aéreas superiores (incluindo início ou aumento de ronco) durante o tratamento com somatropina, este deve ser interrompido. e deve ser realizada uma nova avaliação com o otorrinolaringologista.Todos os pacientes com síndrome de Prader-Willi devem ser monitorados caso haja suspeita de apneia do sono.

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de infecção respiratória, que devem ser diagnosticados assim que possível e tratados agressivamente.

Escoliose é comumente observada em pacientes com síndrome de *Prader-Willi*. Pode ocorrer progressão de escoliose em pacientes que apresentam crescimento rápido. Uma vez que a somatropina aumenta a taxa de crescimento, os médicos devem estar atentos a essa anormalidade, que pode se manifestar durante a terapia com hormônio de crescimento. Desta forma, sinais de escoliose devem ser monitorados durante o tratamento. Apesar disso, o tratamento com hormônio de crescimento não demonstrou aumentar a incidência ou gravidade da escoliose.

A experiência com tratamentos prolongados em pacientes adultos ou com síndrome de *Prader-Willi* é limitada.

Devem ser consideradas outras razões médicas ou tratamentos que possam explicar o distúrbio de crescimento em crianças com baixa estatura nascidas PIG antes do início do tratamento com somatropinaGenotropin®.

Em crianças nascidas PIG é recomendável avaliar a insulina e glicemia em jejum antes do início do tratamento e anualmente após o início do mesmo. Em pacientes com risco aumentado de *diabetes mellitus* (por exemplo, histórico familiar de diabetes, obesidade, resistência grave à insulina, *acantosis nigricans*) deve ser realizado o teste oral de tolerância à glicose. Caso o diabetes seja comprovado, somatropinaGenotropin® não deve ser administrada.

Em crianças PIG, é recomendada a avaliação dos níveis de IGF-I antes do início do tratamento e após isso, 2 vezes por ano. Caso os níveis de IGF-I em avaliações repetidas excedam + 2 DP comparadas às referências de acordo com a idade e o *status puberal*, a razão IGF-I / IGFBP-3 pode ser utilizada para considerar ajuste de dose.

A experiência no tratamento em pacientes nascidos PIG perto do início da puberdade é limitada. Portanto, o início do tratamento nesta idade não é recomendado. A experiência em pacientes com síndrome de Silver-Russel também é limitada.

O ganho em altura em pacientes de baixa estatura nascidos PIG tratados com hormônio de crescimento pode ser perdido caso o tratamento seja interrompido antes que a altura final seja atingida.Em pacientes com insuficiência renal crônica, a função renal deve estar 50% abaixo do normal antes da instituição da terapia com somatropina. Para se verificar o distúrbio de crescimento, o crescimento deve ser acompanhado por um ano antes da instituição do tratamento. Uma terapia conservadora para insuficiência renal deve ser estabelecida e mantida durante o tratamento com somatropina. O tratamento conservador para insuficiência renal deve ser estabelecido e mantido durante o tratamento com hormônio de crescimento. Deve-se descontinuar o tratamento com somatropina em caso de transplante renal.

Não há informações disponíveis sobre a segurança da terapia de reposição em pacientes criticamente doentes. Os benefícios do tratamento continuado nessa situação devem ser avaliados quanto aos riscos potenciais envolvidos (vide item 4. Contraindicações).

Em todos os pacientes que estão recebendo terapia de reposição com hormônio de crescimento e que desenvolvam distúrbios criticamente agudos, o benefício potencial da continuidade do tratamento com somatropina deve ser avaliado em relação ao risco potencial (vide item 4. Contraindicações).

Pacientes com baixa estatura idiopática, com a progressão da idade cronológica, a velocidade de crescimento diminui naturalmente, com ou sem o uso de somatropina. Em pacientes pediátricos, a falha em aumentar a velocidade de crescimento, particularmente durante o 1º ano da terapia, indica a necessidade de uma avaliação da adesão ao



tratamento e avaliação de outras causas de falha de crescimento, tais como hipotireoidismo, subnutrição, idade óssea avançada e anticorpos contra o rhGH.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Estudos em animais não mostraram evidências de efeitos nocivos nos fetos de fêmeas prenhas. No entanto, não há estudos em mulheres grávidas. Como estudos em animais nem sempre refletem a resposta em humanos, o medicamento deve ser usado durante a gravidez somente se realmente necessário.

Durante a gravidez normal, após a 20^a semana, os níveis do hormônio de crescimento hipofisário diminuem consideravelmente, sendo repostos quase que na totalidade pelo hormônio de crescimento placentário a partir da 30^a semana. Por este motivo, é improvável que a terapia de reposição continuada com somatropina seja necessária em mulheres com deficiência do hormônio de crescimento no terceiro trimestre de gravidez.

Genotropin® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não se sabe se a somatropina é excretada no leite materno, mas a absorção da proteína intacta pelo trato gastrintestinal do lactente é extremamente improvável.

Uso em idosos

A segurança e eficácia de somatropina em pacientes com 60 anos ou mais não foram avaliadas em estudos clínicos. Pacientes idosos podem ser mais sensíveis à ação de somatropina e mais propensos a desenvolver reações adversas.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Não foi observado efeito na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas com o uso de somatropina.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os dados obtidos de um estudo de interação medicamentosa realizado em adultos deficientes de hormônio de crescimento sugerem que a administração de somatropina pode aumentar o *clearance* de substâncias que sofrem metabolização pelo citocromo P450 3A4 (ex., esteroides sexuais, corticosteroides, anticonvulsivantes e ciclosporina). O aumento do *clearance* destes compostos pode resultar na diminuição dos níveis plasmáticos dos mesmos. A significância clínica desse resultado é desconhecida. Vide também item 5. Advertências e Precauções para informações relacionadas a *diabetes mellitus* e distúrbios tireoidianos e item 8. Posologia e Modo de Usar para informações referentes à terapia oral de estrogênio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Genotropin® deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C), protegido da luz. Não congelar. Genotropin® pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

Após preparada, as soluções de Genotropin® 5,3 mg e 12 mg, devem ser mantidas sob refrigeração, protegidas da luz e podem ser utilizadas por até 4 semanas.

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.

Características físicas e organolépticas do produto:

Antes da reconstituição: pó liófilo de aparência homogênea branca + solução diluente praticamente livre de material particulado.

Após reconstituição: solução praticamente livre de material particulado e sem formação significativa de bolhas.



8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para as apresentações de Genotropin® em que os frascos-ampola que contêm o medicamento são adquiridos separadamente da caneta injetora, a solução deve ser preparada utilizando a caneta injetora Genotropin Pen®.

Para Genotropin® Caneta Preenchida, não é necessário adquirir separadamente a caneta injetora Genotropin Pen®, porque Genotropin® Caneta Preenchida é uma caneta injetora preenchida, que contém em seu interior o frasco-ampola de Genotropin®.

Tanto nas apresentações de Genotropin® que requerem a caneta injetora Genotropin Pen®, como nas apresentações que já fornecem as canetas preenchidas (Genotropin® Caneta Preenchida), a solução é preparada de modo que o diluente seja misturado automaticamente com a substância ativa, no próprio frasco-ampola de duplo compartimento.

Dissolver o pó fazendo movimentos giratórios lentos e suaves.

A solução não deve ser agitada vigorosamente, pois poderá haver desnaturação da substância ativa. Quando se utilizar Genotropin Pen® e Genotropin® Caneta Preenchida, a agulha deve ser colocada antes da reconstituição. Utilize uma nova agulha antes de cada injeção. As agulhas não devem ser reutilizadas.

Mais detalhes sobre o preparo e uso deste medicamento estão descritos nas Instruções de Uso de Genotropin Pen® ou de Genotropin® Caneta Preenchida.

O volume da solução reconstituída pode sofrer variação, o que não afeta o volume de aplicação.

A dose e o esquema de administração devem ser individualizados e somente estabelecidos pelo médico. A dose semanal de Genotropin® deve ser dividida em 6-7 injeções subcutâneas devendo-se variar o local de aplicação para evitar a ocorrência de lipoatrofia.

Tabela 6: Doses recomendadas para pacientes pediátricos

Indicação	Dose diária			
	mg/kg de peso corpóreo	UI/kg de peso corpóreo	mg/m ² área da superfície corpórea	UI/m ² área da superfície corpórea
Deficiência do hormônio de crescimento em crianças ¹	0,025 - 0,035	0,07 - 0,10	0,7 - 1,0	2,1 - 3,0
Síndrome de Turner	0,045 - 0,050	0,14	1,4	4,3
Síndrome de Prader-Willi ²	0,035	0,10	1,0	3,0
Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional ³	0,035	0,10	1,0	3,0
Baixa estatura idiopática	Até 0,067	Até 0,20	Até 2,0	Até 6,0

¹ Doses maiores podem ser utilizadas.

² A dose diária não deve ultrapassar 2,7 mg. O tratamento não deve ser utilizado em crianças com velocidade de crescimento menor que 1 cm por ano e próximo ao fechamento das epífises. Em pacientes com distúrbio de crescimento o tratamento pode ser realizado até que a altura final seja atingida. O tempo de tratamento para melhora da composição corpórea deve ser avaliado pelo médico responsável pelo tratamento.

³ Esta dose geralmente é recomendada até se atingir a altura final. O tratamento deve ser descontinuado se a velocidade de crescimento em altura for <2 cm/ano e, se a idade óssea for >14 anos (meninas) ou >16 anos (meninos), correspondendo ao fechamento das placas de crescimento epifisário.

Baixa estatura idiopática: iniciar o tratamento com 0,15 UI/kg/dia, ajustando a dose de acordo com a resposta terapêutica e com as concentrações séricas de IGF-1. A dosagem periódica do IGF-1 durante o tratamento com rhGH é útil na avaliação da eficácia, segurança e da adesão, auxiliando no ajuste da melhor dose para cada paciente.



Tabela 7: Doses recomendadas para pacientes adultos

Indicação	UI/dia dose inicial	mg/dia dose inicial	UI/dia dose de manutenção que raramente excede	mg/dia dose de manutenção que raramente excede
Deficiência do hormônio de crescimento em adultos ¹	0,45 - 0,90	0,15 - 0,30	4	1,33

¹ A dose deve ser aumentada gradualmente de acordo com as necessidades individuais do paciente, conforme determinado pela concentração de IGF-I. O objetivo do tratamento deve ser atingir concentrações de IGF-I dentro de 2 DP a partir da média corrigida pela idade. Pacientes com concentrações normais de IGF-I no início do tratamento devem receber Genotropin® até atingir, no máximo, nível normal de IGF-I, não excedendo 2 DP. A resposta clínica e os efeitos colaterais podem ser utilizados como parâmetros de determinação da dose. A dose diária de manutenção raramente excede 1,0 mg ao dia. Mulheres podem necessitar de doses maiores que os homens, sendo que os homens têm demonstrado aumento da sensibilidade ao IGF-I no decorrer do tempo. Isto significa que existe um risco de as mulheres, especialmente aquelas em tratamento de reposição oral de estrógeno, sejam subtratadas, enquanto que há o risco dos homens serem supertratados. A exatidão da dose de Genotropin® deve ser controlada, portanto, a cada 6 meses. As doses podem ser reduzidas visto que a produção fisiológica normal do hormônio de crescimento diminui com a idade. Deve ser utilizada a menor dose efetiva.

Uso em pacientes idosos

A segurança e eficácia de Genotropin® em pacientes com 60 anos ou mais não foram avaliadas em estudos clínicos. Pacientes idosos podem ser mais sensíveis à ação de Genotropin® e ser mais propensos a desenvolver reações adversas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Pacientes com deficiência do hormônio de crescimento são caracterizados por déficit de volume extracelular. Quando o tratamento com somatropina é iniciado, este déficit é rapidamente corrigido. Em geral, em pacientes adultos, os efeitos adversos relacionados à retenção de líquidos, tais como edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia e parestesia são leves a moderados, aparecendo durante os primeiros meses de tratamento e diminuindo espontaneamente ou com a redução da dose. A incidência desses efeitos adversos está relacionada à dose administrada, idade dos pacientes e, possivelmente, inversamente relacionada à idade dos pacientes no início da deficiência do hormônio de crescimento.

Lista tabulada de reações adversas

A tabela 8 mostra as reações adversas classificadas de acordo com a classe de sistema de órgãos e frequência para crianças e adultos separadamente, usando a seguinte convenção: 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 raro ($< 1/10.000$); não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 8: Lista de Reações Adversas

Classe de sistema de órgãos	Muito comum (≥1/10)	Comum (≥1/100 a <1/10)	Incomum (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muito raro (<1/10.000)	Frequência não conhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)				Crianças: leucemia		
Distúrbios de metabolismo e nutrição						Crianças e Adultos: <i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
Distúrbios do sistema nervoso		Adultos: parestesia	Crianças: parestesia	Crianças: Hipertensão intracraniana benigna		Adultos: Hipertensão intracraniana benigna
Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conjuntivo	Adultos: artralgia	Crianças: artralgia Adultos: mialgia, rigidez musculoesquelética		Crianças: mialgia		Crianças: Rigidez musculoesquelética
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Adultos: edema periférico	Crianças: reação no local da injeção	Crianças: edema periférico			Adultos: reação no local da injeção
Investigações						Crianças e Adultos: diminuição de cortisol no sangue

Foram relatadas reações transitórias no local da injeção em crianças.

Observou-se redução dos níveis de cortisol sérico relacionada à somatropina. A relevância clínica desses resultados é desconhecida.

Foram relatados casos raros de leucemia em crianças com deficiência de hormônio de crescimento tratadas com somatropina, mas a incidência parece ser similar àquela em crianças sem a deficiência de hormônio de crescimento.

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

Foram relatadas ocorrências de deslizamento da epífise femoral proximal e de síndrome de Legg-Calvé-Perthes em crianças tratadas com hormônio de crescimento. Nenhuma relação causal foi demonstrada para a somatropina.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo 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

A superdosagem aguda poderia resultar inicialmente em hipoglicemias e, subsequentemente, em hiperglicemias. Superdosagem em longo prazo poderia resultar em sinais e sintomas compatíveis com efeitos conhecidos de excesso de hormônio de crescimento.

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



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0201

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

Registrado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fabricado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Langenargen – Alemanha

Embalado por:

Pfizer Manufacturing Belgium N.V.

Puurs – Bélgica

Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

CNPJ nº 46.070.868/0036-99

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

GENPOI_04





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
16/01/2015		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2015		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<p>IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO</p> <p>INFORMAÇÕES AO PACIENTE</p> <ul style="list-style-type: none">• Para que este medicamento é indicado?• Como este medicamento funciona?• O que devo saber antes de usar este medicamento?• Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?• Como devo usar este medicamento?• Quais os males que este medicamento pode me causar? <p>INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE</p> <ul style="list-style-type: none">• Características Farmacológicas.• Advertências e Precauções.• Cuidados de armazenamento do medicamento.• Posologia e Modo de Usar.• Reações Adversas.	VP/VPS	<p>16 UI PO LIOF INJ CT 1 BL PAP PLAS TRANS X 1 FA VD TRANS DUPLO COMP + SOL DIL X 1 ML</p> <p>36 UI PO LIOF INJ CT 1 BL PAP PLAS TRANS X 1 FA VD TRANS DUPLO COMP + SOL DIL X 1 ML</p> <p>16 UI PO LIOF INJ CT X 1 CANETA PREENCHIDA X 1 FA VD TRANS DUPLO COMP + SOL DIL X 1 ML</p> <p>36 UI PO LIOF INJ CT X 1 CANETA PREENCHIDA X 1 FA VD TRANS DUPLO COMP + SOL DIL X 1 ML</p>



12/08/2014	0657825/14-0	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2014	0657825/14-0	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula		<ul style="list-style-type: none">• O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?• RESULTADOS DE EFICÁCIA• CONTRAINDICAÇÕES• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO• REAÇÕES ADVERSAS• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	16 UI PO LIOF INJ CT 1 BL PAP PLAS TRANS X 1 FA VD TRANS DUPLO COMP + SOL DIL X 1 ML 36 UI PO LIOF INJ CT 1 BL PAP PLAS TRANS X 1 FA VD TRANS DUPLO COMP + SOL DIL X 1 ML 16 UI PO LIOF INJ CT X 1 CANETA PREENCHIDA X 1 FA VD TRANS DUPLO COMP + SOL DIL X 1 ML 36 UI PO LIOF INJ CT X 1 CANETA PREENCHIDA X 1 FA VD TRANS DUPLO COMP + SOL DIL X 1 ML
06/06/2014	0449637/14-0	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	0449637/14-0	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none">• PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?• ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?• QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES• POSOLOGIA E MODO DE USAR• REAÇÕES ADVERSAS• DIZERES LEGAIS	VP/VPS	16 UI PO LIOF INJ CT 1 BL PAP PLAS TRANS X 1 FA VD TRANS DUPLO COMP + SOL DIL X 1 ML 36 UI PO LIOF INJ CT 1 BL PAP PLAS TRANS X 1 FA VD TRANS DUPLO COMP + SOL DIL X 1 ML 16 UI PO LIOF INJ CT X 1 CANETA PREENCHIDA X 1 FA VD TRANS DUPLO COMP + SOL DIL X 1 ML 36 UI PO LIOF INJ CT X 1 CANETA PREENCHIDA X 1 FA VD TRANS DUPLO COMP + SOL DIL X 1 ML