



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° — 14255

BUENOS AIRES, 30 DIC 2016

VISTO el Expediente N° 1-47-12355-16-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GEMABIOTECH S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos y prospectos para la especialidad medicinal denominada SOMACTIVE/SOMATROPINA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 57.362.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que de fojas 165-166 Y 172 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **14255**

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma GEMABIOTECH S.A. los rótulos y prospectos, para la especialidad medicinal denominada SOMACTIVE/SOMATROPINA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 57.362.

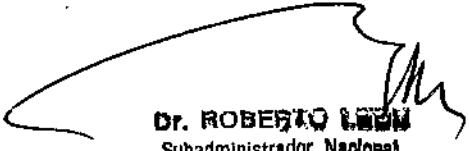
ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.362 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, conjuntamente con el rótulo, prospecto, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-12355-16-5

DISPOSICIÓN N° **14255**

mjrl


Dr. ROBERTO LEÓN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **14255** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 57.362 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GEMABIOTECH S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: SOMACTIVE/SOMATROPINA

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0726/14

Tramitado por expediente N° 1-47-14877-11-2

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	DATO AUTORIZADO
RÓTULOS	Anexo de Disposición N° 0726/14	Fojas 123-124, 137-138 y 151-152, desglosándose las fojas 123-124.
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 0726/14	Fojas 125 a 136, 139 a 150 y 153 a 164, desglosándose las fojas 125 a 136.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

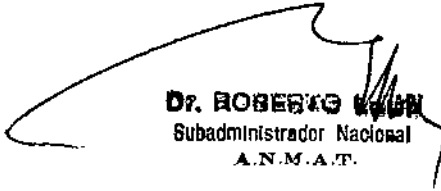
El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GEMABIOTECH S.A., titular del Certificado de Autorización N° 57.362 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **30 DIC 2016**

Expediente N° 1-47-12355-16-5

DISPOSICION N°

-14255


Dr. ROBERTO LEÓN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULO


14255




Rótulo del envase primario

30 DIC 2016

VIAL 1.33 mg (4 UI)/ml

Lote :	Vto./Exp.:	SOMACTIVE®4 UI Somatropina 4 UI Polvo liofilizado. Via Subcutanea Conservar a 2-8°C	GEMA 
---------------	-------------------	--	--

JERINGA CON DILUYENTE

Lote :	Vto./Exp.:	Agua para inyectables 1.0 ml Conservar a 2-8°C	GEMA 
---------------	-------------------	---	--

Handwritten signature

Farm. Mónica Bustos
Méx. 45 259
Directora Técnica Apoderada
Gemabiotech S.A.



Rótulo del envase secundario

-14255

SOMACTIVE® 4 UI
SOMATROPINA 4 IU

POLVO LIOFILIZADO Y JERINGA PRELLENADA CON DILUYENTE PARA INYECCIÓN POR
 VIA SUBCUTANEA

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

CONTENIDO DEL ENVASE:

1 vial con polvo liofilizado, 1 jeringa prellenada con 1.0 ml de diluyente. , 2 agujas.

Vial: Somatropina, y excipientes c.s.**Jeringa:** Agua para inyectables c.s.p.**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en heladera (entre 2 y 8°C). No congelar.

Nº DE LOTE:**FECHA DE VENCIMIENTO:**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
 DE SALUD DE LA NACIÓN**

CERTIFICADO Nº 57.362

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
 MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

No utilice este medicamento si observa signos de deterioro.

No utilice éste, ni cualquier otro medicamento en fecha posterior a la de su vencimiento.

GEMABIOTECH S.A.

Dirección: Fray Justo Sarmiento 2350, Olivos, Pcia. Bs. As, CP: B1636AKJ, Argentina

Director Técnico: Monica Bustos, Farmacéutica.

Elaboración: Estados Unidos 5105, Malvinas Argentinas, CP B1667JHM, Pcia. Bs. As, Argentina

Información para el paciente: Ver prospecto adjunto**Precauciones especiales de conservación**

Conservar entre 2°C y 8°C (en heladera) en el envase original, sin congelar.

Luego del reconstituido, el vial puede ser conservado en heladera hasta 24 horas así preparado.

***Nota:** El mismo texto se utilizará para las presentaciones de 7 y 15 jeringas prellenadas.

02

Farm. Mónica Bustos
 M.N. 15.259
 Directora Técnica - Apoderada
 Gemabiotech S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO

**SOMACTIVE® 4 UI
Somatropina 4 UI**

Polvo liofilizado y jeringa prellenada para solución inyectable por vía subcutánea.

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Vial:

Contenido	Cantidad
Somatropina	4 UI - 1.33 mg
Manitol	46 mg
Glicina	2 mg
Fosfato de sodio monobásico	0.29 mg
Fosfato de sodio dibásico	0.28 mg

Jeringa:

Agua para inyectables c.s.p.	1.0 ml
------------------------------	--------

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado y disolvente en jeringa prellenada para solución inyectable por vía subcutánea.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

SOMACTIVE® (somatropina) es un preparado de hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH), producido por ingeniería genética en cultivos de bacterias E. coli. La principal acción de la somatropina es incrementar el crecimiento.

INDICACIONES

Población pediátrica

- Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos de crecimiento debidos a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento endógena.
- Tratamiento de largo plazo en niñas de más de 2 años con trastornos de crecimiento relacionados con el síndrome de Turner.
- Tratamiento de niños prepuberales con trastornos de crecimiento relacionados con insuficiencia renal crónica hasta el momento del trasplante del riñón.

Población adulta

- Sustitución de la hormona del crecimiento endógena en adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC) con origen en la infancia o en la edad adulta. La DHC debe confirmarse adecuadamente antes de comenzar el tratamiento.

En adultos con DHC, el diagnóstico debe establecerse dependiendo de la etiología:

Inicio en la edad adulta: El paciente debe tener deficiencia de hormona de crecimiento consecuente a *enfermedad hipotalámica o hipofisaria*, y al menos una deficiencia hormonal diagnosticada (excepto para prolactina).

6

Farm. Mónica Bustos
M.N. 45.259
Directora Técnica - Argentina
Gemabiotech S.A.

04255



La prueba para diagnosticar deficiencia de hormona de crecimiento no debe realizarse hasta que se haya instaurado una adecuada terapia de sustitución para otras deficiencias hormonales.

Inicio en la infancia: Los pacientes que han tenido deficiencia de hormona de crecimiento en la infancia deben volver a evaluarse para confirmar deficiencia de hormona en la edad adulta antes de iniciar la terapia de sustitución con Somatotropina/ Somactive ®

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Hormona excretadas por el lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos, Hormona de Crecimiento, Somatotropina.

Código ATC: H01AC01

Mecanismo de Acción

La somatotropina (así como la hormona de crecimiento endógena) se adhiere al receptor de hormona de crecimiento dímérico en la membrana celular de diversas células, produciendo la transducción de la señal que inicia una cascada de efectos que finalmente inciden en la regulación de varios genes. La mayoría de estos efectos son mediados primariamente por IGF-I producido en el hígado y también localmente (p.ej., crecimiento óseo, síntesis de proteínas), mientras que otro son una consecuencia directa de los efectos de la somatotropina (p.ej., lipólisis).

Crecimiento de Tejidos

La acción primaria y más estudiada de la somatotropina es la estimulación del crecimiento lineal. Este efecto ha sido demostrado en niños con DHC.

Crecimiento óseo

El aumento medible en el largo de los huesos luego de la administración de somatotropina se debe a su efecto sobre las áreas de crecimiento cartilaginoso en los huesos largos. Estudios *in vitro* han probado que la incorporación de sulfato en los proteoglicanos no es un efecto directo de la somatotropina, sino que es mediado por las somatomedinas o los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF, *insulin-like Growth Factor*). Las somatomedinas, IGF-I una de ellas, son hormonas peptídicas sintetizadas en el hígado, los riñones y otros tejidos. Los niveles de IGF-I son bajos en el suero de los enanos hipopituitarios y los humanos o animales hipofisectomizados, y aumentan luego del tratamiento con somatotropina.

Crecimiento celular

Se ha comprobado que el número total de células de músculo esquelético es mucho menor en niños con baja estatura deficientes en hormona de crecimiento endógena en comparación con niños normales, y que el tratamiento con somatotropina produce un aumento en el número y tamaño de estas células musculares.

Crecimiento de los Órganos

La somatotropina influye sobre el tamaño de los órganos internos y también aumenta la masa de células eritropoyéticas.

Farm. Mónica Bustos
M.N. 45.253
Directora Técnica/ Apoderad:
Gemabiotech S.A.

- 14255



Metabolismo de proteínas

El crecimiento lineal es facilitado en parte por el aumento en la síntesis celular de proteínas. Esta síntesis y crecimiento están reflejados por la retención de nitrógeno que puede cuantificarse observando el declive en la excreción de nitrógeno urinario y el contenido de nitrógeno de la urea en sangre luego del inicio de la terapia con somatropina.

Metabolismo de Carbohidratos

Los niños hipopituitarios a veces experimentan hipoglucemia en ayuno que puede ser mejorada mediante el tratamiento con somatropina. En sujetos sanos, grandes dosis de somatropina pueden interferir con la tolerancia a la glucosa. Aunque se desconoce el mecanismo preciso del efecto diabético de la somatropina, se le atribuye al bloqueo de la actividad de la insulina y no al bloqueo de la secreción de insulina. Los niveles séricos de insulina aumentan cuando los niveles de somatropina se incrementan. La administración de hormona de crecimiento humana a adultos normales y pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento produce un aumento en el valor promedio de insulina en ayunas y post-prandial, aunque los valores normales promedio se mantienen estables.

Metabolismo de Lípidos

La somatropina estimula la lipólisis intracelular y la administración de somatropina conduce a un aumento de ácidos grasos y triglicéridos libres en plasma. La DHC no tratada está asociada con el aumento de las reservas grasas del cuerpo, incluyendo el tejido adiposo abdominal, visceral y subcutáneo. El tratamiento de DHC con somatropina produce una reducción general de las reservas de grasas y la reducción de los niveles séricos de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Metabolismo mineral

La administración de somatropina produce un aumento de los niveles de potasio y fósforo total, y en menor grado, de los niveles de sodio. Se cree que esta retención es un resultado del crecimiento celular. Los niveles séricos de fosfato aumentan en niños con DHC después del tratamiento con somatropina a causa de la actividad metabólica asociada al crecimiento óseo. Aunque la excreción de calcio en la orina aumenta, hay un incremento simultáneo de la absorción de calcio en el intestino. No obstante, puede producirse un balance negativo de calcio durante el tratamiento con somatropina.

Metabolismo del tejido conectivo

La somatropina estimula la síntesis de sulfato de condroitina y colágeno, además de aumentar la excreción urinaria de hidroxiprolina.

FARMACOCINÉTICA

Luego de una inyección subcutánea (SC) de una dosis única de 5 mg de somatropina en un hombre y una mujer adultos y sanos, el pico de concentración (C_{max}) y el pico de tiempo (T_{max}) fueron de 72 ± 28 mcg/L y 4.0 ± 2.0 horas, respectivamente. No existen datos de pacientes con DHC. La vida media promedio de somatropina luego de una inyección SC en adultos sanos es de 2.8 horas. La eliminación promedio de la somatropina administrada subcutáneamente en adultos sanos es de $0.14 (\pm 0.04)$ L/hr.kg.

Farm. Mónica Bustos
M.N. 15.255
Directora Técnica - Apoderada
Gemabiotech S.A.



POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

1425.5

Pacientes pediátricos

La dosis y administración de SOMACTIVE® deben ser individualizadas basados en la respuesta de crecimiento de cada paciente. El factor de crecimiento IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) puede ser útil para determinar la dosis.

La respuesta a la terapia con somatropina tiende a disminuir con el tiempo. En pacientes pediátricos, no obstante, la falla en incrementar la tasa de crecimiento, particularmente durante el primer año del tratamiento, indica que se requiere un seguimiento cuidadoso del cumplimiento del tratamiento y la evaluación de otras causas para la deficiencia de crecimiento tales como hipotiroidismo, malnutrición, edad ósea avanzada y anticuerpos anti-hormona de crecimiento humana (rhGH).

El tratamiento con SOMACTIVE® para la baja estatura debe ser discontinuado cuando se produce la fusión de las epífisis.

Deficiencia de hormona de crecimiento pediátrica

Generalmente se recomienda, una dosis de 0.5 – 0.7 UI/kg peso/semana. La dosis semanal se debe dividir en 6-7 dosis diarias por vía subcutánea (SC).

Síndrome de Turner en pacientes pediátricos

La dosis recomendada es de 0.7 a 0.9 UI/kg de peso por vía subcutánea.

Deficiencia de hormona de crecimiento en pacientes adultos

Se recomienda comenzar con una dosis de 0.12 UI/kg/semana por vía subcutánea. La dosis puede ser incrementada con un intervalo de 4 a 8 semanas acorde a los requerimientos del paciente hasta un máximo de 0.24 UI/kg/semana.

Insuficiencia renal crónica en pacientes pediátricos

Una inyección subcutánea de 0.135 – 0.15 IU/kg por día. La dosis puede ser ajustada luego de 6 meses de ser necesario.

Síndrome de Prader-Willi en pacientes pediátricos

La dosis recomendada es de 0,72 UI/Kg de peso por semana por vía subcutánea.

CONTRAINDICACIONES

-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. La somatropina no se debe emplear para estimular el crecimiento en pacientes con epífisis cerradas.

-No se debe emplear somatropina cuando existe cualquier evidencia de *actividad tumoral*. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y antes de empezar la terapia con somatropina se debe haber completado la terapia antitumoral. El tratamiento se debe interrumpir si existe evidencia de crecimiento tumoral.

-No debe iniciarse el tratamiento con hormona del crecimiento en pacientes afectados por una enfermedad crítica aguda debido a complicaciones postquirúrgicas a corazón abierto, abdominales, o con múltiples traumas a consecuencia de un accidente, o con fallo respiratorio agudo.

02

Farm. Mónica Bustos
M.N. 15.259
Directora Técnica Autorizada
Gamabiotech S.A.



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Enfermedad crítica aguda: Se registra un aumento de mortalidad después del tratamiento con concentraciones terapéuticas de somatropina en pacientes con enfermedad crítica aguda a causa de complicaciones en cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, trauma múltiple accidental o falla respiratoria aguda. No se establecido la seguridad del tratamiento continuado con somatropina en pacientes que reciben dosis de reemplazo para indicaciones aprobadas y que concurrentemente desarrollan estas enfermedades. A causa de esto, el potencial beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina en pacientes con enfermedad crítica aguda debe ser contrapuesto con los potenciales riesgos.

Neoplasias: Los pacientes con tumores pre-existentes o DHC secundaria a causa de una lesión intracraneales deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar la progresión o recurrencia de estas enfermedades subyacente. En pacientes pediátricos, la literatura clínica no ha revelado relación alguna entre el tratamiento de reemplazo de somatropina y la recurrencia de tumores en el sistema nervioso central (SNC) o la aparición de nuevos tumores extracraneales. Sin embargo, en niños sobrevivientes al cáncer, se registró un aumento del riesgo de una segunda neoplasia en pacientes tratados con somatropina después de la primera neoplasia. Tumores intracraneales, en especial meningiomas, fueron las segundas neoplasias más comunes en pacientes que recibieron radiaciones en la cabeza para la primera neoplasia. En adultos, se desconoce si existe relación alguna entre el tratamiento de reemplazo de somatropina y la recurrencia de tumores en el SNC.

Los pacientes deben someterse a una rutina de seguimiento para detectar la transformación maligna de lesiones en la piel.

Intolerancia a la glucosa: El tratamiento con somatropina puede disminuir la sensibilidad a la insulina, particularmente con dosis elevadas en pacientes susceptibles. En consecuencia, se pueden revelar una tolerancia disminuida a la glucosa no diagnosticada o una diabetes mellitus franca durante el tratamiento con somatropina. A causa de esto, los niveles de glucosa deben ser monitoreados periódicamente en todos los pacientes tratados con somatropina, especialmente en aquellos con factores de riesgo para diabetes mellitus, tales como obesidad o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 pre-existentes o tolerancia a la glucosa disminuida deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento con somatropina. Cuando se instituye el tratamiento con somatropina se puede requerir un ajuste de las dosis de drogas hipoglucemiantes (p.ej., insulina o hipoglucemiantes orales).

Síndrome de Turner: No se dispone de resultados a largo plazo sobre la hormona de crecimiento en el síndrome de Turner, por lo tanto el tratamiento debe realizarse bajo estricto control médico.

Hipertensión intracraneal (HI): Se ha informado hipertensión intracraneal (HI) con edema de papila, cambios visuales, dolor de cabeza, náuseas y/o vómitos en un pequeño número de pacientes tratados con somatropina. Los síntomas usualmente ocurren dentro de las primeras ocho (8) semanas luego del inicio del tratamiento con somatropina. En todos los casos reportados, los síntomas asociados con HI rápidamente cesaron luego del cese o la reducción del tratamiento con somatropina.

Se debe realizar una examen del fondo de ojo rutinariamente antes del inicio del tratamiento con somatropina para excluir edemas de papila pre-existentes, y periódicamente a lo largo del tratamiento con somatropina. Si se detecta un edema de papila mediante funduscopia durante el tratamiento con somatropina, el tratamiento debe cesar de inmediato. Si la hipertensión intracraneal es inducida por la somatropina, el tratamiento puede re-iniciarse a una dosis menor luego de que desaparezcan los síntomas.

W

Farm. Mónica Bustos
M.N. 18.268
Directora Técnica - Apoderada
Gemabiotech S.A.



Retención de líquidos: Frecuentemente se observa retención de líquidos durante el tratamiento con somatropina en adultos. Las manifestaciones clínicas de la retención de líquidos son a menudo transitorias y dependientes de la dosis.

Hipotiroidismo: El hipotiroidismo no tratado o no diagnosticado puede impedir una respuesta óptima a la somatropina, en particular el crecimiento en niños. Los pacientes con un riesgo inherente a desarrollar enfermedad tiroidea autoinmune o hipotiroidismo primario deben someterse a estudios de su función tiroidea antes del inicio del tratamiento con somatropina. En pacientes con DHC, el hipotiroidismo secundario puede tornarse evidente o empeorar durante el tratamiento con somatropina. Por consiguiente, los pacientes tratados con somatropina deben hacerse estudios periódicos sobre la función tiroidea y la terapia de reemplazo de hormona tiroidea debe iniciarse o ajustarse apropiadamente cuando sea necesario.

En los pacientes con hipopituitarismo (deficiencias múltiples de hormonas), el tratamiento de reemplazo hormonal estándar debe ser monitoreado en forma cuidadosa cuando se administre conjuntamente tratamiento con somatropina.

Desplazamiento de la Epífisis de la Cabeza Femoral en Pacientes Pediátricos: El desplazamiento de la epífisis de la cabeza femoral puede producirse con mayor frecuencia en pacientes que experimentan un crecimiento acelerado. Cualquier paciente pediátrico que experimente una cojera o se queje de dolor en la cadera o en la rodilla durante el tratamiento con somatropina debe ser evaluado cuidadosamente.

Progresión de escoliosis pre-existente en pacientes pediátricos: Se puede producir progresión de la escoliosis en pacientes que experimentan un crecimiento acelerado. Debido a que la somatropina aumenta la velocidad del crecimiento, los pacientes con una historia clínica de escoliosis que son tratados con somatropina deben ser monitoreados para controlar la progresión de la escoliosis. No obstante, el tratamiento con somatropina no ha sido asociado con un aumento de la incidencia de escoliosis.

Reacciones locales y sistémicas: La administración de somatropina por vía subcutánea en el mismo sitio durante un tiempo prolongado puede producir atrofia tisular. Esto puede evitarse rotando el sitio de inyección. Como con cualquier proteína, puede ocurrir una reacción alérgica sistémica o local. Los pacientes y/o sus padres deben informarse acerca de la posibilidad de estas reacciones y buscar asistencia médica inmediatamente si estas reacciones llegaran a ocurrir.

Pruebas de Laboratorio: Los niveles séricos de fósforo inorgánico, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea e IGF-I pueden aumentar luego de la administración de somatropina.

Competencia deportiva: La somatropina está clasificada como sustancia controlada y prohibida en la actividad deportiva (Clase E. Hormona peptídicas: miméticos y análogos). Se advierte a los deportistas que el principio activo de SOMACTIVE® puede causar una reacción positiva en las pruebas utilizadas para los controles antidoping.

Síndrome de Prader-Willi: a menos que los pacientes con síndrome de Prader-Willi también presenten diagnóstico de deficiencia de hormona del crecimiento, SOMACTIVE no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presenten retraso del crecimiento debido a síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente. Ha habido comunicaciones de casos de apnea del sueño y de muerte súbita tras el inicio de la terapia con hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que presentaban uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad grave, historia de obstrucción de las vías respiratorias superiores o de apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Pancreatitis en niños: los niños tratados con somatropina presentan un aumento del riesgo de desarrollar pancreatitis en comparación con los adultos tratados con somatropina. A pesar de

Handwritten signature

Handwritten signature
 Farm. Mónica Bustos
 M.N. 15.259
 Directora Técnica Apoderada
 Gemabiotech S.A.

que la pancreatitis es rara, debe ser considerada en niños tratados con somatropina que presentan dolor abdominal.

Para mayor información se sugiere consultar la lista de sustancias prohibidas de la Secretaría de Deportes de la Nación (www.deportes.gov.ar).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibición de 11 β -hidroxiesteroide Dehidrogenasa Tipo 1 (11 β -HSD-1): La somatropina inhibe la actividad de 11 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD-1) en el tejido adiposo y hepático, y puede tener un importante impacto sobre el metabolismo del cortisol y la cortisona. En consecuencia, se puede revelar un hipoadrenalismo secundario durante el tratamiento con somatropina, requiriendo tratamiento de reemplazo de glucocorticoides. Asimismo, los pacientes con tratamiento de reemplazo de glucocorticoides por hipoadrenalismo diagnosticado previamente pueden necesitar un aumento en la dosis de mantenimiento o stress. Esto se debe tener en cuenta especialmente en pacientes tratados con acetato de cortisona y prednisona ya que la conversión de estos esteroides a sus metabolitos biológicamente activos es dependiente de la actividad de la enzima 11 β HSD-1.

Reemplazo de glucocorticoides: La terapia excesiva con glucocorticoides puede atenuar los efectos promotores del crecimiento de la somatropina en niños. Por lo tanto, la terapia de reemplazo de glucocorticoides debe ser cuidadosamente ajustada en niños con terapias concurrentes de glucocorticoides y somatropina para prevenir el hipoadrenalismo y un efecto inhibitorio sobre el crecimiento.

Drogas metabolizadas por el citocromo P450: Datos publicados indican que el tratamiento con somatropina aumenta la degradación de antipirinas vía citocromo p450 (CYP450) en humanos. Estos datos sugieren que la administración de somatropina puede alterar la eliminación de compuestos metabolizados por las enzimas CYP450 en el hígado (p.ej., corticosteroides, esteroides sexuales, anticonvulsivantes, ciclosporina). Se recomienda monitorear cuidadosamente cuando se administra somatropina conjuntamente con drogas metabolizadas por enzimas CYP450 en el hígado. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios formales de interacción.

Estrógenos orales: En las mujeres adultas con terapia de reemplazo de estrógenos puede ser necesaria una dosis mayor de somatropina para lograr el objetivo determinado para el tratamiento.

Insulina y/o agentes hipoglucemiantes orales: En pacientes con diabetes mellitus que requieren tratamiento con drogas, la dosis de insulina y/o hipoglucemiantes orales puede requerir un ajuste cuando se inicia la terapia con somatropina.

Embarazo y Lactancia

Embarazo categoría B. No se llevaron a cabo estudios de reproducción en animales con somatropina. Se desconoce si puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si afecta la capacidad reproductiva.

Estudios de reproducción llevados a cabo con otro producto de somatropina aprobado en dosis de 0.3, 1 y 3.3 mg/Kg./día administrado por vía SC en ratas y 0.08, 0.3, y 1.3 mg/kg/día administrado por vía intramuscular (IM) en conejos (la dosis mayor era 24 veces y 19 veces la dosis terapéutica recomendada en humanos, respectivamente.) produjo una disminución en el aumento de peso materno pero no se registraron efectos teratogénicos. En ratas que recibieron dosis subcutáneas durante la gametogénesis y hasta 7 días de embarazo, 3.3 mg/kg/día (aproximadamente 24 veces la dosis en humanos) se produjo anestro o ciclo estral extendido en hembras y menor movilidad de los espermatozoides en machos. Cuando fue administrado a ratas embarazadas (Días 1 a 7 de gestación) a 3.3 mg/kg/día, se observó un pequeño aumento en muerte fetal. A dosis de 1 mg/kg/día (aproximadamente 7 veces la dosis



92

Farm. Monitora Mos
M.N. 15.244
Directora Técnica Aprobada
Gemabiotec S.A.



en humanos) las ratas exhibieron ciclos estrales ligeramente extendidos, mientras que con 0,3 mg/kg/día no se registró ningún efecto.

En estudios perinatales y postnatales en ratas, dosis de somatropina de 0,3, 1 y 3,3 mg/kg/día de otro producto de somatropina aprobado promovió el crecimiento en las madres pero no en los fetos. Ratas jóvenes sometidas a la dosis más alta exhibieron una ganancia de peso mayor durante la lactancia, pero este efecto desapareció a las 10 semanas de edad. No se registraron efectos adversos en la gestación, morfogénesis, parto, lactancia y desarrollo post-natal o en la capacidad reproductiva de la prole a causa de la somatropina. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios en animales no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, esta droga debería ser usada durante el embarazo solamente si es claramente necesaria.

Lactancia

No se conoce si somatropina se excreta en la leche humana. Muchas drogas son excretadas en la leche humana y en consecuencia se debe tener precaución cuando se administra SOMACTIVE® a una mujer amamantando.

REACCIONES ADVERSAS

Esta lista presenta las reacciones adversas más serias y/o más frecuentemente observadas durante el tratamiento con somatropina:

- Muerte súbita en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi con factores de riesgo como obesidad severa, antecedentes de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea durante el sueño e infección respiratoria no identificada.
- Tumores intracraneales, en particular meningiomas, en adolescentes/adultos jóvenes tratados con radiaciones en la cabeza en la infancia por una primera neoplasia.
- Intolerancia a la glucosa incluyendo tolerancia a la glucosa disminuida, glucosa disminuida en ayunas y diabetes mellitus.
- Hipertensión intracraneal
- Retinopatía diabética significativa.
- Desplazamiento de la epífisis de la cabeza femoral en pacientes pediátricos.
- Progresión de escoliosis preexistente en pacientes pediátricos.
- Retención de líquidos manifestado por edema, artralgias, mialgias, síndromes de compresión de nervios, incluyendo síndrome de túnel carpiano y parestesias.
- Revelamiento de hipotiroidismo central latente.
- Reacciones en el sitio de inyección, exantemas y lipoatrofia (así como reacciones raras de hipersensibilidad).

SOBREDOSIS

Corto plazo: La sobredosis en el corto plazo puede producir inicialmente hipoglucemia y posteriormente hiperglucemia. Además, la sobredosis con somatropina puede producir retención de líquidos.

Largo plazo: La sobredosis en el largo plazo puede producir síntomas de gigantismo y/o acromegalia consistente con los efectos conocidos del exceso de hormona de crecimiento.

Ante una eventual sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología

En Argentina:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Centro Nacional de Intoxicaciones - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/

4658-7777/ 0800-333-0160

Farm. Mónica Bustos
M.N. 15.259
Directora Técnica - Apoderada
Gemabiotech S.A.



DATOS FARMACÉUTICOS

Vencimiento

24 meses a 2-8 °C (refrigerado en heladera)

Precauciones especiales para su conservación

Conservar en el refrigerador a 2°C – 8°C en el envase original y protegido de la luz.
No congelar. Después de reconstituido, el vial puede ser conservado en heladera hasta 24 horas así preparado.

Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo 1 de 3 ml conteniendo 1.33 mg (4 UI) de SOMACTIVE® y una jeringa de vidrio tipo 1 de 1.5 ml conteniendo 1.0 ml de agua para solución inyectable.
Cada envase de SOMACTIVE® contiene 1 vial, 1 jeringa, con dos agujas.
SOMACTIVE® 4 UI se presenta en envase con 1, 7 ó 15 blisters conteniendo un vial, una jeringa y las dos agujas por blister.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cualquier producto no usado o material de descarte debe ser eliminado acorde a los requerimientos locales.

Condición de expendio

Venta bajo receta archivada.

Instrucciones de uso

Cómo administrar el producto

El tratamiento con SOMACTIVE® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de las patologías descriptas en el ítem indicaciones.

La duración del tratamiento debe decidirla el médico.

Antes de la administración, se prepara la solución para inyección de SOMACTIVE® empleando para ello un vial de SOMACTIVE® y 1.0 ml de líquido de la jeringa prellenada con disolvente. 1.0 ml de la solución así preparada de SOMACTIVE® se inyecta por vía Subcutánea (SC).

El proceso descrito lo realizará el médico o su asistente. También lo podrá efectuar Ud. mismo, una vez que se le haya instruido y capacitado en la técnica de manera suficiente y cuidadosa.

ay

Farm. Mónica Bustos
M.N. 14.218
Directora Técnica - Apoderada
Gemstron S.A.



Para la administración de SOMACTIVE® lea las siguientes instrucciones:

I. Preparativos para la autoinyección:

1. Reunir todo lo necesario para la autoinyección:
 - La jeringa prellenada con disolvente para SOMACTIVE® (Agua para inyectables)
 - El vial de SOMACTIVE®
 - Agujas (para introducir el solvente en el vial de SOMACTIVE® y para la inyección subcutánea).
 - Toallitas o torundas de algodón con alcohol.
 - Contenedor para desechar el vial, la jeringa y agujas usadas.
2. Lávese las manos cuidadosamente con agua y jabón.
3. Quite la cubierta protectora del vial de SOMACTIVE®
4. Use las toallitas o torundas de algodón con alcohol para limpiar la superficie superior del vial de SOMACTIVE® muévalas en una sola dirección y use una sola toallita o torunda de algodón.

NOTA: Deje la toallita o torunda de algodón con alcohol encima del vial hasta el momento de su empleo.

II. Inyección del volumen requerido de disolvente (1.0 ml) en el vial de SOMACTIVE®

1. Con las manos apoyadas sobre una superficie estable, saque la jeringa prellenada con disolvente de su envoltorio. Quite la cubierta protectora desde la base de la jeringa prellenada tirando de ella. Procure no tocar el extremo expuesto de la jeringa. No empuje el émbolo.
2. Saque la aguja de su envoltorio y conéctela firmemente a la punta de la jeringa. Retire el capuchón de plástico de la aguja sin tocar la aguja.
3. Sujutando el vial de SOMACTIVE® sobre una superficie estable, introduzca lentamente la aguja de la jeringa (que contiene 1.0 ml de líquido) hasta el final a través del tapón del vial.
4. Empuje lentamente el émbolo hacia abajo, dirigiendo la aguja hacia la pared del vial para que el líquido escurra por ésta (la inyección del líquido directamente sobre el polvo producirá un exceso de espuma).
5. Asegúrese que la aguja no entre en contacto con el polvo ni con la solución obtenida.
6. Después de haber inyectado completamente el disolvente de la jeringa dentro del vial de SOMACTIVE®, mantenga el vial sujeto entre los dedos pulgar, índice y medio, suelte el émbolo y deje que la jeringa se apoye en su mano.
7. Gire suavemente el vial con la mano para disolver completamente el polvo blanco de SOMACTIVE®

NO AGITAR

8. Examine de cerca la solución (debe ser transparente).

III. Extracción del volumen requerido de solución para inyección (1.0 ml) con la jeringa

NOTA: Antes de extraer el líquido reconstituido, empuje el émbolo hasta el final de la jeringa para expulsar el aire que pudiera quedar en su interior y manténgalo de esa forma.

1. Incline ligeramente el vial de solución de SOMACTIVE® manteniendo la punta de la aguja en el punto más bajo del vial.

(9)

Farm. México Biotos
M.M. 15 259
Dirección Técnica - Apoderada
Genabiotech S.A.

-14255



NOTA: Mantenga la punta de la aguja dentro del líquido.

2. Tire del émbolo para extraer todo el líquido del vial.
3. Ponga el vial boca abajo y mantenga la jeringa con la aguja dirigida hacia arriba.
4. Golpee suavemente con el dedo la jeringa hasta que todas las burbujas de aire, que puedan existir, suban a la parte superior del cuerpo de la jeringa.
5. Empuje cuidadosamente el émbolo para expulsar SOLO EL AIRE a través de la aguja.
6. Desconecte la jeringa de la aguja y deje esta última en el vial.
7. Coloque la jeringa (sin aguja) sobre una superficie, asegurándose de que la punta de la jeringa (cono) no toque la superficie.
8. Tome la segunda aguja, sáquela de su envoltorio y conéctela firmemente a la punta de la jeringa sin quitarle su capuchón plástico.
9. Deseche el resto de solución que quede en el vial y la aguja que encuentra en él.

NOTA: La inyección debe administrarse inmediatamente después de componer la mezcla. Si la inyección tuviera que retrasarse, colocar la solución en la heladera (entre 2°C y 8°C) e inyectarla dentro de las 6 horas siguientes. No congelar la solución.

IV. Elección y preparación del lugar de inyección y administración de la solución de SOMACTIVE® (1.0 ml) por vía subcutánea (SC)

1. Elija el lugar de inyección. Sostenga la jeringa como un lápiz o un dardo. Use un área de inyección diferente cada vez. Los lugares de inyección deben estar en las siguientes áreas:
 - Brazos (región pósterio-superior)
 - Muslos

NOTA: No inyectar en un área que en la que Ud. perciba bultos, nódulos, lesiones o dolor. No inyectar en un área en que la piel esté descolorida, deprimida, con costras o lesionada. Informe al médico sobre cualquier alteración que observe.

2. Emplee una torunda de algodón con alcohol para limpiar la piel en el lugar de inyección. Déjelo secar al aire.
3. Deseche la torunda.
4. Tome la jeringa y quite el capuchón plástico, asegurándose de no tocar la aguja.
5. Pellizque suavemente la piel que rodea al sitio de inyección (para levantarla un poco formando un pliegue subcutáneo).
6. Apoyando la muñeca en la zona próxima al sitio de inyección, introduzca la aguja recta a través piel y dentro del pliegue subcutáneo formado por el pellizco, con un movimiento rápido y firme.
7. Inyecte el medicamento empujando el émbolo con un movimiento lento y constante (empuje el émbolo hasta el final, hasta que la jeringa este vacía).
8. Apretando un algodón sobre el lugar de inyección, retire la aguja de la piel.
9. Masajee suavemente el lugar de inyección con una torunda de algodón o una gasa seca.
10. Descarte la jeringa y la aguja en el contenedor para desechos. La aguja debe desecharse cubierta con su capuchón plástico. Nunca descarte una aguja sin su protección. Utilice un envase plástico para descartar las agujas

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Utilícese sólo por indicación y bajo la supervisión médica.

No repita el medicamento sin indicación médica.

No utilice este medicamento si observa signos de deterioro.

No utilice éste, ni cualquier otro medicamento en fecha posterior a la de su vencimiento.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.

FARM. TÉCNICA BUSTOS
M.N. 15.249
Directora Técnica - Autorizada
Gemabiotec S.A.



Especialidad Medicinal Autorizada Por El Ministerio De Salud De La Nación

Certificado N°: 57.362

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o

llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

GEMABIOTECH S.A.

Dirección: Fray Justo Sarmiento 2350, Olivos, CP: B1636AKJ, Pcia. Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Mónica Bustos, Farmacéutica.

Elaboración: Estados Unidos 5105, Malvinas Argentinas, CP B1667JHM, Pcia. Buenos Aires, Argentina.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.

Puede informar los eventos adversos a GEMABIOTECH S.A.: Llamando en forma gratuita al 0-800-888-0009 o enviando un mail a la unidad de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@gemabiotech.com.

Última revisión autorizada:

Farm. Mónica Bustos
M.N. 15.259
Directora Técnica - Apoderada
Gemabiotech S.A.