



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

DISPOSICIÓN Nº 8420

BUENOS AIRES, 14 OCT 2015

VISTO el Expediente nº 1-47-1110-000789-14-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOSIDUS S.A. solicita se autorice una nueva concentración, nueva forma farmacéutica, nuevo envase, nueva conservación, nuevo nombre y nuevo elaborador para la especialidad medicinal denominada HHT/SOMATROPINA; autorizada por Certificado Nº 46.109.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley Nº 16.463, Decreto reglamentario Nº 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nº 1.890/92 y 177/93.

Que a fojas 1219 a 1220, y 1218 y 1221 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos, respectivamente.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

Rp. NCB



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

DISPOSICIÓN Nº **8 4 2 0**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma BIOSIDUS S.A. el nuevo nombre para el Certificado N° 46.109, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma BIOSIDUS S.A. la nueva concentración y forma farmacéutica para el Certificado N° 46.109, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Autorízase a la firma BIOSIDUS S.A. el nuevo envase y conservación para el Certificado N° 46.109, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 4º.- Autorízase a la firma BIOSIDUS S.A. el nuevo elaborador para el Certificado N° 46.109, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 5º.- Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 1167 a 1168, 1169 a 1170 y 1173 a 1174 para la presentación de 10 mg/1,5 ml, desglosándose los correspondientes a fojas 1167 a 1168; rótulos de fojas 1171 a 1172, 1175 a

Rp. f. RCR



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

DISPOSICIÓN Nº 8 4 2 0

1176 y 1177 a 1178 para la presentación de 20 mg/3 ml, desglosándose los correspondientes a fojas 1171 a 1172 y prospectos de fojas 1179 a 1191, 1192 a 1204 y 1205 a 1217, desglosándose los correspondientes a fojas 1179 a 1191.

ARTICULO 6º. - Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 46.109.

ARTICULO 7º.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva concentración autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 8º.- Inscríbese la nueva concentración, forma farmacéutica, envase, conservación, nombre y elaborador autorizados en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 9º. - Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, anexo, rótulos y prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente nº 1-47-1110-000789-14-3

DISPOSICIÓN Nº 8 4 2 0

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**8...4...2...0**....., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.109, y de acuerdo con lo solicitado por la firma BIOSIDUS S.A. cuyos datos a continuación se detallan:

- Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000527-96-7
- LUGAR DE ELABORACIÓN: BIOSIDUS S.A., Av. De los Quilmes 137, Bernal, Quilmes, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Elaboración HHT.

Para HHT PEN:

- BIOSIDUS S.A., Av. De los Quilmes 137, C1254ABX, Bernal, Quilmes, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Semielaborado.
- DENVER FARMA S.A., Mozart s/n° del Centro Industrial Garín, 1605, Partido de Escobar, Provincia de Buenos Aires, Argentina; o en BIOSIDUS S.A., Av. De los Quilmes 137, Bernal, Quilmes, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Etapas de llenado y acondicionamiento.

- NOMBRE COMERCIAL: HHT PEN
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: SOMATROPINA
- CÓDIGO ATC: H01AC01.

fp. *Red*



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

- INDICACIONES: Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos de crecimiento debidos a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento endógena.

Tratamiento a largo plazo en niñas de más de 2 años con trastornos de crecimiento relacionados con el síndrome de Turner. Este debe ser confirmado por un examen genético adecuado apropiado.

Tratamiento de pacientes pediátricos con trastornos de crecimiento relacionados con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátrico con SPW. El diagnóstico de Síndrome de Prader-Willi debe ser confirmado por un examen genético apropiado.

Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que nacieron pequeños para la edad gestacional y presentan retraso en el crecimiento con ausencia de recuperación de la talla a los dos años de edad.

Tratamiento de reemplazo de la deficiencia de GH en adultos cuando están presentes los siguientes criterios:

a) Deficiencia de GH en adultos, aislada o con deficiencia de múltiples hormonas, que comienza como resultado de una enfermedad hipotalámica o hipofisaria, irradiación o cirugía. Deficiencia de GH con inicio en la niñez que no fue confirmada hasta la adultez.

b) Cuando el resultado de la prueba estándar de estimulación para la hormona de crecimiento es negativo, con un pico máximo menor de 5 ng/ ml por

Rp
J.

RUR



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

radioinmunoensayo (RIA) o menor de 2,5 ng/ml cuando es evaluado con anticuerpos monoclonales (IRMA).

En el síndrome de desgaste en pacientes con SIDA.

- FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN INYECTABLE.
- CONCENTRACIÓN: Cada vial contiene 10 mg de SOMATROPINA en una solución de 1,5 ml (6,667 mg/ml), o 20 mg de SOMATROPINA en una solución de 3 ml (6,667 mg/ml).
- EXCIPIENTES: L-Histidina 0,67 mg; Manitol 40,00 mg; Poloxamer 188 3,00 mg; Fenol 3,00 mg; Hidróxido de sodio c.s.p. pH: 6,0; Agua para inyectables c.s.p. 1,00 ml.
- ORIGEN Y FUENTE DE LOS INGREDIENTES/S FARMACÉUTICO/S ACTIVO/S: BIOTECNOLÓGICO
- ENVASES: cartucho de vidrio Tipo I con tapón de bromobutilo de color gris y hermeta de aluminio con sellos de bromobutilo, color plateado.
- CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: envases conteniendo un cartucho de somatropina.
- PRESENTACIONES: envases conteniendo un cartucho de somatropina.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: Veinticuatro (24) meses a 2° C a 8° C, no congelar y protegido de la luz.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA.

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

Rp.
7.
RER



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

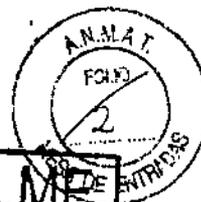
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BIOSIDUS S.A., Certificado de Autorización N° 46.109, en la Ciudad de Buenos Aires, **1.4.OCT..2015**

Expediente N° 1-47-1110-000789-14-3

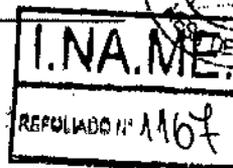
DISPOSICIÓN N° **8 4 2 0**

Rp.
NR

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Proyecto de Rótulos – HHT PEN 10 mg/ 1,5 ml



8420

HHT PEN
SOMATROPINA
10 mg/1,5 ml
Solución inyectable
Industria Argentina - Venta bajo receta
ATC H01AC01

Composición

Cada cartucho de somatropina formulación líquida contiene:

Somatropina	6,7 mg/ml.
Excipientes	L-Histidina
	Manitol
	Poloxamer 188
	Fenol
	Hidróxido de sodio
	Agua para inyección

POSOLOGIA: Ver prospecto interno

LOTE N°

VENCIMIENTO:

Contenido: Envases conteniendo 1 cartucho de somatropina formulación líquida.

VIA DE ADMINISTRACION: SUBCUTANEA - INTRAMUSCULAR.

CONSERVAR ENTRE 2 Y 8°C.

PROTEGIDA DE LA LUZ.

NO CONGELAR.

EN CASO DE CONGELAMIENTO, DESCARTAR EL PRODUCTO.

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE PRESCRIBIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

SU ADMINISTRACIÓN DEBE SER SUPERVISADA POR EL MÉDICO.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por:

BIOSIDUS S.A.

Administración: Constitución 4234, (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

Planta: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Provincia de Buenos Aires

Página 1 de 2

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APOSPADO
BIOSIDUS S.A.

~~MERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.~~

BIOSIDUS

HHT PEN – Somatropina

8420

Original

Proyecto de rótulos



INA.ME.
REFOLIADO N° 1168

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari. Farmacéutico.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:

Nota: El mismo texto se utilizará en los envases conteniendo el resto de las presentaciones

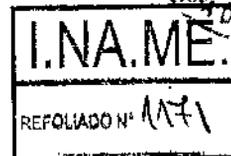
Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

CS



Proyecto de Rótulos – HHT PEN 20 mg/ 3 ml



HHT PEN
SOMATROPINA

20 mg/3 ml

Solución Inyectable

Industria Argentina - Venta bajo receta

ATC H01AC01

Composición

Cada cartucho de somatropina formulación líquida contiene:

Somatropina	6,7 mg/ml.
Excipientes	L-Histidina
	Manitol
	Poloxamer 188
	Fenol
	Hidróxido de sodio
	Agua para inyección

POSOLOGIA: Ver prospecto interno

LOTE N°

VENCIMIENTO:

Contenido: Envases conteniendo 1 cartucho de somatropina formulación líquida.

VIA DE ADMINISTRACION: SUBCUTANEA - INTRAMUSCULAR.

CONSERVAR ENTRE 2 Y 8°C.

PROTEGIDA DE LA LUZ.

NO CONGELAR.

EN CASO DE CONGELAMIENTO, DESCARTAR EL PRODUCTO.

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE PRESCRIBIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

SU ADMINISTRACIÓN DEBE SER SUPERVISADA POR EL MÉDICO.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por:

BIOSIDUS S.A.

Administración: Constitución 4234, (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina

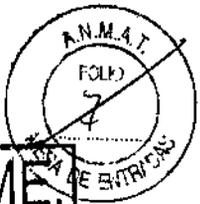
Planta: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Provincia de Buenos Aires

Página 1 de 2

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

or



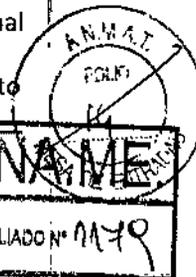
Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari. Farmacéutico.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:

Nota: El mismo texto se utilizará en los envases conteniendo el resto de las presentaciones

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.

CV



HHT PEN® 20 UI./ml

Somatropina

Solución inyectable (S.C. - I.M.)

Industria Argentina - Venta bajo receta

PROPIEDADES:

La somatotrofina u hormona de crecimiento (GH, por su sigla en inglés) es la hormona más abundante producida por la parte anterior de la hipófisis. Es sintetizada y secretada por células especializadas, los somatotropos. La secreción diaria de GH varía en el transcurso de la vida: su concentración es elevada en niños, alcanzando los niveles máximos durante la adolescencia, en tanto que durante la adultez la concentración disminuye progresivamente. La secreción de GH ocurre en forma pulsátil e irregular; entre pulsos, la GH circulante disminuye hasta cifras que son, a veces indetectables con algunos de los métodos de valoración actuales. La amplitud de los pulsos de secreción es máxima por la noche y el periodo más constante de secreción de GH es poco después del inicio del sueño profundo.

HHT PEN® contiene somatropina, hormona de crecimiento humana recombinante, cuya secuencia de aminoácidos es idéntica a la hormona de crecimiento humana natural. La somatropina, principio activo de HHT PEN® está formada por una cadena polipeptídica única de 191 aminoácidos, su peso molecular es de 22.124 Da, tiene dos enlaces disulfuro y no está glicosilada. Es producida mediante tecnología de ADN recombinante en cultivos de bacteria. Las etapas de purificación subsiguientes garantizan una hormona de crecimiento humana de muy alta pureza, apta para ser utilizada como principio activo de HHT PEN®.

COMPOSICION:

Cada cartucho de 3ml de HHT PEN® 20 UI/ml contiene (por ml):

Somatropina 6,67 mg (20 UI)

Excipientes

L-Histidina	0,67mg
Manitol	40,00mg
Poloxamer 188	3,00mg
Fenol	3,00mg



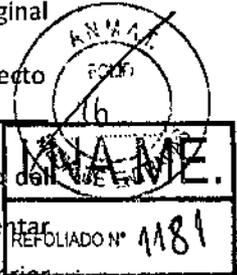
Hidróxido de sodio	q.s.ad. pH: 6,0
Agua para inyección	q.s.ad. 1,00ml

FARMACOLOGIA CLINICA:

En estudios preclínicos y clínicos, la somatropina ha demostrado ser terapéuticamente equivalente a la hormona de crecimiento originada en la hipófisis. En pacientes pediátricos que presentan deficiencia de hormona de crecimiento (DHC), Síndrome de Turner (ST), Síndrome de Prader-Willi (SPW) o que nacieron pequeños para la edad gestacional y no presentaron recuperación en la talla luego de los dos años de vida, el tratamiento con somatropina estimula el crecimiento lineal además de cambios favorables en la composición corporal. En pacientes con DHC tratados con somatropina se normalizan los niveles del Factor de Crecimiento Insulino-símil 1 (IGF-1, por *Insulin-Like Growth Factor I*). En adultos con DHC, el tratamiento con somatropina da como resultado una mejoría en la calidad de vida, reducción del tejido graso, incremento de la masa muscular, modificaciones metabólicas que incluyen cambios beneficiosos en el metabolismo de los lípidos y normalización de las concentraciones de IGF-1.

La somatropina induce el crecimiento en humanos y además ejerce otras acciones:

- Sobre el metabolismo glucídico, disminuye la tolerancia a los hidratos de carbono. Los pacientes pediátricos, fundamentalmente en el periodo neonatal, que presentan hipopituitarismo y DHC pueden experimentar hipoglucemia, que se revierte con el tratamiento con HHT PEN®. Grandes dosis de HHT PEN® o su utilización en personas sin deficiencia de GH puede alterar la tolerancia a la glucosa así como aumento de los niveles de insulina en sangre.
- Sobre el metabolismo lipídico, tiene efecto lipolítico. En pacientes con DHC la administración de somatropina produce la movilización de lípidos, reduciendo la grasa corporal e incrementando los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres.
- Sobre el metabolismo de proteínas, presenta efecto anabólico. El crecimiento lineal es facilitado en parte por el incremento de la síntesis de proteínas a nivel celular. Al iniciar la terapia con somatropina se produce retención de nitrógeno, con disminución de la excreción del mismo a nivel urinario.
- Sobre el metabolismo electrolítico, la somatropina induce retención de sodio, potasio, agua y fósforo. La concentración sérica de fosfato inorgánico está incrementada en pacientes con DHC después de la terapéutica con somatropina. El calcio sérico no presenta alteraciones significativas causadas por el tratamiento con somatropina, pudiendo aumentar



transitoriamente al inicio del tratamiento (en los primeros 6 meses), reflejo del aumento del recambio óseo producto del crecimiento. La hormona de crecimiento puede aumentar transitoriamente la calciuria (alrededor del tercer mes de tratamiento), con posterior descenso.

- Sobre el crecimiento óseo, la somatropina estimula el crecimiento de los huesos en pacientes pediátricos con DHC, Síndrome de Turner, retardo del crecimiento intrauterino sin recuperación ponderal y SPW. El incremento de la longitud corporal resulta de su efecto sobre las placas epifisarias de los huesos largos. Las concentraciones de IGF-1, que es muy importante en el crecimiento óseo, son bajas en pacientes pediátricos con DHC y se incrementan durante el tratamiento con somatropina, al igual que la concentración sérica de la fosfatasa alcalina (un indicador de crecimiento óseo).

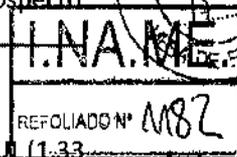
- A nivel de la composición corporal, los pacientes adultos con DHC tratados con somatropina a las dosis recomendadas mostraron una disminución en la masa grasa corporal y un aumento de la masa magra.

Mecanismo de acción:

La somatropina, al igual que la GH endógena, actúa uniéndose a receptores específicos en la superficie de numerosas células. La activación de estos receptores desencadena una cascada de eventos intracelulares, particularmente fosforilaciones, que concluye en la regulación de la expresión de diversos genes, a nivel de su transcripción. La mayoría de los efectos anabólicos de somatropina son mediados por el IGF-1, sintetizado en el hígado y otros tejidos en respuesta a la estimulación de los receptores de GH en su membrana. Las concentraciones de IGF-1 son bajas en pacientes pediátricos con deficiencia de GH, pero se normalizan luego del tratamiento con somatropina.

FARMACOCINETICA:**Absorción:**

El 80% de somatropina se absorbe cuando es inyectada por vía subcutánea. Con HHT PEN®, la máxima concentración plasmática se logra luego de aproximadamente 3.27 ± 1.08 horas de inyectada por vía subcutánea en voluntarios sanos, con una vida media de absorción de alrededor de 0,75 horas. Tras la administración de 4 UI (1.33 mg) de HHT PEN®, el pico plasmático (como media geométrica e Intervalo de Confianza de 95%) en voluntarios adultos sanos fue de 8.32 ± 3.42.

**Distribución:**

El volumen de distribución aparente de la somatropina tras una administración de 4 UI (1.33 mg) en voluntarios sanos es de 139.10 ± 69.40 litros, en adultos con DHC ha sido estimado en $1,3 \pm 0,8$ l/kg. Accede principalmente a órganos altamente perfundidos.

Eliminación:

La somatropina es eliminada principalmente por proteólisis renal y hepática. Aproximadamente el 0,1% de la dosis es eliminada sin cambios. En un estudio en voluntarios sanos luego de la administración de 4 UI (1.33 mg) la vida media de eliminación HL Lambda fue 4.22 ± 1.59 horas. Por inyección subcutánea en voluntarios sanos, la concentración sérica de HHT PEN® declina con una vida media de aproximadamente 6 horas.

Duración de acción:

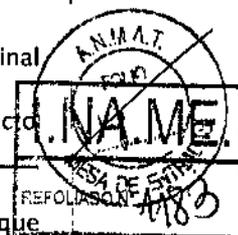
Entre 12 y 48 horas aproximadamente.

Poblaciones específicas y género: No se han realizado estudios de farmacocinética con HHT PEN® en pacientes pediátricos. En adultos con DHC se ha comunicado que la biodisponibilidad de somatropina fue similar en hombres y mujeres.

INDICACIONES Y USOS:

HHT PEN® está indicada para:

1. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presentan retraso en el crecimiento por una secreción inadecuada de la hormona de crecimiento.
2. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presentan retraso en el crecimiento por insuficiencia renal.
3. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos con SPW. El diagnóstico de Síndrome de Prader-Willi debe ser confirmado por un examen genético apropiado.
4. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricas que presentan Síndrome de Turner. Éste debe ser confirmado por un examen genético apropiado.
5. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que nacieron pequeños para la edad gestacional y presentan retraso en el crecimiento con ausencia de recuperación de la talla a los dos años de edad.
6. Tratamiento de reemplazo de la deficiencia de GH en adultos cuando están presentes los siguientes criterios:



- a) Deficiencia de GH en adultos, aislada o con deficiencia de múltiples hormonas, que comienza como resultado de una enfermedad hipotalámica o hipofisaria, irradiación o cirugía. Deficiencia de GH con inicio en la niñez que no fue confirmada hasta la adultez.
- b) Cuando el resultado de la prueba estándar de estimulación para la hormona de crecimiento es negativo, con un pico máximo menor de 5 ng/ml por radioinmunoensayo (RIA) o menor de 2,5 ng/ml cuando es evaluado con anticuerpos monoclonales (IRMA).

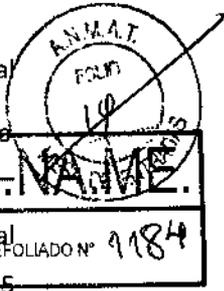
7. En el síndrome de desgaste (*wasting syndrome*) en pacientes con SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida): Este síndrome, frecuente en pacientes con SIDA, implica un deterioro en la calidad de vida y en casos extremos, pone en riesgo la vida del paciente. En pacientes con SIDA, la pérdida de peso y masa muscular se asocia a una mayor incidencia de traumatismos causados por accidentes. HHT PEN® puede ser usada en pacientes infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) cuando su administración es monitoreada por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con SIDA. Antes de comenzar el tratamiento con HHT PEN® es importante descartar otras causas que pueden provocar la caquexia y la disminución de peso en el SIDA, incluyendo insuficiente aporte nutricional, infección secundaria (por ejemplo, tuberculosis), incapacidad de mantener una ingesta adecuada de comida (por ejemplo, complicaciones orales o esofágicas), síndrome de malabsorción, letargo, neoplasia, depresión, insuficiencia suprarrenal o hipogonadismo.

POSOLOGIA:

La dosis debe ser determinada individualmente. Las recomendaciones que siguen son indicativas de lo empleado en ensayos clínicos controlados que mostraron la eficacia del tratamiento.

Disgenesia gonadal (Síndrome de Turner), por inyección subcutánea, 45–50 microgramos/kg/día (0,7 a 1 UI/Kg o 0,40 a 0,50 mg/Kg de peso/semana) o 1,4 mg/m²/día.

Déficit de hormona de crecimiento en niños, por inyección subcutánea o intramuscular, 23–39 microgramos/kg/día (0,5 a 0,7 UI/Kg o 0,25- 0,30 mg/Kg de peso por semana) o 0,7–1 mg/m²/día.



Anormalidades en el crecimiento de niños con baja estatura al nacer para la edad gestacional cuyo crecimiento no ha recuperado a los 4 años o más, por inyección subcutánea, 35 microgramos/kg/día (0,7 a 1 UI/Kg a 0,25-0,35 mg/Kg de peso por semana) o 1 mg/m²/día

Síndrome de Prader-Willi, por inyección subcutánea en niños con velocidad de crecimiento mayor a 1 cm/año, en combinación con una dieta hipocalórica, 35 microgramos/kg /día (0,7 a 1 UI/Kg o 0,25-0,33 mg/Kg de peso por semana) o 1 mg/m²/día; máximo 2,7 mg/día

Insuficiencia renal crónica en niños (función renal disminuida en menos del 50%), por inyección subcutánea, 45–50 microgramos/kg/ día (0,7 a 1 UI/Kg o 0,25-0,35 mg/Kg) o 1,4 mg/m²/día (pueden ser necesarias dosis más altas) ajustada si fuera necesario luego de 6 meses.

Deficiencia de GH en adultos, por inyección subcutánea, inicialmente 150–300 microgramos diariamente (0,12 UI/Kg a 0,05 mg/Kg de peso por semana), aumentada gradualmente si se requiere un máximo de 1 mg por día; usar la dosis efectiva mínima (los requerimientos pueden disminuir con la edad)

Deficiencia del gen SHOX en niños, por inyección subcutánea, 45–50 microgramos/kg/día (0,7 a 1 UI/Kg o 0,25-0,33 mg/Kg de peso semana).

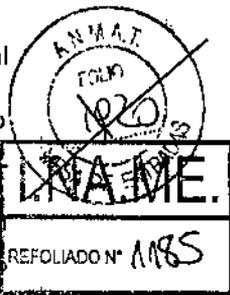
- Síndrome de desgaste (*Wasting syndrome*) en pacientes adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), por inyección subcutánea, 100 microgramos/kg por día (0,26 a 0,3 UI o 0,1 mg/Kg de peso/día) hasta un máximo de 6 mg por día, por 48 semanas. Se deberá considerar discontinuar el tratamiento si no se alcanza una respuesta a las 12 semanas

HHT PEN® se debe administrar con una lapicera dosificadora reusable (ver Presentaciones).

CONTRAINDICACIONES:

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
AFODERADO
BIOSIDUS S.A.

SERGIO SPOCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.



HHT PEN® no debe ser administrada cuando existen evidencias de enfermedad neoplásica en actividad. En caso de antecedentes de neoplasia, deberá iniciarse el tratamiento con HHT PEN® una vez finalizado el tratamiento antineoplásico correspondiente. Ante la evidencia de un tumor activo, deberá discontinuarse el tratamiento con HHT PEN®. HHT PEN® no debe ser administrada para estimular el crecimiento en niños con epífisis cerradas.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con HHT PEN® en pacientes con complicaciones de cirugía a cielo abierto, cirugía abdominal o traumatismo, ni en pacientes que presentan falla respiratoria aguda. La hormona de crecimiento está contraindicada en pacientes con SPW, severamente obesos o que presentan deterioro respiratorio importante valorado por espirometría.

PRECAUCIONES:

El tratamiento con HHT PEN® debe ser indicado por un especialista, quien mediante estudios adecuados, deberá verificar el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento antes de iniciar el tratamiento, así como la eventual presencia de alteraciones en otras hormonas adenohipofisarias.

Durante el tratamiento con HHT PEN®, deberá efectuarse un cuidadoso control sobre los pacientes con diabetes, con intolerancia a la glucosa o con factores de riesgo como obesidad o historia familiar de diabetes de Tipo II. En pacientes insulino-dependientes, deberá ajustarse periódicamente la dosis de insulina.

Se han detectado algunos casos de leucemia en niños tratados con somatropina, con una frecuencia ligeramente mayor a la observada en los niños sin déficit de hormona de crecimiento, pero no pudo establecerse una relación de causalidad.

Algunos pacientes pueden desarrollar hipotiroidismo durante el tratamiento con HHT PEN®, por lo que los pacientes deben ser sometidos a controles regulares de la función tiroidea.

Los pacientes pediátricos con desórdenes endócrinos, incluyendo DHC, tienen una alta incidencia de luxación de la epífisis del fémur. Durante el tratamiento con HHT PEN®, deberá evaluarse cuidadosamente la aparición de renquera o manifestación de dolor en cadera o rodillas. Los pacientes con DHC secundaria a una lesión intracraneal deben ser examinados frecuentemente por la recurrencia o la progresión de la enfermedad.

Debe monitorearse la aparición de lesiones sospechosas de malignidad en la piel.

La escoliosis puede progresar en quienes experimentan un crecimiento rápido. En consecuencia, los pacientes con historia de escoliosis tratados con HHT PEN® deben ser

CR

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.



monitoreados por el riesgo de progresión de la misma. Sin embargo, no se ha podido demostrar que el tratamiento con somatropina incremente la incidencia de escoliosis. La escoliosis es común en pacientes con SPW no tratados; los médicos deben evaluar la posible presencia de esta anomalía, que puede hacerse evidente durante la terapia con somatropina.

NAME.
REFOLIO Nº 1186

Se ha notificado hipertensión intracraneal con papiledema, cambios visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos en un número pequeño de pacientes tratados con hormona de crecimiento. En general, los síntomas ocurren dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento. En todos los casos informados, estos síntomas desaparecieron luego de finalizada la terapia o tras la reducción de la dosis. Es recomendable la realización de un examen del fondo del ojo al comienzo del tratamiento y en forma periódica durante el mismo. Los pacientes con SPW e insuficiencia renal crónica tienen mayor riesgo de padecer hipertensión endocraneana. No hay estudios que demuestren si la somatropina altera la capacidad reproductiva o si es inocua durante el embarazo y la lactancia.

ADVERTENCIAS:

La hormona de crecimiento humana está clasificada como sustancia controlada y prohibida en la actividad deportiva (Clase E. Hormonas peptídicas: Miméticos y análogos). Se advierte a los deportistas que el principio activo de HHT PEN® puede generar una reacción positiva en las pruebas que se practican en ocasión de los controles antidoping. Para información adicional actualizada, se sugiere consultar la lista de sustancias prohibidas en la Secretaría de Deportes de la Nación (www.deportes.gov.ar).

EFFECTOS ADVERSOS:

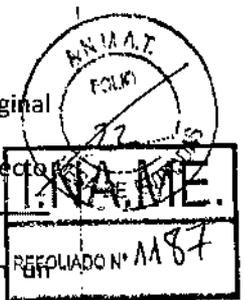
Se han comunicado efectos adversos en menos del 1% de los pacientes tratados con hormona de crecimiento humana recombinante, mayoritariamente en la forma de reacciones transitorias en el sitio de inyección.

El uso prolongado de dosis excesivas de hormona de crecimiento humana en pacientes que no presentan deficiencia de ésta, podría generar rasgos acromegálicos en cara, manos, pies y otros signos clínicos asociados a la misma, que incluyen visceromegalias, diabetes, aterosclerosis, hipertensión arterial, y síndrome del túnel carpiano.

CA

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APROBADO
BIOSIDUS S.A.

BERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.



El desarrollo de anticuerpos contra la hormona de crecimiento puede presentarse en un pequeño número de pacientes. La interferencia con la respuesta al tratamiento en términos de crecimiento ha sido descrita sólo cuando su capacidad de unión excede los 2 mg/L.

Como efectos adversos de incidencia frecuente se han comunicado la otitis media o trastornos auditivos en pacientes con Síndrome de Turner. Durante el tratamiento con somatropina se han descrito con incidencia poco frecuente: síndrome del túnel carpiano, ginecomastia, cefalea, aumento del crecimiento de nervios, dolor articular y muscular, edema periférico, debilidad general, reacciones alérgicas en piel (rash), ictericia, hipertensión intracraneal (visión borrosa, cefalea, náuseas, vómitos, papiledema) y lipodistrofia en el sitio de inyección, que puede disminuir con la rotación del sitio de aplicación.

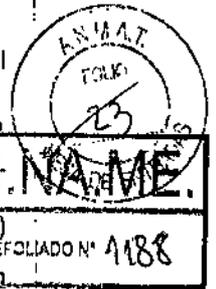
Los síntomas de hipertensión intracraneal usualmente ocurren dentro de las primeras 8 semanas de terapia y desaparecen con la reducción de la dosis o la interrupción de la terapia.

POBLACIONES VULNERABLES:

Niños: Se han descrito en forma infrecuente reacciones en el sitio de inyección (con dolor, hinchazón, sensación de quemazón, fibrosis, nódulos, rash, pigmentación, lipoatrofia, sangrado), hematuria, hipotiroidismo, moderada hiperglucemia, pancreatitis (dolor abdominal, distensión, náuseas, vómitos) y subluxación de la cabeza de fémur (cojera, dolor en la cadera o rodilla).

Pacientes con SIDA: En estudios controlados, la interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue menor al 10% y similar entre los pacientes que recibían hormona de crecimiento y los que recibían placebo. Esos eventos adversos, causados o no por la hormona del crecimiento, fueron: 1) Infecciones (especialmente *Pneumocystis jirovecii*). 2) Sarcoma de Kaposi. 3) Edema. 4) Problemas neurológicos: parestesias, cefalea, convulsiones, hipertonía, nistagmus, síntomas meníngeos, temblor. 5) Alteraciones respiratorias: disnea, tos, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, rinitis, neumonía, bronquitis, pleuritis. 6) Alteraciones gastrointestinales: dolor abdominal, gingivitis, gastritis, diarrea, dispepsia, pancreatitis, hepatitis, colestasis alitiásica. 7) Alteraciones hematológicas: linfadenopatías, eosinofilia, trombocitopenia. 8) Síndrome del túnel carpiano. 9) Alteraciones en la piel: rash, prurito, hiperpigmentación, foliculitis, acné, alopecia, dolor en el sitio de inyección, úlceras en la piel. 10) Desórdenes psiquiátricos: depresión, ansiedad, somnolencia, alteraciones del pensamiento. 11) Desórdenes oculares: retinitis, fotofobia. 12) Alteraciones en la función

CN



hepática. 13) Ginecomastia y dolor en la glándula mamaria. 14) Alteraciones auditivas. 15) Alteraciones cardiovasculares: dolor precordial, hipertensión e hipotensión, anormalidades en el ECG, soplos cardíacos. 16) Alteraciones en los resultados de laboratorio: aumento de los triglicéridos, incremento de la fosfatasa alcalina, incremento de la CPK y LDH, glucosuria, hipokalemia, acidosis, hipoalbuminemia. 17) Epididimitis y alteraciones penianas. 18) Otros: artralgia, fatiga, debilidad muscular, sequedad de mucosas, leucoplasia oral.

El edema, las artralgias o mialgias y la diarrea fueron más frecuentes en los pacientes tratados que en los no tratados. En esos casos no se observó la aparición de anticuerpos específicos.

Modificación de la dosis debida a reacciones adversas en pacientes con SIDA tratados con somatropina:

- Deberá reducirse el 50% de la dosis cuando se presentan: 1) Triglicéridos por encima de 700 mg/dl y glucemia superior a 160 mg/dl; 2) Hipertensión arterial moderada; 3) Artralgias que no responden a la administración de antiinflamatorios; 4) Síndrome del túnel carpiano; 5) Edema que no responde a la administración de diuréticos, o 6) Parestesias severas.

- Debe suspenderse el tratamiento en presencia de: 1) Triglicéridos por encima de 1500 mg/dl y glucemia superior a 160 mg/dl; 2) Pseudotumor cerebral; 3) Insuficiencia cardíaca congestiva; 4) Pancreatitis; 5) Hipertensión mayor a 200/100 mm Hg; 6) Alergia severa, o 7) Parestesias intratables.

La seguridad y la eficacia del tratamiento con somatropina en pacientes pediátricos con SIDA aún no han sido evaluadas en forma completa.

ANTAGONISTAS Y ANTIDOTISMOS:

Puede producirse resistencia a la acción de la hormona de crecimiento en pacientes con cuadros hipercatabólicos, como el síndrome de desgaste asociado a la infección por VIH, y en pacientes con anticuerpos antihormona de crecimiento. Se desconocen antídotos específicos de uso en medicina contra la somatropina.

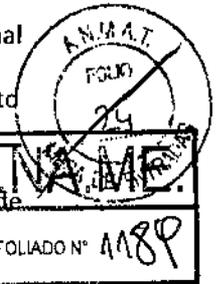
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

La administración concomitante de glucocorticoides puede inhibir el efecto de HHT PEN® sobre el crecimiento (además de reducir la producción endógena de hormona de crecimiento). En caso de déficit de producción de ACTH asociado, deberá ajustarse el eventual tratamiento con glucocorticoides para minimizar su efecto inhibitor sobre el crecimiento.

02

Página 10 de 13
Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.



En el diabético, la administración de hormona de crecimiento puede acarrear un estado de resistencia a la insulina. Se aconseja por lo tanto, un control regular de la glucemia.

Existe evidencia preliminar de la regulación por hormona de crecimiento de varias isoformas de citocromo P-450. Potencialmente, la hormona de crecimiento podría alterar el metabolismo de algunas drogas que se metabolizan por el sistema de citocromos P-450. Por lo tanto, se aconseja un cuidadoso control cuando se administra HHT PEN® concomitantemente con drogas metabolizadas por citocromos P-450.

CARCINOGENESIS - MUTAGENESIS:

No se han realizado estudios sobre carcinogénesis en animales ni en seres humanos. Estudios preliminares con somatropina en animales y en cultivos celulares no revelaron un potencial mutagénico, aunque esto debe aún ser confirmado.

EMBARAZO - FERTILIDAD:

No se han hecho estudios en seres humanos. Estudios en ratas y conejos, con dosis 31 y 62 veces superiores a la dosis pediátrica (en base a la superficie corporal), no demostraron que la somatropina cause efectos adversos en el feto ni deterioro en la fertilidad. La somatropina pertenece a la categoría B de la clasificación de la FDA (los estudios hechos en animales no mostraron evidencia de riesgo, pero se carece de información en humanos).

LACTANCIA:

No se tiene certeza de que la somatropina se secrete a través de leche materna durante la lactancia.

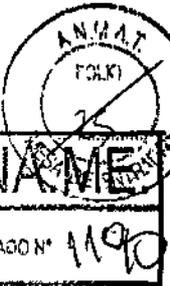
GERIATRIA:

No se han evaluado mediante estudios clínicos específicos la seguridad y la eficacia de la hormona del crecimiento en adultos mayores (65 años o más). Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles a la acción de la somatropina y más proclives al desarrollo de efectos adversos.

SOBREDOSIFICACION:

Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.



No hay datos de sobredosis con HHT PEN®, habiéndose registrado casos aislados con otros preparados de somatropina. Los efectos clínicos de la sobredosificación en dichos casos incluyeron:

Agudos: Hipoglucemia inicial seguida de hiperglucemia.

Crónicos: Signos o síntomas similares a los descriptos para la acromegalia (amenorrea, dolor de espalda, cambios en la visión, excesiva sudoración, debilidad extrema, aumento del tamaño de la cabeza, manos y pies, dolor articular y de las extremidades, poliuria, polidipsia).

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros especializados:

En Argentina: Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666. Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACION:

HHT PEN® debe conservarse en heladera (entre 2 y 8° C), protegida de la luz. No congelar.

PRESENTACIONES:

HHT PEN®: cartucho por 1 unidad.

HHT PEN® debe administrarse con una lapicera dosificadora reusable. Este aplicador será entregado gratuitamente al paciente a través del Programa de Atención para Pacientes "Bio es Vida" 0800-666-2527.

EN CASO DE CONGELAMIENTO, DESCARTAR EL PRODUCTO.

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE PRESCRIBIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

SU ADMINISTRACIÓN DEBE SER SUPERVISADA POR EL MÉDICO.

MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Farmacovigilancia:

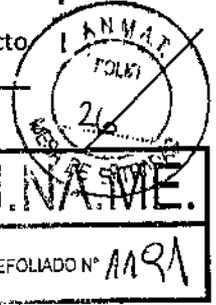
Informar cualquier evento adverso a la unidad de farmacovigilancia de BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina (54-11) 4909-8048.

farmacovigilancia@biosidus.com.ar

Elaborado y comercializado por: BIOSIDUS S.A.

CM



Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina

Planta Ind.: Av. Los Quilmes 137, Bernal, Pcia. de Bs. As.

Director Técnico: Dr. Sergio Secchiari. Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:....

LINEA GRATUITA DE ATENCION PERSONALIZADA 0800 999 2467 (0800-999-BIOS)

Fecha de la última revisión autorizada de prospecto: Septiembre 2015

CS

[Signature]
Dr. JUAN C. BIDEGARAY
APODERADO
BIOSIDUS S.A.

[Signature]
SERGIO SECCHIARI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
BIOSIDUS S.A.