

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Somatropina Biopartners 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis liberta 2 mg de somatropina* (correspondente a 6 UI).

Após reconstituição, 0,2 ml de suspensão contém 2 mg de somatropina (10 mg/ml).

*produzida em *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de ADN recombinante

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada.

Pó branco ou quase branco. O solvente é um líquido límpido, oleoso.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Somatropina Biopartners é indicada na terapêutica de substituição da hormona de crescimento endógena em adultos com deficiência de hormona do crescimento (DHC), com início na infância ou na idade adulta.

Início na idade adulta: Os doentes com DHC na idade adulta são definidos como doentes com patologia hipotalâmico-hipofisária e com, pelo menos, uma deficiência adicional conhecida de uma hormona hipofisária, excluindo a prolactina. Estes doentes devem ser submetidos apenas a um teste dinâmico para diagnosticar ou excluir uma DHC.

Início na infância: Em doentes com DHC isolada com início na infância (sem evidência de doença hipotalâmico-hipofisária ou irradiação craniana), devem ser realizados dois testes dinâmicos após terminar o crescimento, exceto naqueles com concentrações baixas de fator de crescimento I tipo insulina (IGF-I - *Insuline-like Growth Factor-I*) [valor do desvio padrão (DP) < -2], que poderão ser considerados apenas para um teste. O ponto limite do teste dinâmico deve ser rigoroso.

4.2 Posologia e modo de administração

O diagnóstico e a terapêutica com este medicamento devem ser iniciados e monitorizados por médicos com experiência adequada no diagnóstico e no tratamento de doentes com DHC.

Posologia

Somatropina Biopartners deve ser administrada por via subcutânea numa concentração de 10 mg/ml.

Dose inicial

Geralmente, 2 mg uma vez por semana para todos os doentes, com exceção das mulheres submetidas a terapêutica oral de substituição de estrogénios que devem receber 3 mg uma vez por semana. Em doentes mais velhos ou com excesso de peso podem ser necessárias doses mais baixas.

Sexo	Dose inicial
Homens	2 mg (6 UI)
Mulheres (não em estrogénios orais)	2 mg (6 UI)
Mulheres (em estrogénios orais)	3 mg (9 UI)

Ajuste posológico

No início, os níveis de IGF-I dos doentes devem ser avaliados em intervalos de 3 a 4 semanas até que o valor do DP do IGF I esteja no intervalo desejado de -0,5 a +1,5. Devem ser colhidas amostras 4 dias após a dose anterior (Dia 4). Podem ser necessários ajustes posológicos repetidos, em função da resposta do IGF-I dos doentes. As medidas a tomar em função dos níveis de IGF-I são indicadas a seguir.

Valor do DP de IGF-I	Medida tomada na dose anterior	Alteração da dose de cada vez
Valor do DP de IGF-I inferior a -0,5	Aumento	+1,5 mg (mulher em estrogénios orais) +1,0 mg (todos os outros doentes)
Valor do DP de IGF-I no intervalo de -1 a +1 e aumento para um valor do DP de menos de 1 em relação ao valor inicial	Aumento	+1,5 mg (mulher em estrogénios orais) +1,0 mg (todos os outros doentes)
Valor do DP de IGF-I no intervalo de -1 a +1 e aumento para um valor do DP de mais de 1 em relação ao valor inicial	Manter	Nenhuma
Valor do DP de IGF-I no intervalo de +1 a +2	Manter ou diminuir dependendo do estado clínico	Nenhum ou -0,5 mg
Valor do DP de IGF-I superior a +2	Diminuição	-0,5 mg (todos os doentes)

IGF-I = fator de crescimento I tipo insulina, DP = desvio padrão.

Conversão da dose necessária para o volume de injeção e dosagem do frasco para injetáveis

Dose de somatropina (mg)	frascos para injetáveis e solvente necessários para preparação de uma dose*	Volume de injeção (ml)
1	um frasco para injetáveis de 2 mg reconstituído com 0,4 ml de solvente	0,1
1,5		0,15
2		0,2

* Cada frasco para injetáveis contém um excedente de pó de somatropina para permitir retirar a quantidade necessária de somatropina quando reconstituída (ver secção 6.6).

Para outras doses estão disponíveis frascos para injetáveis com 4 ou 7 mg de somatropina.

Deve ser utilizada a dose mínima eficaz. O objetivo do tratamento deverá consistir em concentrações de IGF-I no intervalo de valores do DP de -0,5 a +1,5 da média corrigida para a idade.

A fim de atingir o objetivo definido do tratamento, os homens podem necessitar de doses de hormona do crescimento mais baixas do que as mulheres. A administração de estrogénio oral aumenta as necessidades posológicas nas mulheres. Pode observar-se uma sensibilidade crescente à hormona do crescimento (expressa como alteração no IGF-I por dose de hormona do crescimento) com o decorrer

do tempo, especialmente nos homens. Portanto, a precisão da dose de hormona do crescimento deve ser controlada de 6 em 6 meses.

A posologia de somatropina deve ser diminuída em casos de edema persistente ou de parestesia grave, de modo a evitar o desenvolvimento da síndrome do túnel cárpico.

A dose pode ser reduzida em 0,5 mg de cada vez. Se os sintomas conducentes à diminuição da dose desaparecerem, a dose pode ser mantida no nível inferior ou aumentada de acordo com o esquema de ajustes posológicos acima descrito, dependendo do critério do médico. Se o sintoma reaparecer após o aumento da dose, então a dose deve ser mantida na dose anterior mais baixa.

Populações especiais

Idosos

A experiência do tratamento com somatropina em doentes com mais de 60 anos de idade é limitada. As necessidades posológicas podem diminuir com a idade.

Compromisso renal/hepático

Não existe informação disponível em doentes com compromisso renal ou hepático e não podem ser feitas recomendações posológicas específicas.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Somatropina Biopartners 2 mg na população pediátrica na indicação de tratamento prolongado da insuficiência do crescimento devido a secreção insuficiente de hormona do crescimento endógena. Para o tratamento de crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos de idade devem ser utilizados os frascos para injetáveis de 10 mg e 20 mg deste medicamento.

Modo de administração

O doente ou o prestador de cuidados deve receber formação para assegurar a compreensão do procedimento de administração antes de administrar a injeção.

Somatropina Biopartners é administrada por via subcutânea uma vez por semana. Após reconstituição, a injeção deve ser imediatamente administrada.

A injeção subcutânea deve ser sempre administrada à mesma hora do dia para aumentar a adesão e o local de injeção deve ser diferente para evitar a lipoatrofia.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- A somatropina não deve ser utilizado quando existe qualquer evidência de atividade tumoral. Os tumores intracranianos têm de estar inativos e a terapêutica antitumoral tem de estar concluída antes do início da terapêutica com a hormona do crescimento. O tratamento deve ser descontinuado no caso de evidência de crescimento tumoral.
- O tratamento com somatropina não deve ser iniciado em doentes com doença crítica aguda causada por complicações resultantes de cirurgia de coração aberto ou cirurgia abdominal, traumatismo acidental múltiplo ou em doentes com insuficiência respiratória aguda ou patologias semelhantes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Neoplasias malignas

Doentes com neoplasias malignas anteriores devem ser examinados por rotina quanto à progressão ou recorrência.

Hipertensão intracraniana benigna

No caso de cefaleias intensas ou recorrentes, problemas visuais, náuseas e/ou vômitos, recomenda-se uma fundoscopia para detecção de papiloedema. Caso se confirme papiloedema, o diagnóstico de hipertensão intracraniana benigna deve ser considerado e, se apropriado, o tratamento com a hormona do crescimento deve ser descontinuado. Presentemente, não existe evidência suficiente que permita uma orientação na tomada de decisões clínicas em doentes com hipertensão intracraniana resolvida. Se o tratamento com a hormona do crescimento for reiniciado, é necessária uma monitorização cuidadosa dos sintomas de hipertensão intracraniana.

Sensibilidade à insulina

Como a hormona do crescimento humana (hGH) pode induzir um estado de resistência à insulina e hiperglicemia, os doentes tratados com este medicamento devem ser monitorizados para detecção de sinais de intolerância à glucose. Em doentes com diabetes mellitus já manifesta, pode ser necessário um ajuste da terapêutica antidiabética quando o tratamento com somatropina é iniciado. Os doentes com diabetes, intolerância à glucose ou com outros fatores de risco para a diabetes devem ser frequentemente monitorizados durante a terapêutica com somatropina.

Função tiroideia

A hormona de crescimento aumenta a conversão extratiroideia de T4 para T3, o que pode originar uma diminuição da concentração sérica de T4 e um aumento da concentração sérica de T3. Pode desenvolver-se hipotireoidismo em doentes com hipotireoidismo subclínico central após o início da terapêutica com hormona do crescimento. O tratamento inadequado do hipotireoidismo pode impedir a resposta ótima a somatropina.

Pode desenvolver-se hiperpituitarismo em doentes com hipopituitarismo submetidos a terapêutica de substituição com tiroxina. Por conseguinte, a função tiroideia deve ser monitorizada frequentemente em todos os doentes.

Função suprarrenal

O tratamento com hormona do crescimento pode facilitar o desenvolvimento de insuficiência suprarrenal e crises suprarrenais potencialmente fatais em doentes com DHC orgânica ou com panhipopituitarismo idiopático. É, portanto, crucial avaliar as doses iniciais e de carga de glucocorticóides que possam necessitar de ser ajustadas quando é iniciada a terapêutica com hormona do crescimento.

Adultos com início na infância de DHC

Os doentes adultos jovens com epífises fechadas que foram previamente tratados na infância para a DHC, devem ser submetidos a uma reavaliação da DHC utilizando critérios para doentes adultos (ver secção 4.1) antes de ser iniciada a terapêutica de substituição nas doses recomendadas para adultos.

Outras precauções

Este medicamento não é indicado para o tratamento de doentes com insuficiência do crescimento devido à síndrome de Prader-Willi, a não ser que também tenham um diagnóstico de DHC. Foram notificados casos de apneia do sono e de morte súbita após o início de terapêutica com hormona do crescimento em doentes com síndrome de Prader-Willi que tinham um ou mais dos seguintes fatores

de risco: obesidade grave, antecedentes de obstrução das vias aéreas superiores ou apneia do sono, ou uma infeção respiratória não identificada.

Pode ocorrer hipoglicemia após injeção intramuscular acidental.

Anticorpos

Alguns doentes podem desenvolver anticorpos contra este medicamento. Somatropina Biopartners deu origem a um aumento da formação de anticorpos em aproximadamente 4% dos doentes adultos. A atividade de ligação destes anticorpos foi baixa e não foram associadas consequências clínicas à sua formação.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uma terapêutica glucocorticoide excessiva pode inibir as ações da hGH. A dose deve ser cuidadosamente ajustada em doentes medicados concomitantemente com terapêutica glucocorticoide. A hormona do crescimento aumenta a conversão extratiroidea de tiroxina (T4) em tri-iodotironina (T3) e pode revelar um hipotireoidismo central. Portanto, a terapêutica de substituição com tiroxina poderá ter de ser iniciada ou ajustada.

A hormona do crescimento diminui a conversão de cortisona em cortisol e pode revelar um hipoadrenalismo central não detetado anteriormente ou fazer com que as doses de substituição de glucocorticoides sejam ineficazes.

Em mulheres que tomam estrogénios por via oral pode ser necessária uma dose mais elevada de somatropina para atingir o objetivo do tratamento, ver secção 4.2.

Os doentes que tomam insulina para a diabetes mellitus devem ser monitorizados frequentemente durante o tratamento com somatropina. Como a hGH pode induzir um estado de resistência à insulina, pode ser necessário um ajuste da dose de insulina.

A administração de somatropina pode aumentar a depuração dos compostos que se sabe serem metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450. A depuração dos compostos metabolizados pela isoenzima 3A4 do citocromo P450 (p. ex. esteroides sexuais, corticosteroides, anticonvulsivantes e ciclosporina) pode aumentar resultando em níveis plasmáticos mais baixos destes compostos. Desconhece-se qual é o significado clínico deste facto.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Somatropina Biopartners não é recomendada em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização deste medicamento em mulheres grávidas. Dados muito limitados sobre a exposição de outras preparações de somatropina no início da gravidez não indicaram uma evolução adversa da gravidez. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Durante uma gravidez normal, os níveis de hormona do crescimento hipofisária diminuíram de forma acentuada após 20 semanas de gestação, sendo substituídos quase na totalidade pela hormona de crescimento placentária por volta das 30 semanas. Tendo em consideração os dados anteriores, é

improvável que a continuação da terapêutica de substituição com somatropina seja necessária em mulheres com deficiência de hormona do crescimento no terceiro trimestre da gravidez. Somatropina Biopartners não é recomendada durante a gravidez.

Amamentação

Não foram realizados estudos clínicos com Somatropina Biopartners em mulheres a amamentar. Desconhece-se se a somatropina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano, contudo, a absorção da proteína intacta pelo trato gastrointestinal do recém-nascido é improvável. Devem tomar-se precauções quando este medicamento é administrado a mulheres durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos em animais com outras formulações de somatropina revelaram reações adversas, mas os dados não clínicos disponíveis são considerados insuficientes para se tirarem conclusões firmes sobre a utilização no ser humano (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de somatropina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os ensaios clínicos incluíram aproximadamente 530 doentes tratados com Somatropina Biopartners. Nos casos em que ocorreram reações adversas, estas tenderam a ser transitórias e a sua gravidade foi geralmente ligeira a moderada. O perfil de segurança de Somatropina Biopartners é geralmente consistente com o perfil de segurança bem conhecido de tratamentos diários com a hormona do crescimento. As reações adversas notificadas com mais frequência foram reações relacionadas com o local de injeção, edema periférico, cefaleias, mialgia, artralgia, parestesia, hipotireoidismo e diminuição da tiroxina livre.

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram observadas durante o tratamento com Somatropina Biopartners num estudo clínico controlado de 6 meses com 151 doentes adultos com DHC com início na infância ou na idade adulta e num estudo de prolongamento de 6 meses. As notificações adicionais baseadas na informação publicada sobre tratamentos diários com hormona do crescimento são indicadas com asteriscos.

A frequência das reações adversas abaixo indicadas é definida utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

Infeções e infestações

Frequentes: Herpes simplex

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)

Frequentes: Progressão de neoplasias (1 caso de progressão de neoplasia numa doente com antecedentes de neurofibromatose e radioterapia), acrocordão, craniofaringioma

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: Diminuição ou aumento da contagem de leucócitos, aumento da hemoglobina glicosilada, diminuição da hemoglobina

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: Formação de anticorpos contra a hormona do crescimento

Doenças endócrinas

Frequentes: Insuficiência suprarrenal, diminuição da tiroxina livre, diminuição da tri-iodotironina livre, aumento da TSH sanguínea, hipotireoidismo*

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: Hiperglicemia ligeira*

Frequentes: Alteração da glucose em jejum, hiperlipidemia, aumento da insulina sanguínea, aumento do colesterol sanguíneo, diminuição do sódio sanguíneo, aumento dos triglicéridos sanguíneos, aumento da glicemia, aumento ou diminuição das HDL, aumento das LDL

Desconhecido: Resistência à insulina*

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Insónia

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

Frequentes: Parestesia, hipostesia, síndrome do túnel do carpo, tonturas, sonolência

Raros: Hipertensão intracraniana benigna*

Afeções oculares

Frequentes: Conjuntivite, diminuição da acuidade visual

Afeções do ouvido e do labirinto

Frequentes: Vertigens

Cardiopatias

Frequentes: Taquicardia, frequência cardíaca anormal/irregular

Vasculopatias

Frequentes: Hipertensão, aumento da tensão arterial

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: Epistaxe

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Náuseas

Afeções hepatobiliares

Frequentes: Hiperbilirrubinemia, colecistite, provas hepáticas anormais

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Edema da face, acne, dermatite alérgica, hiperhidrose, urticária, erupção cutânea

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: Lombalgia, dor nas extremidades, artralgia, dor no ombro, rigidez musculoesquelética, dor óssea, fraqueza muscular, sensação de peso, tendinite, edema articular, artrite, dor musculoesquelética, mialgia*

Doenças renais e urinárias

Frequentes: Hematúria, aumento do ácido úrico sanguíneo, aumento da creatinina sanguínea

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Dor nos mamilos

Pouco frequentes: Ginecomastia*

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Edema periférico, edema (local e generalizado)*

Frequentes: Fadiga, dor, astenia, edema da face, tumefação local, edema, sede, mal-estar, dor no peito, aumento de peso, dor no local de injeção

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Aumento do fósforo sanguíneo, aumento ou diminuição do IGF

Descrição de reações adversas selecionadas

Imunogenicidade

Alguns doentes podem desenvolver anticorpos contra a hormona do crescimento humana recombinante (rhGH). Somatropina Biopartners deu origem a um aumento da formação de anticorpos em aproximadamente 4% dos doentes adultos. A atividade de ligação destes anticorpos foi baixa e não foram associadas consequências clínicas à sua formação.

No que respeita aos anticorpos contra proteínas das células do hospedeiro, foram detetados em alguns doentes tratados com este medicamento títulos baixos de anticorpos contra as proteínas de *S. cerevisiae* semelhantes aos níveis da população normal não tratada. É improvável que a produção deste tipo de anticorpos com baixa atividade de ligação seja clinicamente relevante.

Neoplasias malignas/tumores

Foram notificados casos de recorrências de tumores malignos e benignos, de novos tumores e de tumores secundários numa relação temporal com a terapêutica com somatropina.

População pediátrica

Com exceção de reações relacionadas com o local de injeção e a formação de anticorpos contra a rhGH que foram notificadas com mais frequência em crianças do que em adultos, o perfil de segurança de Somatropina Biopartners é semelhante em crianças e adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem aguda pode causar inicialmente hipoglicemia e subsequentemente hiperglicemia. Devido às características de libertação prolongada deste medicamento, são de prever níveis máximos de hormona do crescimento aproximadamente 15 horas após a injeção, ver secção 5.2. A sobredosagem a longo prazo pode causar sinais e sintomas de gigantismo e/ou acromegalia consistentes com os efeitos conhecidos de excesso de hGH.

O tratamento é sintomático e de suporte. Não existe um antídoto para a sobredosagem com somatropina. Recomenda-se efetuar a monitorização da função tiroideia após uma sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas hipotalâmicas e hipofisárias e análogos, somatropina e agonistas; código ATC: H01AC01

A somatropina neste medicamento é uma hormona polipeptídica com origem em ADN recombinante. Possui 191 resíduos de aminoácidos e um peso molecular de 22.125 daltons. A sequência de aminoácidos da substância ativa é idêntica à da hGH de origem hipofisária. A somatropina neste medicamento é sintetizada em leveduras (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mecanismo de ação

Os efeitos biológicos da somatropina são equivalentes aos da hGH de origem hipofisária.

A somatropina promove a síntese proteica celular e a retenção de azoto. O efeito mais importante da somatropina em crianças é a estimulação das placas de crescimento dos ossos longos.

Efeitos farmacodinâmicos

A somatropina estimula o metabolismo lipídico; aumenta os ácidos gordos plasmáticos e as lipoproteínas de alta densidade (HDL)-colesteróis, e diminui o colesterol total no plasma.

A terapêutica com a somatropina possui um efeito benéfico na composição corporal em doentes com DHC, nos quais as reservas de gordura corporal estão diminuídas e a massa magra corporal está aumentada. A terapêutica prolongada em doentes com deficiência de hormona do crescimento aumenta a densidade mineral óssea.

A somatropina pode induzir resistência à insulina. Doses elevadas de somatropina podem alterar a tolerância à glucose.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança em adultos com DHC foram avaliadas num estudo de fase III, em dupla ocultação, aleatorizado, com grupos paralelos, controlado com placebo, multicêntrico. Este estudo de referência de fase III incluiu 151 doentes adultos com DHC com início na infância e na idade adulta, e teve uma duração de 6 meses. Após 6 meses de tratamento semanal com Somatropina Biopartners, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa de 1,6 kg da massa de gordura no grupo de Somatropina Biopartners em comparação com o grupo do placebo. Observou-se uma melhoria semelhante em relação aos critérios de avaliação da eficácia secundários, ou seja, aumento da massa magra corporal, IGF-I sérico e valor do DP de IGF-I. Os efeitos mantiveram-se durante todo o período de seguimento de 6 meses.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea semanal repetida de uma dose média de 4,4 mg de somatropina de libertação prolongada a adultos com DHC, a C_{max} e o t_{max} da hGH plasmática foram respetivamente de cerca de 4,5 ng/ml e 15 horas. A semivida terminal aparente foi de cerca de 16,8 horas em adultos, refletindo presumivelmente a absorção lenta do local de injeção.

O t_{max} foi mais tardio e a semivida mais prolongada após administração de Somatropina Biopartners do que quando medicamentos de libertação imediata foram previamente administrados uma vez por dia aos mesmos indivíduos, refletindo a libertação mais lenta e mais prolongada de hGH de Somatropina Biopartners do local de injeção.

Distribuição

Não se observou acumulação de hGH após administração de doses múltiplas deste medicamento.

Biotransformação/eliminação

O destino metabólico da hGH envolve o catabolismo proteico clássico tanto no fígado como nos rins.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos não clínicos de farmacocinética e farmacodinâmica em cães e macacos jovens revelaram que Somatropina Biopartners libertou a hGH recombinante de maneira prolongada e aumentou o IGF-I sérico durante um período que se prolongou até 5-6 dias.

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Estudos em animais com este medicamento não são suficientes para avaliar completamente a toxicidade reprodutiva potencial. Estudos de toxicidade reprodutiva realizados com outros medicamentos de somatropina não evidenciaram um aumento do risco de reações adversas para o embrião ou para o feto. Doses superiores às doses terapêuticas humanas demonstraram efeitos adversos na função reprodutiva em ratos macho e fêmea e em cães, possivelmente através de perturbação da regulação hormonal. Em coelhos e macacos não se observaram efeitos adversos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo com Somatropina Biopartners. Não existem estudos específicos que abordem a tolerância local em animais após injeção subcutânea; no entanto, os dados disponíveis de estudos de toxicidade de dose repetida revelaram tumefação e infiltrado inflamatório nos locais de injeção.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Hialuronato de sódio

Fosfolípidos do ovo

Fosfato de sódio di-hidrogenado anidro

Fosfato dissódico anidro

Solvente:

Triglicéridos de cadeia média.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após reconstituição: Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó: Frasco para injetáveis (vidro tipo I) fechado com uma rolha de borracha (butilo) e uma cápsula de fecho amarela de destacar (alumínio e plástico).

Solvente: Frasco para injetáveis (vidro tipo I) fechado com uma rolha de borracha (butilo) e uma cápsula de fecho de destacar (alumínio e plástico).

Cada frasco para injetáveis de pó liberta 2 mg de somatropina; cada frasco para injetáveis de solvente contém 1,5 ml de líquido.

Apresentação: 4 frascos para injetáveis de pó e 4 frascos para injetáveis de solvente.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstituição

Somatropina Biopartners 2 mg deve ser reconstituída com 0,4 ml de solvente.

A suspensão deve ter um aspeto uniforme e cor branca.

O frasco para injetáveis contém um excedente de pó de somatropina para permitir retirar até 2 mg (0,2 ml de suspensão) de somatropina quando reconstituída.

Cada frasco para injetáveis é apenas para utilização única.

A reconstituição e a diluição devem ser realizadas utilizando técnicas assépticas para assegurar a esterilidade da suspensão preparada. O frasco para injetáveis de solvente deve ser aquecido à temperatura ambiente. Deve bater-se suavemente e agitar-se o frasco para injetáveis de pó para assegurar que o pó fica solto. Após remoção das cápsulas de fecho de proteção do topo dos dois frascos para injetáveis, as rolhas de borracha devem ser limpas com uma compressa embebida em álcool. Deve utilizar-se uma seringa graduada de 1 ml com uma agulha de calibre 19 ou mais para extrair o solvente do respetivo frasco para injetáveis. Deve encher-se a seringa com um volume de ar igual ao volume de solvente necessário para a injeção e injetar-se ar no frasco para injetáveis de solvente para facilitar a extração do solvente. O frasco para injetáveis deve ser virado de cima para baixo, com a seringa introduzida e a ponta da agulha deve ser colocada no solvente. Para remover quaisquer bolhas, deve bater-se suavemente na seringa. O êmbolo deve ser premido cuidadosamente até todas as bolhas terem sido removidas da seringa e agulha. Deve encher-se a seringa com o volume de solvente correto para a injeção como se indica acima, e a agulha da seringa deve ser retirada subsequentemente do frasco para injetáveis. Não se deve utilizar qualquer resto de solvente para uma segunda preparação.

Mantendo a seringa contra a parede interior do frasco para injetáveis, deve injetar-se todo o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis de pó. Sem tocar no topo da rolha de borracha, o frasco para injetáveis deve ser agitado vigorosamente até o conteúdo estar completamente misturado. Isto demora normalmente cerca de 60 segundos, mas poderá levar até 90 segundos. Só se deve parar de agitar o frasco para injetáveis quando a suspensão tiver um aspeto uniforme de cor branca e todo o pó no fundo do frasco estiver disperso. Após a reconstituição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente antes da suspensão assentar. Se não for imediatamente utilizada, a suspensão deve ser novamente reconstituída, agitando imediatamente antes da injeção. O volume adequado deve ser extraído para uma seringa estéril com uma agulha estéril de calibre 26: o frasco para injetáveis deve ser virado de cima para baixo, com a seringa instalada e a ponta da agulha deve ser colocada na suspensão que é depois extraída lentamente. Para remover pequenas bolhas de ar, deve bater-se suavemente na seringa. O pó deve ser suspenso de forma homogénea no veículo de injeção antes da administração. A seringa deve ser mantida na vertical devendo aplicar-se uma pressão ligeira no êmbolo até aparecer uma pequena gota de suspensão na extremidade da agulha. O local de injeção deve ser limpo com uma compressa embebida em álcool e a suspensão injetada durante um período de 5 segundos.

A informação pormenorizada sobre como administrar este medicamento é fornecida na secção 3 do folheto do doente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Fax: +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/849/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de agosto de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Somatropina Biopartners 4 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis liberta 4 mg de somatropina* (correspondente a 12 UI).

Após reconstituição, 0,4 ml de suspensão contêm 4 mg de somatropina (10 mg/ml).

*produzida em *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de ADN recombinante

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada.

Pó branco ou quase branco. O solvente é um líquido límpido, oleoso.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Somatropina Biopartners é indicada na terapêutica de substituição da hormona de crescimento endógena em adultos com deficiência de hormona do crescimento (DHC), com início na infância ou na idade adulta.

Início na idade adulta: Os doentes com DHC na idade adulta são definidos como doentes com patologia hipotalâmico-hipofisária e com, pelo menos, uma deficiência adicional conhecida de uma hormona hipofisária, excluindo a prolactina. Estes doentes devem ser submetidos apenas a um teste dinâmico para diagnosticar ou excluir uma DHC.

Início na infância: Em doentes com DHC isolada com início na infância (sem evidência de doença hipotalâmico-hipofisária ou irradiação craniana), devem ser realizados dois testes dinâmicos após terminar o crescimento, exceto naqueles com concentrações baixas de fator de crescimento I tipo insulina (IGF-I - *Insuline-like Growth Factor-I*) [valor do desvio padrão (DP) < -2], que poderão ser considerados apenas para um teste. O ponto limite do teste dinâmico deve ser rigoroso.

4.2 Posologia e modo de administração

O diagnóstico e a terapêutica com este medicamento devem ser iniciados e monitorizados por médicos com experiência adequada no diagnóstico e no tratamento de doentes com DHC.

Posologia

Somatropina Biopartners deve ser administrada por via subcutânea numa concentração de 10 mg/ml.

Dose inicial

Geralmente, 2 mg uma vez por semana para todos os doentes, com exceção das mulheres submetidas a terapêutica oral de substituição de estrogénios que devem receber 3 mg uma vez por semana. Em doentes mais velhos ou com excesso de peso podem ser necessárias doses mais baixas.

Sexo	Dose inicial
Homens	2 mg (6 UI)
Mulheres (não em estrogénios orais)	2 mg (6 UI)
Mulheres (em estrogénios orais)	3 mg (9 UI)

Ajuste posológico

No início, os níveis de IGF-I dos doentes devem ser avaliados em intervalos de 3 a 4 semanas até que o valor do DP do IGF I esteja no intervalo desejado de -0,5 a +1,5. Devem ser colhidas amostras 4 dias após a dose anterior (Dia 4). Podem ser necessários ajustes posológicos repetidos, em função da resposta do IGF-I dos doentes. As medidas a tomar em função dos níveis de IGF-I são indicadas a seguir.

Valor do DP de IGF-I	Medida tomada na dose anterior	Alteração da dose de cada vez
Valor do DP de IGF-I inferior a -0,5	Aumento	+1,5 mg (mulher em estrogénios orais) +1,0 mg (todos os outros doentes)
Valor do DP de IGF-I no intervalo de -1 a +1 e aumento para um valor do DP de menos de 1 em relação ao valor inicial	Aumento	+1,5 mg (mulher em estrogénios orais) +1,0 mg (todos os outros doentes)
Valor do DP de IGF-I no intervalo de -1 a +1 e aumento para um valor do DP de mais de 1 em relação ao valor inicial	Manter	Nenhuma
Valor do DP de IGF-I no intervalo de +1 a +2	Manter ou diminuir dependendo do estado clínico	Nenhum ou -0,5 mg
Valor do DP de IGF-I superior a +2	Diminuição	-0,5 mg (todos os doentes)

IGF-I = fator de crescimento I tipo insulina, DP = desvio padrão.

Conversão da dose necessária para o volume de injeção e dosagem do frasco para injetáveis

Dose de somatropina (mg)	frascos para injetáveis e solvente necessários para preparação de uma dose*	Volume de injeção (ml)
2,5	um frasco para injetáveis de 4 mg reconstituído com 0,6 ml de solvente	0,25
3		0,3
3,5		0,35
4		0,4

* Cada frasco para injetáveis contém um excedente de pó de somatropina para permitir retirar a quantidade necessária de somatropina quando reconstituída (ver secção 6.6).

Para outras doses estão disponíveis frascos para injetáveis com 2 ou 7 mg de somatropina.

Deve ser utilizada a dose mínima eficaz. O objetivo do tratamento deverá consistir em concentrações de IGF-I no intervalo de valores do DP de -0,5 a +1,5 da média corrigida para a idade.

A fim de atingir o objetivo definido do tratamento, os homens podem necessitar de doses de hormona do crescimento mais baixas do que as mulheres. A administração de estrogénio oral aumenta as necessidades posológicas nas mulheres. Pode observar-se uma sensibilidade crescente à hormona do crescimento (expressa como alteração no IGF-I por dose de hormona do crescimento) com o decorrer

do tempo, especialmente nos homens. Portanto, a precisão da dose de hormona do crescimento deve ser controlada de 6 em 6 meses.

A posologia de somatropina deve ser diminuída em casos de edema persistente ou de parestesia grave, de modo a evitar o desenvolvimento da síndrome do túnel cárpico.

A dose pode ser reduzida em 0,5 mg de cada vez. Se os sintomas conducentes à diminuição da dose desaparecerem, a dose pode ser mantida no nível inferior ou aumentada de acordo com o esquema de ajustes posológicos acima descrito, dependendo do critério do médico. Se o sintoma reaparecer após o aumento da dose, então a dose deve ser mantida na dose anterior mais baixa.

Populações especiais

Idosos

A experiência do tratamento com somatropina em doentes com mais de 60 anos de idade é limitada. As necessidades posológicas podem diminuir com a idade.

Compromisso renal/hepático

Não existe informação disponível em doentes com compromisso renal ou hepático e não podem ser feitas recomendações posológicas específicas.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Somatropina Biopartners 4 mg na população pediátrica na indicação de tratamento prolongado da insuficiência do crescimento devido a secreção insuficiente de hormona do crescimento endógena. Para o tratamento de crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos de idade devem ser utilizados os frascos para injetáveis de 10 mg e 20 mg deste medicamento.

Modo de administração

O doente ou o prestador de cuidados deve receber formação para assegurar a compreensão do procedimento de administração antes de administrar a injeção.

Somatropina Biopartners é administrada por via subcutânea uma vez por semana. Após reconstituição, a injeção deve ser imediatamente administrada.

A injeção subcutânea deve ser sempre administrada à mesma hora do dia para aumentar a adesão e o local de injeção deve ser diferente para evitar a lipoatrofia.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- A somatropina não deve ser utilizado quando existe qualquer evidência de atividade tumoral. Os tumores intracranianos têm de estar inativos e a terapêutica antitumoral tem de estar concluída antes do início da terapêutica com a hormona do crescimento. O tratamento deve ser descontinuado no caso de evidência de crescimento tumoral.
- O tratamento com somatropina não deve ser iniciado em doentes com doença crítica aguda causada por complicações resultantes de cirurgia de coração aberto ou cirurgia abdominal, traumatismo acidental múltiplo ou em doentes com insuficiência respiratória aguda ou patologias semelhantes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Neoplasias malignas

Doentes com neoplasias malignas anteriores devem ser examinados por rotina quanto à progressão ou recorrência.

Hipertensão intracraniana benigna

No caso de cefaleias intensas ou recorrentes, problemas visuais, náuseas e/ou vômitos, recomenda-se uma fundoscopia para detecção de papiloedema. Caso se confirme papiloedema, o diagnóstico de hipertensão intracraniana benigna deve ser considerado e, se apropriado, o tratamento com a hormona do crescimento deve ser descontinuado. Presentemente, não existe evidência suficiente que permita uma orientação na tomada de decisões clínicas em doentes com hipertensão intracraniana resolvida. Se o tratamento com a hormona do crescimento for reiniciado, é necessária uma monitorização cuidadosa dos sintomas de hipertensão intracraniana.

Sensibilidade à insulina

Como a hormona do crescimento humana (hGH) pode induzir um estado de resistência à insulina e hiperglicemia, os doentes tratados com este medicamento devem ser monitorizados para detecção de sinais de intolerância à glucose. Em doentes com diabetes mellitus já manifesta, pode ser necessário um ajuste da terapêutica antidiabética quando o tratamento com somatropina é iniciado. Os doentes com diabetes, intolerância à glucose ou com outros fatores de risco para a diabetes devem ser frequentemente monitorizados durante a terapêutica com somatropina.

Função tiroideia

A hormona de crescimento aumenta a conversão extratiroideia de T4 para T3, o que pode originar uma diminuição da concentração sérica de T4 e um aumento da concentração sérica de T3. Pode desenvolver-se hipotireoidismo em doentes com hipotireoidismo subclínico central após o início da terapêutica com hormona do crescimento. O tratamento inadequado do hipotireoidismo pode impedir a resposta ótima a somatropina.

Pode desenvolver-se hiperpituitarismo em doentes com hipopituitarismo submetidos a terapêutica de substituição com tiroxina. Por conseguinte, a função tiroideia deve ser monitorizada frequentemente em todos os doentes.

Função suprarrenal

O tratamento com hormona do crescimento pode facilitar o desenvolvimento de insuficiência suprarrenal e crises suprarrenais potencialmente fatais em doentes com DHC orgânica ou com panhipopituitarismo idiopático. É, portanto, crucial avaliar as doses iniciais e de carga de glucocorticóides que possam necessitar de ser ajustadas quando é iniciada a terapêutica com hormona do crescimento.

Adultos com início na infância de DHC

Os doentes adultos jovens com epífises fechadas que foram previamente tratados na infância para a DHC, devem ser submetidos a uma reavaliação da DHC utilizando critérios para doentes adultos (ver secção 4.1) antes de ser iniciada a terapêutica de substituição nas doses recomendadas para adultos.

Outras precauções

Este medicamento não é indicado para o tratamento de doentes com insuficiência do crescimento devido à síndrome de Prader-Willi, a não ser que também tenham um diagnóstico de DHC. Foram notificados casos de apneia do sono e de morte súbita após o início de terapêutica com hormona do crescimento em doentes com síndrome de Prader-Willi que tinham um ou mais dos seguintes fatores

de risco: obesidade grave, antecedentes de obstrução das vias aéreas superiores ou apneia do sono, ou uma infecção respiratória não identificada.

Pode ocorrer hipoglicemia após injeção intramuscular acidental.

Anticorpos

Alguns doentes podem desenvolver anticorpos contra este medicamento. Somatropina Biopartners deu origem a um aumento da formação de anticorpos em aproximadamente 4% dos doentes adultos. A atividade de ligação destes anticorpos foi baixa e não foram associadas consequências clínicas à sua formação.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uma terapêutica glucocorticoide excessiva pode inibir as ações da hGH. A dose deve ser cuidadosamente ajustada em doentes medicados concomitantemente com terapêutica glucocorticoide. A hormona do crescimento aumenta a conversão extratiroidea de tiroxina (T4) em tri-iodotironina (T3) e pode revelar um hipotireoidismo central. Portanto, a terapêutica de substituição com tiroxina poderá ter de ser iniciada ou ajustada.

A hormona do crescimento diminui a conversão de cortisona em cortisol e pode revelar um hipoadrenalismo central não detetado anteriormente ou fazer com que as doses de substituição de glucocorticoides sejam ineficazes.

Em mulheres que tomam estrogénios por via oral pode ser necessária uma dose mais elevada de somatropina para atingir o objetivo do tratamento, ver secção 4.2.

Os doentes que tomam insulina para a diabetes mellitus devem ser monitorizados frequentemente durante o tratamento com somatropina. Como a hGH pode induzir um estado de resistência à insulina, pode ser necessário um ajuste da dose de insulina.

A administração de somatropina pode aumentar a depuração dos compostos que se sabe serem metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450. A depuração dos compostos metabolizados pela isoenzima 3A4 do citocromo P450 (p. ex. esteroides sexuais, corticosteroides, anticonvulsivantes e ciclosporina) pode aumentar resultando em níveis plasmáticos mais baixos destes compostos. Desconhece-se qual é o significado clínico deste facto.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Somatropina Biopartners não é recomendada em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização deste medicamento em mulheres grávidas. Dados muito limitados sobre a exposição de outras preparações de somatropina no início da gravidez não indicaram uma evolução adversa da gravidez. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Durante uma gravidez normal, os níveis de hormona do crescimento hipofisária diminuíram de forma acentuada após 20 semanas de gestação, sendo substituídos quase na totalidade pela hormona de crescimento placentária por volta das 30 semanas. Tendo em consideração os dados anteriores, é

improvável que a continuação da terapêutica de substituição com somatropina seja necessária em mulheres com deficiência de hormona do crescimento no terceiro trimestre da gravidez. Somatropina Biopartners não é recomendada durante a gravidez.

Amamentação

Não foram realizados estudos clínicos com Somatropina Biopartners em mulheres a amamentar. Desconhece-se se a somatropina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano, contudo, a absorção da proteína intacta pelo trato gastrointestinal do recém-nascido é improvável. Devem tomar-se precauções quando este medicamento é administrado a mulheres durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos em animais com outras formulações de somatropina revelaram reações adversas, mas os dados não clínicos disponíveis são considerados insuficientes para se tirarem conclusões firmes sobre a utilização no ser humano (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de somatropina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os ensaios clínicos incluíram aproximadamente 530 doentes tratados com Somatropina Biopartners. Nos casos em que ocorreram reações adversas, estas tenderam a ser transitórias e a sua gravidade foi geralmente ligeira a moderada. O perfil de segurança de Somatropina Biopartners é geralmente consistente com o perfil de segurança bem conhecido de tratamentos diários com a hormona do crescimento. As reações adversas notificadas com mais frequência foram reações relacionadas com o local de injeção, edema periférico, cefaleias, mialgia, artralgia, parestesia, hipotireoidismo e diminuição da tiroxina livre.

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram observadas durante o tratamento com Somatropina Biopartners num estudo clínico controlado de 6 meses com 151 doentes adultos com DHC com início na infância ou na idade adulta e num estudo de prolongamento de 6 meses. As notificações adicionais baseadas na informação publicada sobre tratamentos diários com hormona do crescimento são indicadas com asteriscos.

A frequência das reações adversas abaixo indicadas é definida utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

Infeções e infestações

Frequentes: Herpes simplex

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)

Frequentes: Progressão de neoplasias (1 caso de progressão de neoplasia numa doente com antecedentes de neurofibromatose e radioterapia), acrocórdão, craniofaringioma

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: Diminuição ou aumento da contagem de leucócitos, aumento da hemoglobina glicosilada, diminuição da hemoglobina

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: Formação de anticorpos contra a hormona do crescimento

Doenças endócrinas

Frequentes: Insuficiência suprarrenal, diminuição da tiroxina livre, diminuição da tri-iodotironina livre, aumento da TSH sanguínea, hipotireoidismo*

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: Hiperglicemia ligeira*

Frequentes: Alteração da glucose em jejum, hiperlipidemia, aumento da insulina sanguínea, aumento do colesterol sanguíneo, diminuição do sódio sanguíneo, aumento dos triglicéridos sanguíneos, aumento da glicemia, aumento ou diminuição das HDL, aumento das LDL

Desconhecido: Resistência à insulina*

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Insónia

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

Frequentes: Parestesia, hipostesia, síndrome do túnel do carpo, tonturas, sonolência

Raros: Hipertensão intracraniana benigna*

Afeções oculares

Frequentes: Conjuntivite, diminuição da acuidade visual

Afeções do ouvido e do labirinto

Frequentes: Vertigens

Cardiopatias

Frequentes: Taquicardia, frequência cardíaca anormal/irregular

Vasculopatias

Frequentes: Hipertensão, aumento da tensão arterial

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: Epistaxe

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Náuseas

Afeções hepatobiliares

Frequentes: Hiperbilirrubinemia, colecistite, provas hepáticas anormais

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Edema da face, acne, dermatite alérgica, hiperhidrose, urticária, erupção cutânea

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: Lombalgia, dor nas extremidades, artralgia, dor no ombro, rigidez musculoesquelética, dor óssea, fraqueza muscular, sensação de peso, tendinite, edema articular, artrite, dor musculoesquelética, mialgia*

Doenças renais e urinárias

Frequentes: Hematúria, aumento do ácido úrico sanguíneo, aumento da creatinina sanguínea

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Dor nos mamilos

Pouco frequentes: Ginecomastia*

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Edema periférico, edema (local e generalizado)*

Frequentes: Fadiga, dor, astenia, edema da face, tumefação local, edema, sede, mal-estar, dor no peito, aumento de peso, dor no local de injeção

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Aumento do fósforo sanguíneo, aumento ou diminuição do IGF

Descrição de reações adversas selecionadas

Imunogenicidade

Alguns doentes podem desenvolver anticorpos contra a hormona do crescimento humana recombinante (rhGH). Somatropina Biopartners deu origem a um aumento da formação de anticorpos em aproximadamente 4% dos doentes adultos. A atividade de ligação destes anticorpos foi baixa e não foram associadas consequências clínicas à sua formação.

No que respeita aos anticorpos contra proteínas das células do hospedeiro, foram detetados em alguns doentes tratados com este medicamento títulos baixos de anticorpos contra as proteínas de *S. cerevisiae* semelhantes aos níveis da população normal não tratada. É improvável que a produção deste tipo de anticorpos com baixa atividade de ligação seja clinicamente relevante.

Neoplasias malignas/tumores

Foram notificados casos de recorrências de tumores malignos e benignos, de novos tumores e de tumores secundários numa relação temporal com a terapêutica com somatropina.

População pediátrica

Com exceção de reações relacionadas com o local de injeção e a formação de anticorpos contra a rhGH que foram notificadas com mais frequência em crianças do que em adultos, o perfil de segurança de Somatropina Biopartners é semelhante em crianças e adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem aguda pode causar inicialmente hipoglicemia e subsequentemente hiperglicemia. Devido às características de libertação prolongada deste medicamento, são de prever níveis máximos de hormona do crescimento aproximadamente 15 horas após a injeção, ver secção 5.2. A sobredosagem a longo prazo pode causar sinais e sintomas de gigantismo e/ou acromegalia consistentes com os efeitos conhecidos de excesso de hGH.

O tratamento é sintomático e de suporte. Não existe um antídoto para a sobredosagem com somatropina. Recomenda-se efetuar a monitorização da função tiroideia após uma sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas hipotalâmicas e hipofisárias e análogos, somatropina e agonistas; código ATC: H01AC01

A somatropina neste medicamento é uma hormona polipeptídica com origem em ADN recombinante. Possui 191 resíduos de aminoácidos e um peso molecular de 22.125 daltons. A sequência de aminoácidos da substância ativa é idêntica à da hGH de origem hipofisária. A somatropina neste medicamento é sintetizada em leveduras (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mecanismo de ação

Os efeitos biológicos da somatropina são equivalentes aos da hGH de origem hipofisária.

A somatropina promove a síntese proteica celular e a retenção de azoto. O efeito mais importante da somatropina em crianças é a estimulação das placas de crescimento dos ossos longos.

Efeitos farmacodinâmicos

A somatropina estimula o metabolismo lipídico; aumenta os ácidos gordos plasmáticos e as lipoproteínas de alta densidade (HDL)-colesteróis, e diminui o colesterol total no plasma.

A terapêutica com a somatropina possui um efeito benéfico na composição corporal em doentes com DHC, nos quais as reservas de gordura corporal estão diminuídas e a massa magra corporal está aumentada. A terapêutica prolongada em doentes com deficiência de hormona do crescimento aumenta a densidade mineral óssea.

A somatropina pode induzir resistência à insulina. Doses elevadas de somatropina podem alterar a tolerância à glucose.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança em adultos com DHC foram avaliadas num estudo de fase III, em dupla ocultação, aleatorizado, com grupos paralelos, controlado com placebo, multicêntrico. Este estudo de referência de fase III incluiu 151 doentes adultos com DHC com início na infância e na idade adulta, e teve uma duração de 6 meses. Após 6 meses de tratamento semanal com Somatropina Biopartners, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa de 1,6 kg da massa de gordura no grupo de Somatropina Biopartners em comparação com o grupo do placebo. Observou-se uma melhoria semelhante em relação aos critérios de avaliação da eficácia secundários, ou seja, aumento da massa magra corporal, IGF-I sérico e valor do DP de IGF-I. Os efeitos mantiveram-se durante todo o período de seguimento de 6 meses.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea semanal repetida de uma dose média de 4,4 mg de somatropina de libertação prolongada a adultos com DHC, a C_{max} e o t_{max} da hGH plasmática foram respetivamente de cerca de 4,5 ng/ml e 15 horas. A semivida terminal aparente foi de cerca de 16,8 horas em adultos, refletindo presumivelmente a absorção lenta do local de injeção.

O t_{max} foi mais tardio e a semivida mais prolongada após administração de Somatropina Biopartners do que quando medicamentos de libertação imediata foram previamente administrados uma vez por dia aos mesmos indivíduos, refletindo a libertação mais lenta e mais prolongada de hGH de Somatropina Biopartners do local de injeção.

Distribuição

Não se observou acumulação de hGH após administração de doses múltiplas deste medicamento.

Biotransformação/eliminação

O destino metabólico da hGH envolve o catabolismo proteico clássico tanto no fígado como nos rins.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos não clínicos de farmacocinética e farmacodinâmica em cães e macacos jovens revelaram que Somatropina Biopartners libertou a hGH recombinante de maneira prolongada e aumentou o IGF-I sérico durante um período que se prolongou até 5-6 dias.

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Estudos em animais com este medicamento não são suficientes para avaliar completamente a toxicidade reprodutiva potencial. Estudos de toxicidade reprodutiva realizados com outros medicamentos de somatropina não evidenciaram um aumento do risco de reações adversas para o embrião ou para o feto. Doses superiores às doses terapêuticas humanas demonstraram efeitos adversos na função reprodutiva em ratos macho e fêmea e em cães, possivelmente através de perturbação da regulação hormonal. Em coelhos e macacos não se observaram efeitos adversos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo com Somatropina Biopartners. Não existem estudos específicos que abordem a tolerância local em animais após injeção subcutânea; no entanto, os dados disponíveis de estudos de toxicidade de dose repetida revelaram tumefação e infiltrado inflamatório nos locais de injeção.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Hialuronato de sódio

Fosfolípidos do ovo

Fosfato de sódio di-hidrogenado anidro

Fosfato dissódico anidro

Solvente:

Triglicéridos de cadeia média

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após reconstituição: Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó: Frasco para injetáveis (vidro tipo I) fechado com uma rolha de borracha (butilo) e uma cápsula de fecho cor-de-rosa de destacar (alumínio e plástico).

Solvente: Frasco para injetáveis (vidro tipo I) fechado com uma rolha de borracha (butilo) e uma cápsula de fecho de destacar (alumínio e plástico).

Cada frasco para injetáveis de pó liberta 4 mg de somatropina; cada frasco para injetáveis de solvente contém 1,5 ml de líquido.

Apresentação: 4 frascos para injetáveis de pó e 4 frascos para injetáveis de solvente.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstituição

Somatropina Biopartners 4 mg deve ser reconstituída com 0,6 ml de solvente.

A suspensão deve ter um aspeto uniforme e cor branca.

O frasco para injetáveis contém um excedente de pó de somatropina para permitir retirar até 4 mg (0,4 ml de suspensão) de somatropina quando reconstituída.

Cada frasco para injetáveis é apenas para utilização única.

A reconstituição e a diluição devem ser realizadas utilizando técnicas assépticas para assegurar a esterilidade da suspensão preparada. O frasco para injetáveis de solvente deve ser aquecido à temperatura ambiente. Deve bater-se suavemente e agitar-se o frasco para injetáveis de pó para assegurar que o pó fica solto. Após remoção das cápsulas de fecho de proteção do topo dos dois frascos para injetáveis, as rolhas de borracha devem ser limpas com uma compressa embebida em álcool. Deve utilizar-se uma seringa graduada de 1 ml com uma agulha de calibre 19 ou mais para extrair o solvente do respetivo frasco para injetáveis. Deve encher-se a seringa com um volume de ar igual ao volume de solvente necessário para a injeção e injetar-se ar no frasco para injetáveis de solvente para facilitar a extração do solvente. O frasco para injetáveis deve ser virado de cima para baixo, com a seringa introduzida e a ponta da agulha deve ser colocada no solvente. Para remover quaisquer bolhas, deve bater-se suavemente na seringa. O êmbolo deve ser premido cuidadosamente até todas as bolhas terem sido removidas da seringa e agulha. Deve encher-se a seringa com o volume de solvente correto para a injeção como se indica acima, e a agulha da seringa deve ser retirada subsequentemente do frasco para injetáveis. Não se deve utilizar qualquer resto de solvente para uma segunda preparação.

Mantendo a seringa contra a parede interior do frasco para injetáveis, deve injetar-se todo o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis de pó. Sem tocar no topo da rolha de borracha, o frasco para injetáveis deve ser agitado vigorosamente até o conteúdo estar completamente misturado. Isto demora normalmente cerca de 60 segundos, mas poderá levar até 90 segundos. Só se deve parar de agitar o frasco para injetáveis quando a suspensão tiver um aspeto uniforme de cor branca e todo o pó no fundo do frasco estiver disperso. Após a reconstituição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente antes da suspensão assentar. Se não for imediatamente utilizada, a suspensão deve ser novamente reconstituída, agitando imediatamente antes da injeção. O volume adequado deve ser extraído para uma seringa estéril com uma agulha estéril de calibre 26: o frasco para injetáveis deve ser virado de cima para baixo, com a seringa instalada e a ponta da agulha deve ser colocada na suspensão que é depois extraída lentamente. Para remover pequenas bolhas de ar, deve bater-se suavemente na seringa. O pó deve ser suspenso de forma homogénea no veículo de injeção antes da administração. A seringa deve ser mantida na vertical devendo aplicar-se uma pressão ligeira no êmbolo até aparecer uma pequena gota de suspensão na extremidade da agulha. O local de injeção deve ser limpo com uma compressa embebida em álcool e a suspensão injetada durante um período de 5 segundos.

A informação pormenorizada sobre como administrar este medicamento é fornecida na secção 3 do folheto do doente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Fax: +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/849/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de agosto de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Somatropina Biopartners 7 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis liberta 7 mg de somatropina* (correspondente a 21 UI).

Após reconstituição, 0,7 ml de suspensão contém 7 mg de somatropina (10 mg/ml).

*produzida em *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de ADN recombinante

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada.

Pó branco ou quase branco. O solvente é um líquido límpido, oleoso.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Somatropina Biopartners é indicada na terapêutica de substituição da hormona de crescimento endógena em adultos com deficiência de hormona do crescimento (DHC), com início na infância ou na idade adulta.

Início na idade adulta: Os doentes com DHC na idade adulta são definidos como doentes com patologia hipotalâmico-hipofisária e com, pelo menos, uma deficiência adicional conhecida de uma hormona hipofisária, excluindo a prolactina. Estes doentes devem ser submetidos apenas a um teste dinâmico para diagnosticar ou excluir uma DHC.

Início na infância: Em doentes com DHC isolada com início na infância (sem evidência de doença hipotalâmico-hipofisária ou irradiação craniana), devem ser realizados dois testes dinâmicos após terminar o crescimento, exceto naqueles com concentrações baixas de fator de crescimento I tipo insulina (IGF-I - *Insuline-like Growth Factor-I*) [valor do desvio padrão (DP) < -2], que poderão ser considerados apenas para um teste. O ponto limite do teste dinâmico deve ser rigoroso.

4.2 Posologia e modo de administração

O diagnóstico e a terapêutica com este medicamento devem ser iniciados e monitorizados por médicos com experiência adequada no diagnóstico e no tratamento de doentes com DHC.

Posologia

Somatropina Biopartners deve ser administrada por via subcutânea numa concentração de 10 mg/ml.

Dose inicial

Geralmente, 2 mg uma vez por semana para todos os doentes, com exceção das mulheres submetidas a terapêutica oral de substituição de estrogénios que devem receber 3 mg uma vez por semana. Em doentes mais velhos ou com excesso de peso podem ser necessárias doses mais baixas.

Sexo	Dose inicial
Homens	2 mg (6 UI)
Mulheres (não em estrogénios orais)	2 mg (6 UI)
Mulheres (em estrogénios orais)	3 mg (9 UI)

Ajuste posológico

No início, os níveis de IGF-I dos doentes devem ser avaliados em intervalos de 3 a 4 semanas até que o valor do DP do IGF I esteja no intervalo desejado de -0,5 a +1,5. Devem ser colhidas amostras 4 dias após a dose anterior (Dia 4). Podem ser necessários ajustes posológicos repetidos, em função da resposta do IGF-I dos doentes. As medidas a tomar em função dos níveis de IGF-I são indicadas a seguir.

Valor do DP de IGF-I	Medida tomada na dose anterior	Alteração da dose de cada vez
Valor do DP de IGF-I inferior a -0,5	Aumento	+1,5 mg (mulher em estrogénios orais) +1,0 mg (todos os outros doentes)
Valor do DP de IGF-I no intervalo de -1 a +1 e aumento para um valor do DP de menos de 1 em relação ao valor inicial	Aumento	+1,5 mg (mulher em estrogénios orais) +1,0 mg (todos os outros doentes)
Valor do DP de IGF-I no intervalo de -1 a +1 e aumento para um valor do DP de mais de 1 em relação ao valor inicial	Manter	Nenhuma
Valor do DP de IGF-I no intervalo de +1 a +2	Manter ou diminuir dependendo do estado clínico	Nenhum ou -0,5 mg
Valor do DP de IGF-I superior a +2	Diminuição	-0,5 mg (todos os doentes)

IGF-I = fator de crescimento I tipo insulina, DP = desvio padrão.

Conversão da dose necessária para o volume de injeção e dosagem do frasco para injetáveis

Dose de somatropina (mg)	frascos para injetáveis e solvente necessários para preparação de uma dose*	Volume de injeção (ml)
4,5	um frasco para injetáveis de 7 mg reconstituído com 0,9 ml de solvente	0,45
5		0,5
5,5		0,55
6		0,6
6,5		0,65
7		0,7

* Cada frasco para injetáveis contém um excedente de pó de somatropina para permitir retirar a quantidade necessária de somatropina quando reconstituída (ver secção 6.6).

Para outras doses estão disponíveis frascos para injetáveis com 2 ou 4 mg de somatropina.

Deve ser utilizada a dose mínima eficaz. O objetivo do tratamento deverá consistir em concentrações de IGF-I no intervalo de valores do DP de -0,5 a +1,5 da média corrigida para a idade.

A fim de atingir o objetivo definido do tratamento, os homens podem necessitar de doses de hormona do crescimento mais baixas do que as mulheres. A administração de estrogénio oral aumenta as necessidades posológicas nas mulheres. Pode observar-se uma sensibilidade crescente à hormona do crescimento (expressa como alteração no IGF-I por dose de hormona do crescimento) com o decorrer do tempo, especialmente nos homens. Portanto, a precisão da dose de hormona do crescimento deve ser controlada de 6 em 6 meses.

A posologia de somatropina deve ser diminuída em casos de edema persistente ou de parestesia grave, de modo a evitar o desenvolvimento da síndrome do túnel cárpico.

A dose pode ser reduzida em 0,5 mg de cada vez. Se os sintomas conducentes à diminuição da dose desaparecerem, a dose pode ser mantida no nível inferior ou aumentada de acordo com o esquema de ajustes posológicos acima descrito, dependendo do critério do médico. Se o sintoma reaparecer após o aumento da dose, então a dose deve ser mantida na dose anterior mais baixa.

Populações especiais

Idosos

A experiência do tratamento com somatropina em doentes com mais de 60 anos de idade é limitada. As necessidades posológicas podem diminuir com a idade.

Compromisso renal/hepático

Não existe informação disponível em doentes com compromisso renal ou hepático e não podem ser feitas recomendações posológicas específicas.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Somatropina Biopartners 7 mg na população pediátrica na indicação de tratamento prolongado da insuficiência do crescimento devido a secreção insuficiente de hormona do crescimento endógena. Para o tratamento de crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos de idade devem ser utilizados os frascos para injetáveis de 10 mg e 20 mg deste medicamento.

Modo de administração

O doente ou o prestador de cuidados deve receber formação para assegurar a compreensão do procedimento de administração antes de administrar a injeção.

Somatropina Biopartners é administrada por via subcutânea uma vez por semana. Após reconstituição, a injeção deve ser imediatamente administrada.

A injeção subcutânea deve ser sempre administrada à mesma hora do dia para aumentar a adesão e o local de injeção deve ser diferente para evitar a lipoatrofia.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- A somatropina não deve ser utilizado quando existe qualquer evidência de atividade tumoral. Os tumores intracranianos têm de estar inativos e a terapêutica antitumoral tem de estar concluída antes do início da terapêutica com a hormona do crescimento. O tratamento deve ser descontinuado no caso de evidência de crescimento tumoral.
- O tratamento com somatropina não deve ser iniciado em doentes com doença crítica aguda causada por complicações resultantes de cirurgia de coração aberto ou cirurgia abdominal, traumatismo acidental múltiplo ou em doentes com insuficiência respiratória aguda ou patologias semelhantes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Neoplasias malignas

Doentes com neoplasias malignas anteriores devem ser examinados por rotina quanto à progressão ou recorrência.

Hipertensão intracraniana benigna

No caso de cefaleias intensas ou recorrentes, problemas visuais, náuseas e/ou vômitos, recomenda-se uma fundoscopia para detecção de papiloedema. Caso se confirme papiloedema, o diagnóstico de hipertensão intracraniana benigna deve ser considerado e, se apropriado, o tratamento com a hormona do crescimento deve ser descontinuado. Presentemente, não existe evidência suficiente que permita uma orientação na tomada de decisões clínicas em doentes com hipertensão intracraniana resolvida. Se o tratamento com a hormona do crescimento for reiniciado, é necessária uma monitorização cuidadosa dos sintomas de hipertensão intracraniana.

Sensibilidade à insulina

Como a hormona do crescimento humana (hGH) pode induzir um estado de resistência à insulina e hiperglicemia, os doentes tratados com este medicamento devem ser monitorizados para detecção de sinais de intolerância à glucose. Em doentes com diabetes mellitus já manifesta, pode ser necessário um ajuste da terapêutica antidiabética quando o tratamento com somatropina é iniciado. Os doentes com diabetes, intolerância à glucose ou com outros fatores de risco para a diabetes devem ser frequentemente monitorizados durante a terapêutica com somatropina.

Função tiroideia

A hormona de crescimento aumenta a conversão extratiroideia de T4 para T3, o que pode originar uma diminuição da concentração sérica de T4 e um aumento da concentração sérica de T3. Pode desenvolver-se hipotiroidismo em doentes com hipotiroidismo subclínico central após o início da terapêutica com hormona do crescimento. O tratamento inadequado do hipotiroidismo pode impedir a resposta ótima a somatropina.

Pode desenvolver-se hiperpituitarismo em doentes com hipopituitarismo submetidos a terapêutica de substituição com tiroxina. Por conseguinte, a função tiroideia deve ser monitorizada frequentemente em todos os doentes.

Função suprarrenal

O tratamento com hormona do crescimento pode facilitar o desenvolvimento de insuficiência suprarrenal e crises suprarrenais potencialmente fatais em doentes com DHC orgânica ou com panhipopituitarismo idiopático. É, portanto, crucial avaliar as doses iniciais e de carga de glucocorticoides que possam necessitar de ser ajustadas quando é iniciada a terapêutica com hormona do crescimento.

Adultos com início na infância de DHC

Os doentes adultos jovens com epífises fechadas que foram previamente tratados na infância para a DHC, devem ser submetidos a uma reavaliação da DHC utilizando critérios para doentes adultos (ver secção 4.1) antes de ser iniciada a terapêutica de substituição nas doses recomendadas para adultos.

Outras precauções

Este medicamento não é indicado para o tratamento de doentes com insuficiência do crescimento devido à síndrome de Prader-Willi, a não ser que também tenham um diagnóstico de DHC. Foram notificados casos de apneia do sono e de morte súbita após o início de terapêutica com hormona do crescimento em doentes com síndrome de Prader-Willi que tinham um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade grave, antecedentes de obstrução das vias aéreas superiores ou apneia do sono, ou uma infeção respiratória não identificada.

Pode ocorrer hipoglicemia após injeção intramuscular accidental.

Anticorpos

Alguns doentes podem desenvolver anticorpos contra este medicamento. Somatropina Biopartners deu origem a um aumento da formação de anticorpos em aproximadamente 4% dos doentes adultos. A atividade de ligação destes anticorpos foi baixa e não foram associadas consequências clínicas à sua formação.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uma terapêutica glucocorticoide excessiva pode inibir as ações da hGH. A dose deve ser cuidadosamente ajustada em doentes medicados concomitantemente com terapêutica glucocorticoide. A hormona do crescimento aumenta a conversão extratiroidea de tiroxina (T4) em tri-iodotironina (T3) e pode revelar um hipotireoidismo central. Portanto, a terapêutica de substituição com tiroxina poderá ter de ser iniciada ou ajustada.

A hormona do crescimento diminui a conversão de cortisona em cortisol e pode revelar um hipoadrenalismo central não detetado anteriormente ou fazer com que as doses de substituição de glucocorticoides sejam ineficazes.

Em mulheres que tomam estrogénios por via oral pode ser necessária uma dose mais elevada de somatropina para atingir o objetivo do tratamento, ver secção 4.2.

Os doentes que tomam insulina para a diabetes mellitus devem ser monitorizados frequentemente durante o tratamento com somatropina. Como a hGH pode induzir um estado de resistência à insulina, pode ser necessário um ajuste da dose de insulina.

A administração de somatropina pode aumentar a depuração dos compostos que se sabe serem metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450. A depuração dos compostos metabolizados pela isoenzima 3A4 do citocromo P450 (p. ex. esteroides sexuais, corticosteroides, anticonvulsivantes e ciclosporina) pode aumentar resultando em níveis plasmáticos mais baixos destes compostos. Desconhece-se qual é o significado clínico deste facto.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Somatropina Biopartners não é recomendada em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização deste medicamento em mulheres grávidas. Dados muito limitados sobre a exposição de outras preparações de somatropina no início da gravidez não indicaram uma evolução adversa da gravidez. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Durante uma gravidez normal, os níveis de hormona do crescimento hipofisária diminuíram de forma acentuada após 20 semanas de gestação, sendo substituídos quase na totalidade pela hormona de crescimento placentária por volta das 30 semanas. Tendo em consideração os dados anteriores, é improvável que a continuação da terapêutica de substituição com somatropina seja necessária em mulheres com deficiência de hormona do crescimento no terceiro trimestre da gravidez. Somatropina Biopartners não é recomendada durante a gravidez.

Amamentação

Não foram realizados estudos clínicos com Somatropina Biopartners em mulheres a amamentar. Desconhece-se se a somatropina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano, contudo, a absorção da proteína intacta pelo trato gastrointestinal do recém-nascido é improvável. Devem tomar-se precauções quando este medicamento é administrado a mulheres durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos em animais com outras formulações de somatropina revelaram reações adversas, mas os dados não clínicos disponíveis são considerados insuficientes para se tirarem conclusões firmes sobre a utilização no ser humano (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de somatropina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os ensaios clínicos incluíram aproximadamente 530 doentes tratados com Somatropina Biopartners. Nos casos em que ocorreram reações adversas, estas tenderam a ser transitórias e a sua gravidade foi geralmente ligeira a moderada. O perfil de segurança de Somatropina Biopartners é geralmente consistente com o perfil de segurança bem conhecido de tratamentos diários com a hormona do crescimento. As reações adversas notificadas com mais frequência foram reações relacionadas com o local de injeção, edema periférico, cefaleias, mialgia, artralgia, parestesia, hipotireoidismo e diminuição da tiroxina livre.

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram observadas durante o tratamento com Somatropina Biopartners num estudo clínico controlado de 6 meses com 151 doentes adultos com DHC com início na infância ou na idade adulta e num estudo de prolongamento de 6 meses. As notificações adicionais baseadas na informação publicada sobre tratamentos diários com hormona do crescimento são indicadas com asteriscos.

A frequência das reações adversas abaixo indicadas é definida utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

Infecções e infestações

Frequentes: Herpes simplex

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)

Frequentes: Progressão de neoplasias (1 caso de progressão de neoplasia numa doente com antecedentes de neurofibromatose e radioterapia), acrocordão, craniofaringioma

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: Diminuição ou aumento da contagem de leucócitos, aumento da hemoglobina glicosilada, diminuição da hemoglobina

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: Formação de anticorpos contra a hormona do crescimento

Doenças endócrinas

Frequentes: Insuficiência suprarrenal, diminuição da tiroxina livre, diminuição da tri-iodotironina livre, aumento da TSH sanguínea, hipotireoidismo*

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: Hiperglicemia ligeira*

Frequentes: Alteração da glucose em jejum, hiperlipidemia, aumento da insulina sanguínea, aumento do colesterol sanguíneo, diminuição do sódio sanguíneo, aumento dos triglicéridos sanguíneos, aumento da glicemia, aumento ou diminuição das HDL, aumento das LDL

Desconhecido: Resistência à insulina*

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Insónia

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

Frequentes: Parestesia, hipostesia, síndrome do túnel do carpo, tonturas, sonolência

Raros: Hipertensão intracraniana benigna*

Afeções oculares

Frequentes: Conjuntivite, diminuição da acuidade visual

Afeções do ouvido e do labirinto

Frequentes: Vertigens

Cardiopatias

Frequentes: Taquicardia, frequência cardíaca anormal/irregular

Vasculopatias

Frequentes: Hipertensão, aumento da tensão arterial

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: Epistaxe

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Náuseas

Afeções hepatobiliares

Frequentes: Hiperbilirrubinemia, colecistite, provas hepáticas anormais

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Edema da face, acne, dermatite alérgica, hiperhidrose, urticária, erupção cutânea

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: Lombalgia, dor nas extremidades, artralgia, dor no ombro, rigidez musculoesquelética, dor óssea, fraqueza muscular, sensação de peso, tendinite, edema articular, artrite, dor musculoesquelética, mialgia*

Doenças renais e urinárias

Frequentes: Hematúria, aumento do ácido úrico sanguíneo, aumento da creatinina sanguínea

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Frequentes: Dor nos mamilos

Pouco frequentes: Ginecomastia*

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Edema periférico, edema (local e generalizado)*

Frequentes: Fadiga, dor, astenia, edema da face, tumefação local, edema, sede, mal-estar, dor no peito, aumento de peso, dor no local de injeção

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Aumento do fósforo sanguíneo, aumento ou diminuição do IGF

Descrição de reações adversas selecionadas

Imunogenicidade

Alguns doentes podem desenvolver anticorpos contra a hormona do crescimento humana recombinante (rhGH). Somatropina Biopartners deu origem a um aumento da formação de anticorpos em aproximadamente 4% dos doentes adultos. A atividade de ligação destes anticorpos foi baixa e não foram associadas consequências clínicas à sua formação.

No que respeita aos anticorpos contra proteínas das células do hospedeiro, foram detetados em alguns doentes tratados com este medicamento títulos baixos de anticorpos contra as proteínas de *S. cerevisiae* semelhantes aos níveis da população normal não tratada. É improvável que a produção deste tipo de anticorpos com baixa atividade de ligação seja clinicamente relevante.

Neoplasias malignas/tumores

Foram notificados casos de recorrências de tumores malignos e benignos, de novos tumores e de tumores secundários numa relação temporal com a terapêutica com somatropina.

População pediátrica

Com exceção de reações relacionadas com o local de injeção e a formação de anticorpos contra a rhGH que foram notificadas com mais frequência em crianças do que em adultos, o perfil de segurança de Somatropina Biopartners é semelhante em crianças e adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem aguda pode causar inicialmente hipoglicemia e subsequentemente hiperglicemia. Devido às características de libertação prolongada deste medicamento, são de prever níveis máximos de hormona do crescimento aproximadamente 15 horas após a injeção, ver secção 5.2. A sobredosagem a longo prazo pode causar sinais e sintomas de gigantismo e/ou acromegalia consistentes com os efeitos conhecidos de excesso de hGH.

O tratamento é sintomático e de suporte. Não existe um antídoto para a sobredosagem com somatropina. Recomenda-se efetuar a monitorização da função tiroideia após uma sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas hipotalâmicas e hipofisárias e análogos, somatropina e agonistas; código ATC: H01AC01

A somatropina neste medicamento é uma hormona polipeptídica com origem em ADN recombinante. Possui 191 resíduos de aminoácidos e um peso molecular de 22.125 daltons. A sequência de aminoácidos da substância ativa é idêntica à da hGH de origem hipofisária. A somatropina neste medicamento é sintetizada em leveduras (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mecanismo de ação

Os efeitos biológicos da somatropina são equivalentes aos da hGH de origem hipofisária.

A somatropina promove a síntese proteica celular e a retenção de azoto. O efeito mais importante da somatropina em crianças é a estimulação das placas de crescimento dos ossos longos.

Efeitos farmacodinâmicos

A somatropina estimula o metabolismo lipídico; aumenta os ácidos gordos plasmáticos e as lipoproteínas de alta densidade (HDL)-colesteróis, e diminui o colesterol total no plasma.

A terapêutica com a somatropina possui um efeito benéfico na composição corporal em doentes com DHC, nos quais as reservas de gordura corporal estão diminuídas e a massa magra corporal está aumentada. A terapêutica prolongada em doentes com deficiência de hormona do crescimento aumenta a densidade mineral óssea.

A somatropina pode induzir resistência à insulina. Doses elevadas de somatropina podem alterar a tolerância à glucose.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança em adultos com DHC foram avaliadas num estudo de fase III, em dupla ocultação, aleatorizado, com grupos paralelos, controlado com placebo, multicêntrico. Este estudo de referência de fase III incluiu 151 doentes adultos com DHC com início na infância e na idade adulta, e teve uma duração de 6 meses. Após 6 meses de tratamento semanal com Somatropina Biopartners, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa de 1,6 kg da massa de gordura no grupo de Somatropina Biopartners em comparação com o grupo do placebo. Observou-se uma melhoria semelhante em relação aos critérios de avaliação da eficácia secundários, ou seja, aumento da massa magra corporal, IGF-I sérico e valor do DP de IGF-I. Os efeitos mantiveram-se durante todo o período de seguimento de 6 meses.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea semanal repetida de uma dose média de 4,4 mg de somatropina de libertação prolongada a adultos com DHG, a $C_{\max}$ e o $t_{\max}$ da hGH plasmática foram respetivamente de cerca de 4,5 ng/ml e 15 horas. A semivida terminal aparente foi de cerca de 16,8 horas em adultos, refletindo presumivelmente a absorção lenta do local de injeção.

O $t_{\max}$ foi mais tardio e a semivida mais prolongada após administração de Somatropina Biopartners do que quando medicamentos de libertação imediata foram previamente administrados uma vez por dia aos mesmos indivíduos, refletindo a libertação mais lenta e mais prolongada de hGH de Somatropina Biopartners do local de injeção.

Distribuição

Não se observou acumulação de hGH após administração de doses múltiplas deste medicamento.

Biotransformação/eliminação

O destino metabólico da hGH envolve o catabolismo proteico clássico tanto no fígado como nos rins.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos não clínicos de farmacocinética e farmacodinâmica em cães e macacos jovens revelaram que Somatropina Biopartners libertou a hGH recombinante de maneira prolongada e aumentou o IGF-I sérico durante um período que se prolongou até 5-6 dias.

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Estudos em animais com este medicamento não são suficientes para avaliar completamente a toxicidade reprodutiva potencial. Estudos de toxicidade reprodutiva realizados com outros medicamentos de somatropina não evidenciaram um aumento do risco de reações adversas para o embrião ou para o feto. Doses superiores às doses terapêuticas humanas demonstraram efeitos adversos na função reprodutiva em ratos macho e fêmea e em cães, possivelmente através de perturbação da regulação hormonal. Em coelhos e macacos não se observaram efeitos adversos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo com Somatropina Biopartners. Não existem estudos específicos que abordem a tolerância local em animais após injeção subcutânea; no entanto, os dados disponíveis de estudos de toxicidade de dose repetida revelaram tumefação e infiltrado inflamatório nos locais de injeção.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Hialuronato de sódio

Fosfolípidos do ovo

Fosfato de sódio di-hidrogenado anidro

Fosfato dissódico anidro

Solvente:

Triglicéridos de cadeia média.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após reconstituição: Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó: Frasco para injetáveis (vidro tipo I) fechado com uma rolha de borracha (butilo) e uma cápsula de fecho azul-claro de destacar (alumínio e plástico).

Solvente: Frasco para injetáveis (vidro tipo I) fechado com uma rolha de borracha (butilo) e uma cápsula de fecho de destacar (alumínio e plástico).

Cada frasco para injetáveis de pó liberta 7 mg de somatropina; cada frasco para injetáveis de solvente contém 1,5 ml de líquido.

Apresentação: 4 frascos para injetáveis de pó e 4 frascos para injetáveis de solvente.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstituição

Somatropina Biopartners 7 mg deve ser reconstituída com 0,9 ml de solvente.

A suspensão deve ter um aspeto uniforme e cor branca.

O frasco para injetáveis contém um excedente de pó de somatropina para permitir retirar até 7 mg (0,7 ml de suspensão) de somatropina quando reconstituída.

Cada frasco para injetáveis é apenas para utilização única.

A reconstituição e a diluição devem ser realizadas utilizando técnicas assépticas para assegurar a esterilidade da suspensão preparada. O frasco para injetáveis de solvente deve ser aquecido à temperatura ambiente. Deve bater-se suavemente e agitar-se o frasco para injetáveis de pó para assegurar que o pó fica solto. Após remoção das cápsulas de fecho de proteção do topo dos dois frascos para injetáveis, as rolhas de borracha devem ser limpas com uma compressa embebida em álcool. Deve utilizar-se uma seringa graduada de 1 ml com uma agulha de calibre 19 ou mais para extrair o solvente do respetivo frasco para injetáveis. Deve encher-se a seringa com um volume de ar igual ao volume de solvente necessário para a injeção e injetar-se ar no frasco para injetáveis de solvente para facilitar a extração do solvente. O frasco para injetáveis deve ser virado de cima para baixo, com a seringa introduzida e a ponta da agulha deve ser colocada no solvente. Para remover quaisquer bolhas, deve bater-se suavemente na seringa. O êmbolo deve ser premido cuidadosamente até todas as bolhas terem sido removidas da seringa e agulha. Deve encher-se a seringa com o volume de solvente correto para a injeção como se indica acima, e a agulha da seringa deve ser retirada subsequentemente do frasco para injetáveis. Não se deve utilizar qualquer resto de solvente para uma segunda preparação!

Mantendo a seringa contra a parede interior do frasco para injetáveis, deve injetar-se todo o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis de pó. Sem tocar no topo da rolha de borracha, o frasco para injetáveis deve ser agitado vigorosamente até o conteúdo estar completamente misturado. Isto demora normalmente cerca de 60 segundos, mas poderá levar até 90 segundos. Só se deve parar de agitar o frasco para injetáveis quando a suspensão tiver um aspeto uniforme de cor branca e todo o pó no fundo do frasco estiver disperso. Após a reconstituição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente antes da suspensão assentar. Se não for imediatamente utilizada, a suspensão deve ser novamente reconstituída, agitando imediatamente antes da injeção. O volume adequado deve ser extraído para uma seringa estéril com uma agulha estéril de calibre 26: o frasco para injetáveis deve ser virado de cima para baixo, com a seringa instalada e a ponta da agulha deve ser colocada na suspensão que é depois extraída lentamente. Para remover pequenas bolhas de ar, deve bater-se suavemente na seringa. O pó deve ser suspenso de forma homogénea no veículo de injeção antes da administração. A seringa deve ser mantida na vertical devendo aplicar-se uma pressão ligeira no êmbolo até aparecer uma pequena gota de suspensão na extremidade da agulha. O local de injeção deve ser limpo com uma compressa embebida em álcool e a suspensão injetada durante um período de 5 segundos.

A informação pormenorizada sobre como administrar este medicamento é fornecida na secção 3 do folheto do doente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Fax: +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/849/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de agosto de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Somatropina Biopartners 10 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis liberta 10 mg de somatropina* (correspondente a 30 UI).

Após reconstituição, 0,5 ml de suspensão contém 10 mg de somatropina (20 mg/ml).

*produzida em *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de ADN recombinante

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada.

Pó branco ou quase branco. O solvente é um líquido límpido, oleoso.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Somatropina Biopartners é indicada em crianças e adolescentes com 2 a 18 anos de idade para tratamento prolongado do atraso do crescimento devido a secreção insuficiente de hormona do crescimento endógena

4.2 Posologia e modo de administração

O diagnóstico e a terapêutica com este medicamento devem ser iniciados e monitorizados por médicos com experiência adequada no diagnóstico e no tratamento de doentes com deficiência de hormona do crescimento (DHC).

Posologia

A dose recomendada e máxima é de 0,5 mg/kg/semana e não deve ser excedida. Em crianças, Somatropina Biopartners deve ser administrada por via subcutânea numa concentração de 20 mg/ml. Para as instruções sobre posologia, ver a tabela abaixo.

Recomenda-se que não seja excedido um volume de injeção máximo de 1 ml por local de injeção, correspondendo a uma dose máxima de 20 mg de somatropina.

Está disponível Somatropina Biopartners 20 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada para crianças com um peso superior a 20 kg.

Em crianças com um peso superior a 40 kg, podem utilizar-se dois frascos para injetáveis (um frasco para injetáveis de 10 mg e um de 20 mg ou dois frascos para injetáveis de 20 mg) de acordo com o peso corporal, como indicado na tabela abaixo. O volume de injeção máximo por local de injeção não

deve exceder 1 ml. Portanto, em crianças com um peso superior a 40 kg, o volume total de injeção deve ser dividido em partes iguais entre dois locais de injeção, visto ser necessário mais do que 1 ml de suspensão.

Conversão para dose, número de frascos para injetáveis, volume de injeção total e número de injeções em doentes pediátricos, com base no peso corporal do doente

Peso corporal do doente (kg)	Dose (mg)	Frascos para injetáveis e solvente necessários para preparação de uma dose*	Volume de injeção (ml)	Número de injeções por dose
4	2	Um frasco para injetáveis de 10 mg reconstituído com 0,7 ml de solvente	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11		0,55	
24	12	Um frasco para injetáveis de 20 mg reconstituído com 1,2 ml de solvente	0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21		1,05	
44	22	Um frasco para injetáveis de 10 mg reconstituído com 0,7 ml de solvente e um frasco para injetáveis de 20 mg reconstituído com 1,2 ml de solvente	1,1	2
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27		1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30		1,5	
62	31		1,55	
64	32	Dois frascos para injetáveis de 20 mg, cada um reconstituído com 1,2 ml de solvente	1,6	
66	33		1,65	
68	34		1,7	
70	35		1,75	
72	36		1,8	
74	37		1,85	
76	38		1,9	
78	39		1,95	
80	40		2,0	

* Cada frasco para injetáveis contém um excedente de pó de somatropina para permitir retirar a quantidade necessária de somatropina quando reconstituída (ver secção 6.6).

O tratamento com este medicamento deve continuar até a altura final ser atingida ou até ao encerramento epifisário.

Nos casos em que a DHC com início na infância persiste na adolescência, o tratamento deve continuar até ser atingido o desenvolvimento somático completo (p. ex., composição corporal, massa óssea). Na monitorização, a obtenção de uma massa óssea máxima normal definida com um índice T > -1 (isto é, normalizado em relação à em adultos medida por absorciometria de raios X de dupla energia tendo em consideração o sexo e a etnicidade) é um dos objetivos terapêuticos durante o período de transição. Assim que for atingida uma massa óssea máxima normal, os doentes devem mudar para Somatropina Biopartners para adultos, se clinicamente indicado, e as recomendações posológicas para adultos devem ser seguidas.

Populações especiais

Compromisso renal/hepático

Não existe informação disponível em doentes com compromisso renal ou hepático e não podem ser feitas recomendações posológicas específicas.

População pediátrica

Somatropina Biopartners não deve ser utilizada em bebés com menos de 2 anos de idade.

Modo de administração

O doente ou o prestador de cuidados deve receber formação para assegurar a compreensão do procedimento de administração antes de administrar a injeção.

Somatropina Biopartners é administrada por via subcutânea uma vez por semana. Após reconstituição, a injeção deve ser imediatamente administrada.

A injeção subcutânea deve ser sempre administrada à mesma hora do dia para aumentar a adesão e o local de injeção deve ser diferente para evitar a lipoatrofia.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- A somatropina não deve ser utilizado quando existe qualquer evidência de atividade tumoral. Os tumores intracranianos têm de estar inativos e a terapêutica antitumoral tem de estar concluída antes do início da terapêutica com a hormona do crescimento. O tratamento deve ser descontinuado no caso de evidência de crescimento tumoral.
- A somatropina não deve ser utilizada para estimular o crescimento em crianças com as epífises fechadas.
- O tratamento com somatropina não deve ser iniciado em doentes com doença crítica aguda causada por complicações resultantes de cirurgia de coração aberto ou cirurgia abdominal, traumatismo acidental múltiplo ou em doentes com insuficiência respiratória aguda ou patologias semelhantes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Neoplasias malignas

Doentes com neoplasias malignas anteriores devem ser examinados por rotina quanto à progressão ou recorrência.

Em doentes pediátricos não existe evidência de que a substituição de hormona do crescimento influencie a taxa de recorrência ou de novo crescimento de neoplasias intracranianas, mas as práticas

clínicas padrão necessitam de imagiologia regular da hipófise em doentes com antecedentes de patologia hipofisária. Recomenda-se um exame imagiológico inicial nestes doentes antes de instituir a terapêutica de substituição da hormona do crescimento.

Existe um maior risco de que os doentes pediátricos com neoplasias malignas anteriores possam desenvolver neoplasias secundárias quando tratados com hormona do crescimento, especialmente se o tratamento da neoplasia primária tiver envolvido radioterapia. Estes doentes devem ser aconselhados sobre os riscos antes de iniciarem a terapêutica.

Hipertensão intracraniana benigna

No caso de cefaleias intensas ou recorrentes, problemas visuais, náuseas e/ou vômitos, recomenda-se uma fundoscopia para deteção de papiloedema. Caso se confirme papiloedema, o diagnóstico de hipertensão intracraniana benigna deve ser considerado e, se apropriado, o tratamento com a hormona do crescimento deve ser descontinuado. Presentemente, não existe evidência suficiente que permita uma orientação na tomada de decisões clínicas em doentes com hipertensão intracraniana resolvida. Se o tratamento com a hormona do crescimento for reiniciado, é necessária uma monitorização cuidadosa dos sintomas de hipertensão intracraniana.

Sensibilidade à insulina

Como a hormona do crescimento humana (hGH) pode induzir um estado de resistência à insulina e hiperglicemia, os doentes tratados com este medicamento devem ser monitorizados para deteção de sinais de intolerância à glucose. Em doentes com diabetes mellitus já manifesta, pode ser necessário um ajuste da terapêutica antidiabética quando o tratamento com somatropina é iniciado. Os doentes com diabetes, intolerância à glucose ou com outros fatores de risco para a diabetes devem ser frequentemente monitorizados durante a terapêutica com somatropina.

Função tiroideia

A hormona de crescimento aumenta a conversão extratiroideia de T4 para T3, o que pode originar uma diminuição da concentração sérica de T4 e um aumento da concentração sérica de T3. Pode desenvolver-se hipotireoidismo em doentes com hipotireoidismo subclínico central após o início da terapêutica com hormona do crescimento. O tratamento inadequado do hipotireoidismo pode impedir a resposta ótima à somatropina.

Pode desenvolver-se hiperpituitarismo em doentes com hipopituitarismo submetidos a terapêutica de substituição com tiroxina. Por conseguinte, a função tiroideia deve ser monitorizada frequentemente em todos os doentes.

Função suprarrenal

O tratamento com hormona do crescimento pode facilitar o desenvolvimento de insuficiência suprarrenal e crises suprarrenais potencialmente fatais em doentes com deficiência orgânica de hormona do crescimento ou com panhipopituitarismo idiopático. É, portanto, crucial avaliar as doses iniciais e de carga de glucocorticoides que possam necessitar de ser ajustadas quando é iniciada a terapêutica com hormona do crescimento.

Outras precauções

Este medicamento não é indicado para o tratamento de doentes com insuficiência do crescimento devido à síndrome de Prader-Willi, a não ser que também tenham um diagnóstico de DHC. Foram notificados casos de apneia do sono e de morte súbita após o início de terapêutica com hormona do crescimento em doentes com síndrome de Prader-Willi que tinham um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade grave, antecedentes de obstrução das vias aéreas superiores ou apneia do sono, ou uma infeção respiratória não identificada.

Pode ocorrer hipoglicemia após injeção intramuscular acidental.

Os doentes pediátricos com doenças endócrinas, incluindo DHC, podem desenvolver descolamentos epifisários proximais do fêmur mais frequentemente. Qualquer criança que comece a coxear durante a terapêutica com hormona do crescimento deve ser avaliada.

A dose semanal recomendada em crianças (isto é, 0,5 mg/kg/semana) não deve ser excedida porque a experiência com doses mais elevadas é limitada neste grupo de doentes.

Leucemia

A leucemia foi notificada num pequeno número de doentes com DHC, alguns dos quais foram tratados com somatropina. Contudo, não existe evidência de que a incidência de leucemia esteja aumentada em recetores de hormona do crescimento sem fatores predisponentes.

Escoliose

Pode ocorrer progressão de escoliose em doentes que têm um crescimento rápido. Como a somatropina aumenta a velocidade de crescimento, os doentes com antecedentes de escoliose que são tratados com somatropina devem ser monitorizados relativamente à progressão de escoliose. Não se demonstrou que a somatropina aumente a incidência ou gravidade da escoliose.

Anticorpos

Alguns doentes podem desenvolver anticorpos contra este medicamento. Somatropina Biopartners deu origem a um aumento da formação de anticorpos em aproximadamente 33% dos doentes pediátricos. A atividade de ligação destes anticorpos foi baixa e não foram associadas consequências clínicas à sua formação. Pode considerar-se a realização de testes para deteção de anticorpos contra a somatropina em doentes com uma ausência de resposta de crescimento, para a qual não existe outra explicação.

Reações no local de injeção

Reações relacionadas com o local de injeção, principalmente tumefação no local de injeção, foram notificadas em aproximadamente 43% dos doentes. Alguns doentes descontinuaram o tratamento devido a reações no local de injeção, ver secção 4.8.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uma terapêutica glucocorticoide excessiva inibirá os efeitos de estimulação do crescimento da hGH. A dose deve ser cuidadosamente ajustada em doentes medicados concomitantemente com terapêutica glucocorticoide para evitar um efeito inibidor do crescimento.

A hormona do crescimento aumenta a conversão extratirodeia de tiroxina (T4) em tri-iodotironina (T3) e pode revelar um hipotireoidismo central. Portanto, a terapêutica de substituição com tiroxina poderá ter de ser iniciada ou ajustada.

A hormona do crescimento diminui a conversão de cortisona em cortisol e pode revelar um hipoadrenalismo central não detetado anteriormente ou fazer com que as doses de substituição de glucocorticoides sejam ineficazes.

Os doentes que tomam insulina para a diabetes mellitus devem ser monitorizados frequentemente durante o tratamento com somatropina. Como a hGH pode induzir um estado de resistência à insulina, pode ser necessário um ajuste da dose de insulina.

A administração de somatropina pode aumentar a depuração dos compostos que se sabe serem metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450. A depuração dos compostos metabolizados pela isoenzima 3A4 do citocromo P450 (p. ex. esteroides sexuais, corticosteroides, anticonvulsivantes e ciclosporina) pode aumentar resultando em níveis plasmáticos mais baixos destes compostos. Desconhece-se qual é o significado clínico deste facto.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Somatropina Biopartners não é recomendada em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização deste medicamento em mulheres grávidas. Dados muito limitados sobre a exposição de outras preparações de somatropina no início da gravidez não indicaram uma evolução adversa da gravidez. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Durante uma gravidez normal, os níveis de hormona do crescimento hipofisária diminuíram de forma acentuada após 20 semanas de gestação, sendo substituídos quase na totalidade pela hormona de crescimento placentária por volta das 30 semanas. Tendo em consideração os dados anteriores, é improvável que a continuação da terapêutica de substituição com somatropina seja necessária em mulheres com deficiência de hormona do crescimento no terceiro trimestre da gravidez. Somatropina Biopartners não é recomendada durante a gravidez.

Amamentação

Não foram realizados estudos clínicos com Somatropina Biopartners em mulheres a amamentar. Desconhece-se se a somatropina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano, contudo, a absorção da proteína intacta pelo trato gastrointestinal do recém-nascido é improvável. Devem tomar-se precauções quando este medicamento é administrado a mulheres durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos em animais com outras formulações de somatropina revelaram reações adversas, mas os dados não clínicos disponíveis são considerados insuficientes para se tirarem conclusões firmes sobre a utilização no ser humano (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de somatropina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os ensaios clínicos incluíram aproximadamente 530 doentes tratados com Somatropina Biopartners. Nos casos em que ocorreram reações adversas, estas tenderam a ser transitórias e a sua gravidade foi geralmente ligeira a moderada. O perfil de segurança de Somatropina Biopartners é geralmente consistente com o perfil de segurança bem conhecido de tratamentos diários com a hormona do crescimento. As reações adversas notificadas com mais frequência foram reações relacionadas com o local de injeção, edema periférico, cefaleias, mialgia, artralgia, parestesia, hipotireoidismo e diminuição da tiroxina livre.

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram observadas durante o tratamento com Somatropina Biopartners num estudo clínico controlado comparativo de 12 meses com 178 crianças nunca submetidas a tratamento com atraso do crescimento devido a secreção insuficiente de hormona do crescimento endógena e num estudo para determinação das doses. As notificações adicionais baseadas na informação publicada sobre tratamentos diários com hormona do crescimento são indicadas com asteriscos.

A frequência das reações adversas abaixo indicadas é definida utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

Doenças do sistema imunitário

Muito frequentes: Formação de anticorpos contra a hormona do crescimento (33%), ver secção “Descrição de reações adversas selecionadas” em “Imunogenicidade”.

Doenças endócrinas

Frequentes: Hipercortisolismo (7,7%), hipotireoidismo (2,2%), insuficiência cortical suprarrenal (3,3%), hipotireose secundária a deficiência de TSH (2,6%), diminuição da tiroxina livre (4,4%), aumento da TSH sanguínea (2,2%)

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: Hiperglicemia ligeira*

Desconhecido: Resistência à insulina*

Perturbações do foro psiquiátrico

Muito raros: Insónia*

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Cefaleias (4,4%), letargia (1,1%), tonturas (2,6%)

Raros: Parestesia*

Vasculopatias

Raros: Hipertensão*

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Vômitos (1,1%), dor abdominal (1,1%)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Perturbação da pigmentação (1,1%)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: Artralgia (1,1%), dor nas extremidades (5,1%)

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito raros: Ginecomastia*

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Tumefação no local de injeção (30,8%)

Frequentes: Dor no local de injeção (9,9%), descoloração no local de injeção (8,8%), eritema no local de injeção (7,7%), nódulo no local de injeção (4,4%), reação no local de injeção (1,1%), calor no local de injeção (1,1%), pirexia (2,6%), edema (local e generalizado)*

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Diminuição do cortisol sanguíneo (2,2%)

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local de injeção

As reações adversas notificadas com mais frequência em crianças foram reações relacionadas com o local de injeção, em que a maioria teve uma intensidade ligeira a moderada. Alguns doentes descontinuaram o tratamento devido a reações no local de injeção.

Imunogenicidade

No estudo pediátrico de referência, observaram-se respostas de anticorpos contra a somatropina em duas ou mais visitas consecutivas em 33% dos doentes. Não se observou qualquer efeito sobre a segurança ou eficácia. É improvável que as respostas de anticorpos ao tratamento com Somatropina Biopartners tenham relevância clínica.

No que respeita aos anticorpos contra proteínas das células do hospedeiro, foram detetados em alguns doentes tratados com este medicamento títulos baixos de anticorpos contra as proteínas de *S. cerevisiae* semelhantes aos níveis da população normal não tratada. É improvável que a produção deste tipo de anticorpos com baixa atividade de ligação seja clinicamente relevante.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem aguda pode causar inicialmente hipoglicemia e subsequentemente hiperglicemia. Devido às características de libertação prolongada deste medicamento, são de prever níveis máximos de hormona do crescimento aproximadamente 15 horas após a injeção, ver secção 5.2. A sobredosagem a longo prazo pode causar sinais e sintomas de gigantismo e/ou acromegalia consistentes com os efeitos conhecidos de excesso de hGH.

O tratamento é sintomático e de suporte. Não existe um antídoto para a sobredosagem com somatropina. Recomenda-se efetuar a monitorização da função tiroideia após uma sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas hipotalâmicas e hipofisárias e análogos, somatropina e agonistas; código ATC: H01AC01

A somatropina neste medicamento é uma hormona polipeptídica com origem em ADN recombinante. Possui 191 resíduos de aminoácidos e um peso molecular de 22.125 daltons. A sequência de aminoácidos da substância ativa é idêntica à da hGH de origem hipofisária. A somatropina neste medicamento é sintetizada em leveduras (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mecanismo de ação

Os efeitos biológicos da somatropina são equivalentes aos da hGH de origem hipofisária.

O efeito mais importante da somatropina em crianças é a estimulação das placas de crescimento dos ossos longos. Além disso, promove a síntese proteica celular e a retenção de azoto.

Efeitos farmacodinâmicos

A somatropina estimula o metabolismo lipídico; aumenta os ácidos gordos plasmáticos e as lipoproteínas de alta densidade (HDL)-colesteróis, e diminui o colesterol total no plasma.

A terapêutica com a somatropina possui um efeito benéfico na composição corporal em doentes com DHC, nos quais as reservas de gordura corporal estão diminuídas e a massa magra corporal está aumentada. A terapêutica prolongada em doentes com deficiência de hormona do crescimento aumenta a densidade mineral óssea.

A somatropina pode induzir resistência à insulina. Doses elevadas de somatropina podem alterar a tolerância à glucose.

Eficácia e segurança clínicas

Num estudo de Fase III aleatorizado, com grupos paralelos, multicêntrico, 178 crianças entre os 3 e 12 anos de idade com DHC orgânica e/ou idiopática foram aleatorizados para receber Somatropina Biopartners administrado semanalmente (0,5 mg/kg/semana) ou hGH recombinante administrada diariamente (0,03 mg/kg/dia) durante 12 meses. Os resultados demonstraram a não inferioridade de Somatropina Biopartners administrado semanalmente em relação à hGH recombinante administrada diariamente no que respeita ao critério de avaliação primário de velocidade da altura após 12 meses. Foram obtidos resultados semelhantes para todos os outros parâmetros avaliados incluindo valor de DP (desvio padrão) da altura, maturação óssea, IGF-I e IGF BP-3. Nas crianças medicadas com Somatropina Biopartners observaram-se uma incidência mais elevada de reações no local de injeção (não graves) e uma taxa mais elevada de formação de anticorpos (não neutralizantes) contra a somatropina em comparação com crianças às quais se administrou diariamente hormona do crescimento recombinante (ver também secções 4.4 e 4.8).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea semanal repetida de uma dose média de 0,5 mg/kg de somatropina de libertação prolongada a crianças pré-puberais com DHC, a C_{max} e o t_{max} da hGH plasmática foram respetivamente de cerca de 60,7 ng/ml e 12,0 horas. Em geral, a C_{max} e a AUC aumentaram quase proporcionalmente com a dose num intervalo de doses de 0,2 a 0,7 mg/kg em crianças pré-puberais com DHC. A semivida terminal aparente foi de cerca de 7,4 horas em adultos, refletindo presumivelmente a absorção lenta do local de injeção.

O t_{max} foi mais tardio e a semivida mais prolongada após administração de Somatropina Biopartners do que quando medicamentos de libertação imediata foram previamente administrados uma vez por dia aos mesmos indivíduos, refletindo a libertação mais lenta e mais prolongada de hGH de Somatropina Biopartners do local de injeção.

Distribuição

Não se observou acumulação de hGH após administração de doses múltiplas deste medicamento.

Biotransformação/eliminação

O destino metabólico da hGH envolve o catabolismo proteico clássico tanto no fígado como nos rins.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos não clínicos de farmacocinética e farmacodinâmica em cães e macacos jovens revelaram que Somatropina Biopartners libertou a hGH recombinante de maneira prolongada e aumentou o IGF-I sérico durante um período que se prolongou até 5-6 dias.

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Estudos em animais com este medicamento não são suficientes para avaliar completamente a toxicidade reprodutiva potencial. Estudos de toxicidade reprodutiva realizados com outros medicamentos de somatropina não evidenciaram um aumento do risco de reações adversas para o embrião ou para o feto. Doses superiores às doses terapêuticas humanas demonstraram efeitos adversos na função reprodutiva em ratos macho e fêmea e em cães, possivelmente através de perturbação da regulação hormonal. Em coelhos e macacos não se observaram efeitos adversos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo com Somatropina Biopartners. Não existem estudos específicos que abordem a tolerância local em animais após injeção subcutânea; no entanto, os dados disponíveis de estudos de toxicidade de dose repetida revelaram tumefação e infiltrado inflamatório nos locais de injeção.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Hialuronato de sódio

Fosfolípidos de ovo

Fosfato de sódio di-hidrogenado anidro

Fosfato dissódico anidro

Solvente:

Triglicéridos de cadeia média.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após a reconstituição: Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó: Frasco para injetáveis (vidro tipo I) fechado com uma rolha de borracha (butilo) e uma cápsula de fecho verde-claro de destacar (alumínio e plástico).

Solvente: Frasco para injetáveis (vidro tipo I) fechado com uma rolha de borracha (butilo) e uma cápsula de fecho de destacar (alumínio e plástico).

Cada frasco para injetáveis de pó liberta 10 mg de somatropina; cada frasco para injetáveis de solvente contém 1,5 ml de líquido.

Apresentações:

1 frasco para injetáveis de pó e 1 frasco para injetáveis de solvente.

4 frascos para injetáveis de pó e 4 frascos para injetáveis de solvente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstituição

Somatropina Biopartners 10 mg deve ser reconstituída com 0,7 ml de solvente.

A suspensão deve ter um aspeto uniforme e cor branca.

O frasco para injetáveis de 10 mg contém um excedente de pó de somatropina para permitir retirar até 10 mg (0,5 ml de suspensão) de somatropina quando reconstituída.

Cada frasco para injetáveis é apenas para utilização única.

A reconstituição e a diluição devem ser realizadas utilizando técnicas assépticas para assegurar a esterilidade da suspensão preparada. O frasco para injetáveis de solvente deve ser aquecido à temperatura ambiente. Deve bater-se suavemente e agitar-se o frasco para injetáveis de pó para assegurar que o pó fica solto. Após remoção das cápsulas de fecho de proteção do topo dos dois frascos para injetáveis, as rolhas de borracha devem ser limpas com uma compressa embebida em álcool. Deve utilizar-se uma seringa graduada de 1 ml com uma agulha de calibre 19 ou mais para extrair o solvente do respetivo frasco para injetáveis. Deve encher-se a seringa com um volume de ar igual ao volume de solvente necessário para a injeção e injetar-se ar no frasco para injetáveis de solvente para facilitar a extração do solvente. O frasco para injetáveis deve ser virado de cima para baixo, com a seringa introduzida e a ponta da agulha deve ser colocada no solvente. Para remover quaisquer bolhas, deve bater-se suavemente na seringa. O êmbolo deve ser premido cuidadosamente até todas as bolhas terem sido removidas da seringa e agulha. Deve encher-se a seringa com o volume de solvente correto para a injeção como se indica acima, e a agulha da seringa deve ser retirada subsequentemente do frasco para injetáveis. Não se deve utilizar qualquer resto de solvente para uma segunda preparação!

Mantendo a seringa contra a parede interior do frasco para injetáveis, deve injetar-se todo o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis de pó. Sem tocar no topo da rolha de borracha, o frasco para injetáveis deve ser agitado vigorosamente até o conteúdo estar completamente misturado. Isto demora normalmente cerca de 60 segundos, mas poderá levar até 90 segundos. Só se deve parar de agitar o frasco para injetáveis quando a suspensão tiver um aspeto uniforme de cor branca e todo o pó no fundo do frasco estiver disperso. Após a reconstituição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente antes da suspensão assentar. Se não for imediatamente utilizada, a suspensão deve ser novamente

reconstituída, agitando imediatamente antes da injeção. O volume adequado deve ser extraído para uma seringa estéril com uma agulha estéril de calibre 26: o frasco para injetáveis deve ser virado de cima para baixo, com a seringa instalada e a ponta da agulha deve ser colocada na suspensão que é depois extraída lentamente. Para remover pequenas bolhas de ar, deve bater-se suavemente na seringa. O pó deve ser suspenso de forma homogénea no veículo de injeção antes da administração.

A seringa deve ser mantida na vertical devendo aplicar-se uma pressão ligeira no êmbolo até aparecer uma pequena gota de suspensão na extremidade da agulha. O local de injeção deve ser limpo com uma compressa embebida em álcool e a suspensão injetada durante um período de 5 segundos.

A informação pormenorizada sobre como administrar este medicamento é fornecida na secção 3 do folheto do doente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Fax: +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/849/004
EU/1/13/849/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de agosto de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Somatropina Biopartners 20 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis liberta 20 mg de somatropina* (correspondente a 60 UI).

Após reconstituição, 1 ml de suspensão contém 20 mg de somatropina (20 mg/ml)

*produzida em *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de ADN recombinante

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada.

Pó branco ou quase branco. O solvente é um líquido límpido, oleoso.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Somatropina Biopartners é indicada em crianças e adolescentes com 2 a 18 anos de idade para tratamento prolongado do atraso do crescimento devido a secreção insuficiente de hormona do crescimento endógena

4.2 Posologia e modo de administração

O diagnóstico e a terapêutica com este medicamento devem ser iniciados e monitorizados por médicos com experiência adequada no diagnóstico e no tratamento de doentes com deficiência de hormona do crescimento (DHC).

Posologia

A dose recomendada e máxima é de 0,5 mg/kg/semana e não deve ser excedida. Em crianças, Somatropina Biopartners deve ser administrada por via subcutânea numa concentração de 20 mg/ml. Para as instruções sobre posologia, ver a tabela abaixo. Recomenda-se que não seja excedido um volume de injeção máximo de 1 ml por local de injeção, correspondendo a uma dose máxima de 20 mg de somatropina.

Está disponível Somatropina Biopartners 10 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada para crianças com um peso até 20 kg.

A quantidade máxima recuperável de somatropina num frasco para injetáveis de suspensão é de 20 mg que é suficiente para administração em crianças com um peso corporal até 40 kg. Em crianças com um peso superior a 40 kg, podem utilizar-se dois frascos para injetáveis (um frasco para injetáveis de 10 mg e um de 20 mg ou dois frascos para injetáveis de 20 mg) de acordo com o peso corporal, como

indicado na tabela abaixo. O volume de injeção máximo por local de injeção não deve exceder 1 ml. Portanto, em crianças com um peso superior a 40 kg, o volume total de injeção deve ser dividido em partes iguais entre dois locais de injeção, visto ser necessário mais do que 1 ml de suspensão.

Conversão para dose, número de frascos para injetáveis, volume de injeção total e número de injeções em doentes pediátricos, com base no peso corporal do doente

Peso corporal do doente (kg)	Dose (mg)	Frascos para injetáveis e solvente necessários para preparação de uma dose*	Volume de injeção (ml)	Número de injeções por dose
4	2	Um frasco para injetáveis de 10 mg reconstituído com 0,7 ml de solvente	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11		0,55	
24	12	Um frasco para injetáveis de 20 mg reconstituído com 1,2 ml de solvente	0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21		1,05	
44	22	Um frasco para injetáveis de 10 mg reconstituído com 0,7 ml de solvente e um frasco para injetáveis de 20 mg reconstituído com 1,2 ml de solvente	1,1	2
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27		1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30		1,5	
62	31		1,55	
64	32	Dois frascos para injetáveis de 20 mg, cada um reconstituído com 1,2 ml de solvente	1,6	
66	33		1,65	
68	34		1,7	
70	35		1,75	
72	36		1,8	
74	37		1,85	
76	38		1,9	
78	39		1,95	
80	40		2,0	

* Cada frasco para injetáveis contém um excedente de pó de somatropina para permitir retirar a quantidade necessária de somatropina quando reconstituída (ver secção 6.6).

O tratamento com este medicamento deve continuar até a altura final ser atingida ou até ao encerramento epifisário.

Nos casos em que a DHC com início na infância persiste na adolescência, o tratamento deve continuar até ser atingido o desenvolvimento somático completo (p. ex., composição corporal, massa óssea). Na monitorização, a obtenção de uma massa óssea máxima normal definida com um índice T > -1 (isto é, normalizado em relação à em adultos medida por absorciometria de raios X de dupla energia tendo em consideração o sexo e a etnicidade) é um dos objetivos terapêuticos durante o período de transição. Assim que for atingida uma massa óssea máxima normal, os doentes devem mudar para Somatropina Biopartners para adultos, se clinicamente indicado, e as recomendações posológicas para adultos devem ser seguidas.

Populações especiais

Compromisso renal/hepático

Não existe informação disponível em doentes com compromisso renal ou hepático e não podem ser feitas recomendações posológicas específicas.

População pediátrica

Somatropina Biopartners não deve ser utilizada em bebés com menos de 2 anos de idade.

Modo de administração

O doente ou o prestador de cuidados deve receber formação para assegurar a compreensão do procedimento de administração antes de administrar a injeção.

Somatropina Biopartners é administrada por via subcutânea uma vez por semana. Após reconstituição, a injeção deve ser imediatamente administrada.

A injeção subcutânea deve ser sempre administrada à mesma hora do dia para aumentar a adesão e o local de injeção deve ser diferente para evitar a lipatrofia.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- A somatropina não deve ser utilizado quando existe qualquer evidência de atividade tumoral. Os tumores intracranianos têm de estar inativos e a terapêutica antitumoral tem de estar concluída antes do início da terapêutica com a hormona do crescimento. O tratamento deve ser descontinuado no caso de evidência de crescimento tumoral.
- A somatropina não deve ser utilizada para estimular o crescimento em crianças com as epífises fechadas.
- O tratamento com somatropina não deve ser iniciado em doentes com doença crítica aguda causada por complicações resultantes de cirurgia de coração aberto ou cirurgia abdominal, traumatismo acidental múltiplo ou em doentes com insuficiência respiratória aguda ou patologias semelhantes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Neoplasias malignas

Doentes com neoplasias malignas anteriores devem ser examinados por rotina quanto à progressão ou recorrência.

Em doentes pediátricos não existe evidência de que a substituição de hormona do crescimento influencie a taxa de recorrência ou de novo crescimento de neoplasias intracranianas, mas as práticas clínicas padrão necessitam de imagiologia regular da hipófise em doentes com antecedentes de patologia hipofisária. Recomenda-se um exame imagiológico inicial nestes doentes antes de instituir a terapêutica de substituição da hormona do crescimento.

Existe um maior risco de que os doentes pediátricos com neoplasias malignas anteriores possam desenvolver neoplasias secundárias quando tratados com hormona do crescimento, especialmente se o tratamento da neoplasia primária tiver envolvido radioterapia. Estes doentes devem ser aconselhados sobre os riscos antes de iniciarem a terapêutica.

Hipertensão intracraniana benigna

No caso de cefaleias intensas ou recorrentes, problemas visuais, náuseas e/ou vômitos, recomenda-se uma fundoscopia para deteção de papiloedema. Caso se confirme papiloedema, o diagnóstico de hipertensão intracraniana benigna deve ser considerado e, se apropriado, o tratamento com a hormona do crescimento deve ser descontinuado. Presentemente, não existe evidência suficiente que permita uma orientação na tomada de decisões clínicas em doentes com hipertensão intracraniana resolvida. Se o tratamento com a hormona do crescimento for reiniciado, é necessária uma monitorização cuidadosa dos sintomas de hipertensão intracraniana.

Sensibilidade à insulina

Como a hormona do crescimento humana (hGH) pode induzir um estado de resistência à insulina e hiperglicemia, os doentes tratados com este medicamento devem ser monitorizados para deteção de sinais de intolerância à glucose. Em doentes com diabetes mellitus já manifesta, pode ser necessário um ajuste da terapêutica antidiabética quando o tratamento com somatropina é iniciado. Os doentes com diabetes, intolerância à glucose ou com outros fatores de risco para a diabetes devem ser frequentemente monitorizados durante a terapêutica com somatropina.

Função tiroideia

A hormona de crescimento aumenta a conversão extratiroideia de T4 para T3, o que pode originar uma diminuição da concentração sérica de T4 e um aumento da concentração sérica de T3. Pode desenvolver-se hipotireoidismo em doentes com hipotireoidismo subclínico central após o início da terapêutica com hormona do crescimento. O tratamento inadequado do hipotireoidismo pode impedir a resposta ótima à somatropina. Pode desenvolver-se hiperpituitarismo em doentes com hipopituitarismo submetidos a terapêutica de substituição com tiroxina. Por conseguinte, a função tiroideia deve ser monitorizada frequentemente em todos os doentes.

Função suprarrenal

O tratamento com hormona do crescimento pode facilitar o desenvolvimento de insuficiência suprarrenal e crises suprarrenais potencialmente fatais em doentes com deficiência orgânica de hormona do crescimento ou com panhipopituitarismo idiopático. É, portanto, crucial avaliar as doses iniciais e de carga de glucocorticoides que possam necessitar de ser ajustadas quando é iniciada a terapêutica com hormona do crescimento.

Outras precauções

Este medicamento não é indicado para o tratamento de doentes com insuficiência do crescimento devido à síndrome de Prader-Willi, a não ser que também tenham um diagnóstico de DHC. Foram notificados casos de apneia do sono e de morte súbita após o início de terapêutica com hormona do crescimento em doentes com síndrome de Prader-Willi que tinham um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade grave, antecedentes de obstrução das vias aéreas superiores ou apneia do sono, ou uma infeção respiratória não identificada.

Pode ocorrer hipoglicemia após injeção intramuscular acidental.

Os doentes pediátricos com doenças endócrinas, incluindo DHC, podem desenvolver descolamentos epifisários proximais do fêmur mais frequentemente. Qualquer criança que comece a coxear durante a terapêutica com hormona do crescimento deve ser avaliada.

A dose semanal recomendada em crianças (isto é, 0,5 mg/kg/semana) não deve ser excedida porque a experiência com doses mais elevadas é limitada neste grupo de doentes.

Leucemia

A leucemia foi notificada num pequeno número de doentes com DHC, alguns dos quais foram tratados com somatropina. Contudo, não existe evidência de que a incidência de leucemia esteja aumentada em recetores de hormona do crescimento sem fatores predisponentes.

Escoliose

Pode ocorrer progressão de escoliose em doentes que têm um crescimento rápido. Como a somatropina aumenta a velocidade de crescimento, os doentes com antecedentes de escoliose que são tratados com somatropina devem ser monitorizados relativamente à progressão de escoliose. Não se demonstrou que a somatropina aumente a incidência ou gravidade da escoliose.

Anticorpos

Alguns doentes podem desenvolver anticorpos contra este medicamento. Somatropina Biopartners deu origem a um aumento da formação de anticorpos em aproximadamente 33% dos doentes pediátricos. A atividade de ligação destes anticorpos foi baixa e não foram associadas consequências clínicas à sua formação. Pode considerar-se a realização de testes para deteção de anticorpos contra a somatropina em doentes com uma ausência de resposta de crescimento, para a qual não existe outra explicação.

Reações no local de injeção

Reações relacionadas com o local de injeção, principalmente tumefação no local de injeção, foram notificadas em aproximadamente 43% dos doentes. Alguns doentes descontinuaram o tratamento devido a reações no local de injeção, ver secção 4.8.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uma terapêutica glucocorticoide excessiva inibirá os efeitos de estimulação do crescimento da hGH. A dose deve ser cuidadosamente ajustada em doentes medicados concomitantemente com terapêutica glucocorticoide para evitar um efeito inibidor do crescimento.

A hormona do crescimento aumenta a conversão extratiroidea de tiroxina (T4) em tri-iodotironina (T3) e pode revelar um hipotireoidismo central. Portanto, a terapêutica de substituição com tiroxina poderá ter de ser iniciada ou ajustada.

A hormona do crescimento diminui a conversão de cortisona em cortisol e pode revelar um hipoadrenalismo central não detetado anteriormente ou fazer com que as doses de substituição de glucocorticoides sejam ineficazes.

Os doentes que tomam insulina para a diabetes mellitus devem ser monitorizados frequentemente durante o tratamento com somatropina. Como a hGH pode induzir um estado de resistência à insulina, pode ser necessário um ajuste da dose de insulina.

A administração de somatropina pode aumentar a depuração dos compostos que se sabe serem metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450. A depuração dos compostos metabolizados pela isoenzima 3A4 do citocromo P450 (p. ex. esteroides sexuais, corticosteroides, anticonvulsivantes e ciclosporina) pode aumentar resultando em níveis plasmáticos mais baixos destes compostos. Desconhece-se qual é o significado clínico deste facto.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Somatropina Biopartners não é recomendada em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização deste medicamento em mulheres grávidas. Dados muito limitados sobre a exposição de outras preparações de somatropina no início da gravidez não indicaram uma evolução adversa da gravidez. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Durante uma gravidez normal, os níveis de hormona do crescimento hipofisária diminuíram de forma acentuada após 20 semanas de gestação, sendo substituídos quase na totalidade pela hormona de crescimento placentária por volta das 30 semanas. Tendo em consideração os dados anteriores, é improvável que a continuação da terapêutica de substituição com somatropina seja necessária em mulheres com deficiência de hormona do crescimento no terceiro trimestre da gravidez. Somatropina Biopartners não é recomendada durante a gravidez.

Amamentação

Não foram realizados estudos clínicos com Somatropina Biopartners em mulheres a amamentar. Desconhece-se se a somatropina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano, contudo, a absorção da proteína intacta pelo trato gastrointestinal do recém-nascido é improvável. Devem tomar-se precauções quando este medicamento é administrado a mulheres durante a amamentação.

Fertilidade

Os estudos em animais com outras formulações de somatropina revelaram reações adversas, mas os dados não clínicos disponíveis são considerados insuficientes para se tirarem conclusões firmes sobre a utilização no ser humano (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de somatropina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os ensaios clínicos incluíram aproximadamente 530 doentes tratados com Somatropina Biopartners. Nos casos em que ocorreram reações adversas, estas tenderam a ser transitórias e a sua gravidade foi geralmente ligeira a moderada. O perfil de segurança de Somatropina Biopartners é geralmente consistente com o perfil de segurança bem conhecido de tratamentos diários com a hormona do crescimento. As reações adversas notificadas com mais frequência foram reações relacionadas com o

local de injeção, edema periférico, cefaleias, mialgia, artralgia, parestesia, hipotireoidismo e diminuição da tiroxina livre.

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram observadas durante o tratamento com Somatropina Biopartners num estudo clínico controlado comparativo de 12 meses com 178 crianças nunca submetidas a tratamento com atraso do crescimento devido a secreção insuficiente de hormona do crescimento endógena e num estudo para determinação das doses. As notificações adicionais baseadas na informação publicada sobre tratamentos diários com hormona do crescimento são indicadas com asteriscos.

A frequência das reações adversas abaixo indicadas é definida utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

Doenças do sistema imunitário

Muito frequentes: Formação de anticorpos contra a hormona do crescimento (33%), ver secção “Descrição de reações adversas selecionadas” em “Imunogenicidade”.

Doenças endócrinas

Frequentes: Hiper cortisolismo (7,7%), hipotireoidismo (2,2%), insuficiência cortical suprarrenal (3,3%), hipotireose secundária a deficiência de TSH (2,6%), diminuição da tiroxina livre (4,4%), aumento da TSH sanguínea (2,2%)

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: Hiperglicemia ligeira*

Desconhecido: Resistência à insulina*

Perturbações do foro psiquiátrico

Muito raros: Insónia*

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Cefaleias (4,4%), letargia (1,1%), tonturas (2,6%)

Raros: Parestesia*

Vasculopatias

Raros: Hipertensão*

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Vômitos (1,1%), dor abdominal (1,1%)

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Perturbação da pigmentação (1,1%)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: Artralgia (1,1%), dor nas extremidades (5,1%)

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito raros: Ginecomastia*

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Tumefação no local de injeção (30,8%)

Frequentes: Dor no local de injeção (9,9%), descoloração no local de injeção (8,8%), eritema no local de injeção (7,7%), nódulo no local de injeção (4,4%), reação no local de injeção (1,1%), calor no local de injeção (1,1%), pirexia (2,6%), edema (local e generalizado)*

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: Diminuição do cortisol sanguíneo (2,2%)

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local de injeção

As reações adversas notificadas com mais frequência em crianças foram reações relacionadas com o local de injeção, em que a maioria teve uma intensidade ligeira a moderada. Alguns doentes descontinuaram o tratamento devido a reações no local de injeção.

Imunogenicidade

No estudo pediátrico de referência, observaram-se respostas de anticorpos contra a somatropina em duas ou mais visitas consecutivas em 33% dos doentes. Não se observou qualquer efeito sobre a segurança ou eficácia. É improvável que as respostas de anticorpos ao tratamento com Somatropina Biopartners tenham relevância clínica.

No que respeita aos anticorpos contra proteínas das células do hospedeiro, foram detetados em alguns doentes tratados com este medicamento títulos baixos de anticorpos contra as proteínas de *S. cerevisiae* semelhantes aos níveis da população normal não tratada. É improvável que a produção deste tipo de anticorpos com baixa atividade de ligação seja clinicamente relevante.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem aguda pode causar inicialmente hipoglicemia e subsequentemente hiperglicemia. Devido às características de libertação prolongada deste medicamento, são de prever níveis máximos de hormona do crescimento aproximadamente 15 horas após a injeção, ver secção 5.2. A sobredosagem a longo prazo pode causar sinais e sintomas de gigantismo e/ou acromegalia consistentes com os efeitos conhecidos de excesso de hGH.

O tratamento é sintomático e de suporte. Não existe um antídoto para a sobredosagem com somatropina. Recomenda-se efetuar a monitorização da função tiroideia após uma sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas hipotalâmicas e hipofisárias e análogos, somatropina e agonistas; código ATC: H01AC01

A somatropina neste medicamento é uma hormona polipeptídica com origem em ADN recombinante. Possui 191 resíduos de aminoácidos e um peso molecular de 22.125 daltons. A sequência de aminoácidos da substância ativa é idêntica à da hGH de origem hipofisária. A somatropina neste medicamento é sintetizada em leveduras (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mecanismo de ação

Os efeitos biológicos da somatropina são equivalentes aos da hGH de origem hipofisária.

O efeito mais importante da somatropina em crianças é a estimulação das placas de crescimento dos ossos longos. Além disso, promove a síntese proteica celular e a retenção de azoto.

Efeitos farmacodinâmicos

A somatropina estimula o metabolismo lipídico; aumenta os ácidos gordos plasmáticos e as lipoproteínas de alta densidade (HDL)-colesteróis, e diminui o colesterol total no plasma.

A terapêutica com a somatropina possui um efeito benéfico na composição corporal em doentes com DHC, nos quais as reservas de gordura corporal estão diminuídas e a massa magra corporal está aumentada. A terapêutica prolongada em doentes com deficiência de hormona do crescimento aumenta a densidade mineral óssea.

A somatropina pode induzir resistência à insulina. Doses elevadas de somatropina podem alterar a tolerância à glucose.

Eficácia e segurança clínicas

Num estudo de Fase III aleatorizado, com grupos paralelos, multicêntrico, 178 crianças entre os 3 e 12 anos de idade com DHC orgânica e/ou idiopática foram aleatorizados para receber Somatropina Biopartners administrada semanalmente (0,5 mg/kg/semana) ou hGH recombinante administrada diariamente (0,03 mg/kg/dia) durante 12 meses. Os resultados demonstraram a não inferioridade de Somatropina Biopartners administrada semanalmente em relação à hGH recombinante administrada diariamente no que respeita ao critério de avaliação primário de velocidade da altura após 12 meses. Foram obtidos resultados semelhantes para todos os outros parâmetros avaliados incluindo valor de DP (desvio padrão) da altura, maturação óssea, IGF-I e IGF BP-3. Nas crianças medicadas com Somatropina Biopartners observaram-se uma incidência mais elevada de reações no local de injeção (não graves) e uma taxa mais elevada de formação de anticorpos (não neutralizantes) contra a somatropina em comparação com crianças às quais se administrou diariamente hormona do crescimento recombinante (ver também secções 4.4 e 4.8).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea semanal repetida de uma dose média de 0,5 mg/kg de somatropina de libertação prolongada a crianças pré-puberais com DHG, a C_{max} e o t_{max} da hGH plasmática foram respetivamente de cerca de 60,7 ng/ml e 12,0 horas. Em geral, a C_{max} e a AUC aumentaram quase proporcionalmente com a dose num intervalo de doses de 0,2 a 0,7 mg/kg em crianças pré-puberais com DHC. A semivida terminal aparente foi de cerca de 7,4 horas em adultos, refletindo presumivelmente a absorção lenta do local de injeção.

O t_{max} foi mais tardio e a semivida mais prolongada após administração de Somatropina Biopartners do que quando medicamentos de libertação imediata foram previamente administrados uma vez por dia aos mesmos indivíduos, refletindo a libertação mais lenta e mais prolongada de hGH de Somatropina Biopartners do local de injeção.

Distribuição

Não se observou acumulação de hGH após administração de doses múltiplas deste medicamento.

Biotransformação/eliminação

O destino metabólico da hGH envolve o catabolismo proteico clássico tanto no fígado como nos rins.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos não clínicos de farmacocinética e farmacodinâmica em cães e macacos jovens revelaram que Somatropina Biopartners libertou a hGH recombinante de maneira prolongada e aumentou o IGF-I sérico durante um período que se prolongou até 5-6 dias.

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Estudos em animais com este medicamento não são suficientes para avaliar completamente a toxicidade reprodutiva potencial. Estudos de toxicidade reprodutiva realizados com outros medicamentos de somatropina não evidenciaram um aumento do risco de reações adversas para o embrião ou para o feto. Doses superiores às doses terapêuticas humanas demonstraram efeitos adversos na função reprodutiva em ratos macho e fêmea e em cães, possivelmente através de perturbação da regulação hormonal. Em coelhos e macacos não se observaram efeitos adversos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo com Somatropina Biopartners. Não existem estudos específicos que abordem a tolerância local em animais após injeção subcutânea; no entanto, os dados disponíveis de estudos de toxicidade de dose repetida revelaram tumefação e infiltrado inflamatório nos locais de injeção.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Hialuronato de sódio

Fosfolípidos de ovo

Fosfato de sódio di-hidrogenado anidro

Fosfato dissódico anidro

Solvente:

Triglicéridos de cadeia média.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após a reconstituição: Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó: Frasco para injetáveis (vidro tipo I) fechado com uma rolha de borracha (butilo) e uma cápsula de fecho verde de destacar (alumínio e plástico).

Solvente: Frasco para injetáveis (vidro tipo I) fechado com uma rolha de borracha (butilo) e uma cápsula de fecho de destacar (alumínio e plástico).

Cada frasco para injetáveis de pó liberta 20 mg de somatropina; cada frasco para injetáveis de solvente contém 1,5 ml de líquido.

Apresentações:

1 frasco para injetáveis de pó e 1 frasco para injetáveis de solvente.

4 frascos para injetáveis de pó e 4 frascos para injetáveis de solvente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstituição

Somatropina Biopartners 20 mg deve ser reconstituída com 1,2 ml de solvente.

A suspensão deve ter um aspeto uniforme e cor branca.

O frasco para injetáveis de 20 mg contém um excedente de pó de somatropina para permitir retirar até 20 mg (1 ml de suspensão) de somatropina quando reconstituída.

Cada frasco para injetáveis é apenas para utilização única.

A reconstituição e a diluição devem ser realizadas utilizando técnicas assépticas para assegurar a esterilidade da suspensão preparada. O frasco para injetáveis de solvente deve ser aquecido à temperatura ambiente. Deve bater-se suavemente e agitar-se o frasco para injetáveis de pó para assegurar que o pó fica solto. Após remoção das cápsulas de fecho de proteção do topo dos dois frascos para injetáveis, as rolhas de borracha devem ser limpas com uma compressa embebida em álcool. Deve utilizar-se uma seringa graduada de 1 ml com uma agulha de calibre 19 ou mais para extrair o solvente do respetivo frasco para injetáveis. Deve encher-se a seringa com um volume de ar igual ao volume de solvente necessário para a injeção e injetar-se ar no frasco para injetáveis de solvente para facilitar a extração do solvente. O frasco para injetáveis deve ser virado de cima para baixo, com a seringa introduzida e a ponta da agulha deve ser colocada no solvente. Para remover quaisquer bolhas, deve bater-se suavemente na seringa. O êmbolo deve ser premido cuidadosamente até todas as bolhas terem sido removidas da seringa e agulha. Deve encher-se a seringa com o volume de solvente correto para a injeção como se indica acima, e a agulha da seringa deve ser retirada subsequentemente do frasco para injetáveis. Não se deve utilizar qualquer resto de solvente para uma segunda preparação.

Mantendo a seringa contra a parede interior do frasco para injetáveis, deve injetar-se todo o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis de pó. Sem tocar no topo da rolha de borracha, o frasco para injetáveis deve ser agitado vigorosamente até o conteúdo estar completamente misturado. Isto demora normalmente cerca de 60 segundos, mas poderá levar até 90 segundos. Só se deve parar de agitar o frasco para injetáveis quando a suspensão tiver um aspeto uniforme de cor branca e todo o pó no fundo do frasco estiver disperso. Após a reconstituição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente antes da suspensão assentar. Se não for imediatamente utilizada, a suspensão deve ser novamente reconstituída, agitando imediatamente antes da injeção. O volume adequado deve ser extraído para uma seringa estéril com uma agulha estéril de calibre 26: o frasco para injetáveis deve ser virado de cima para baixo, com a seringa instalada e a ponta da agulha deve ser colocada na suspensão que é depois extraída lentamente. Para remover pequenas bolhas de ar, deve bater-se suavemente na seringa. O pó deve ser suspenso de forma homogénea no veículo de injeção antes da administração.

A seringa deve ser mantida na vertical devendo aplicar-se uma pressão ligeira no êmbolo até aparecer uma pequena gota de suspensão na extremidade da agulha. O local de injeção deve ser limpo com uma compressa embebida em álcool e a suspensão injetada durante um período de 5 segundos.

A informação pormenorizada sobre como administrar este medicamento é fornecida na secção 3 do folheto do doente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Fax: +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/849/006
EU/1/13/849/007

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de agosto de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

LG Life Sciences, Ltd.
129, Seokam-ro
Iksan-si, Jeollabuk-do
Coreia do Sul

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarów Mazowiecki,
Polónia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR SOMATROPINA BIOPARTNERS 2 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Somatropina Biopartners 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada
somatropina
Para adultos

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de pó liberta 2 mg de somatropina (6 UI). Após reconstituição, 0,2 ml de suspensão contêm 2 mg de somatropina (10 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: hialuronato de sódio, fosfolípidos de ovo, fosfato de sódio di-hidrogenado anidro, fosfato dissódico anidro.
Solvente: triglicéridos de cadeia média.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada

4 frascos para injetáveis de 2 mg de pó
4 frascos para injetáveis de 1,5 ml de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por semana
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL
Após reconstituição, utilizar imediatamente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/849/001 4 frascos para injetáveis de pó e 4 frascos para injetáveis de solvente

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Somatropina Biopartners 2 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE PÓ 2 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Somatropina Biopartners 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada
somatropina
SC
Para adultos

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 mg (6 UI)

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR SOMATROPINA BIOPARTNERS 4 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Somatropina Biopartners 4 mg pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada
somatropina
Para adultos

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de pó liberta 4 mg de somatropina (12 UI). Após reconstituição, 0,4 ml de suspensão contém 4 mg de somatropina (10 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: hialuronato de sódio, fosfolípidos de ovo, fosfato de sódio di-hidrogenado anidro, fosfato dissódico anidro.
Solvente: triglicéridos de cadeia média.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada
4 frascos para injetáveis de 4 mg de pó
4 frascos para injetáveis de 1,5 ml de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por semana
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL
Após reconstituição, utilizar imediatamente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/849/002 4 frascos para injetáveis de pó e 4 frascos para injetáveis de solvente

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Somatropina Biopartners 4 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE PÓ 4 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Somatropina Biopartners 4 mg pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada
somatropina
SC
Para adultos

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

4 mg (12 UI)

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR SOMATROPINA BIOPARTNERS 7 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Somatropina Biopartners 7 mg pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada
Somatropina
Para adultos

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de pó liberta 7 mg de somatropina (21 UI). Após reconstituição, 0,7 ml de suspensão contém 7 mg de somatropina (10 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: hialuronato de sódio, fosfolípidos de ovo, fosfato de sódio di-hidrogenado anidro, fosfato dissódico anidro.
Solvente: triglicéridos de cadeia média.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada
4 frascos para injetáveis de 7 mg de pó
4 frascos para injetáveis de 1,5 ml de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por semana
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL
Após reconstituição, utilizar imediatamente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/849/003 4 frascos para injetáveis de pó e 4 frascos para injetáveis de solvente

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Somatropina Biopartners 7 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE PÓ 7 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Somatropina Biopartners 7 mg pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada
somatropina
SC
Para adultos

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

7 mg (21 UI)

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**TEXTO DA EMBALAGEM EXTERIOR SOMATROPINA BIOPARTNERS 10 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Somatropina Biopartners 10 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada somatropina

Para crianças e adolescentes (2 a 18 anos de idade)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de pó liberta 10 mg de somatropina (30 UI). Após reconstituição, 0,5 ml de suspensão contém 10 mg de somatropina (20 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: hialuronato de sódio, fosfolípidos de ovo, fosfato de sódio di-hidrogenado anidro, fosfato dissódico anidro.

Solvente: triglicéridos de cadeia média.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada

1 frasco para injetáveis de 10 mg de pó

1 frascos para injetáveis de 1,5 ml de solvente

4 frascos para injetáveis de 10 mg de pó

4 frascos para injetáveis de 1,5 ml de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por semana

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após reconstituição, utilizar imediatamente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/849/004 1 frasco para injetáveis de pó e 1 frasco para injetáveis de solvente
EU/1/13/849/005 4 frascos para injetáveis de pó e 4 frascos para injetáveis de solvente

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Somatropina Biopartners 10 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE PÓ 10 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Somatropina Biopartners 10 mg pó para suspensão injetável de liberação prolongada
somatropina
SC
Para crianças e adolescentes (2 a 18 anos)

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 mg (30 UI)

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**TEXTO DA EMBALAGEM EXTERIOR SOMATROPINA BIOPARTNERS 20 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Somatropina Biopartners 20 mg pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada
somatropina
Para crianças e adolescentes (2 a 8 anos)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de pó liberta 20 mg de somatropina (60 UI). Após reconstituição, 1 ml de suspensão contém 20 mg de somatropina (20 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: hialuronato de sódio, fosfolípidos de ovo, fosfato de sódio di-hidrogenado anidro, fosfato dissódico anidro.
Solvente: triglicéridos de cadeia média.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada
20 mg de pó num frasco para injetáveis e 1,5 ml de solvente num frasco para injetáveis
1 frasco para injetáveis de 20 mg de pó
1 frasco para injetáveis de 1,5 ml de solvente
4 frascos para injetáveis de 20 mg de pó
4 frascos para injetáveis de 1,5 ml de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uma vez por semana
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL
Após reconstituição, utilizar imediatamente.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/849/006 1 frasco para injetáveis de pó e 1 frasco para injetáveis de solvente
EU/1/13/849/007 4 frascos para injetáveis de pó e 4 frascos para injetáveis de solvente

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Somatropina Biopartners 20 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE PÓ 20 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Somatropina Biopartners 20 mg pó para suspensão injetável de liberação prolongada
somatropina
SC
Para crianças e adolescentes (2 a 18 anos)

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

20 mg (60 UI)

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para Somatropina Biopartners

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,5 ml triglicéridos de cadeia média

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Somatropina Biopartners 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada
Somatropina Biopartners 4 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada
Somatropina Biopartners 7 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada

Para adultos

somatropina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Somatropina Biopartners e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Somatropina Biopartners
3. Como utilizar Somatropina Biopartners
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Somatropina Biopartners
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Somatropina Biopartners e para que é utilizado

Somatropina Biopartners contém a hormona do crescimento humana, também designada por somatropina. A hormona do crescimento regula o crescimento e desenvolvimento das células.

Este medicamento é utilizado para tratar adultos com uma falta (deficiência) de hormona do crescimento que

- já tinham uma deficiência de hormona do crescimento quando eram crianças ou
- não têm suficiente hormona do crescimento na idade adulta.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Somatropina Biopartners

Não utilize Somatropina Biopartners

- se tem alergia à somatropina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem cancro;
Informe o seu médico se tem um tumor ativo (cancro). Os tumores têm de estar inativos e deve ter terminado a sua terapêutica contra o cancro antes de iniciar o seu tratamento com a hormona do crescimento. O seu médico interromperá o tratamento com este medicamento se houver evidência de crescimento canceroso;

- se está doente devido a grande cirurgia ao coração ou abdômen;
- se está a ser tratado para mais do que uma lesão após um acidente grave;
- se tiver subitamente problemas respiratórios graves.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Somatropina Biopartners se:

- for um adulto que foi tratado com hormona do crescimento durante a infância:
O seu médico tornará a examiná-lo relativamente à falta de hormona do crescimento antes de iniciar/continuar o tratamento;
- tiver uma doença hereditária designada por síndrome de Prader-Willi:
Não deve ser tratado com este medicamento a menos que tenha também falta de hormona do crescimento;
- tiver um tumor:
O seu médico reexaminá-lo-á frequentemente para se assegurar de que o tumor não regressou;
- tiver sintomas como dores de cabeça intensas e recorrentes, perturbações visuais, náuseas e/ou vômitos, que podem ser devidos a um aumento da pressão no crânio, durante o tratamento com a hormona do crescimento;
- tiver uma deficiência orgânica de hormona do crescimento (falta de hormona do crescimento causada por lesão da hipófise ou de uma parte do cérebro chamada hipotálamo) ou secreção diminuída de hormonas da hipófise:
O seu médico verificará os níveis das hormonas suprarrenais (glucocorticoides) que podem necessitar de um ajuste quando começar a terapêutica com a hormona do crescimento.

Monitorização durante o tratamento

- O seu médico pode verificar o nível de açúcar na sua urina ou sangue porque pode ser afetado por este medicamento.
- Deve fazer análises da função da tiroide regularmente dado que este medicamento pode afetar a quantidade de hormona tiroideia no sangue.
Se a tiroide não estiver a funcionar devidamente, este medicamento pode não atuar tão bem como deveria.

Crianças e adolescentes

Para o tratamento de crianças e adolescentes com 2 a 18 anos de idade devem utilizar-se frascos para injetáveis com 10 mg e 20 mg de somatropina.

Outros medicamentos e Somatropina Biopartners

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou vier a utilizar outros medicamentos.

Em especial, informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente qualquer um dos seguintes medicamentos. O seu médico pode ter necessidade de ajustar a dose de Somatropina Biopartners ou a dose dos outros medicamentos:

- corticosteroides, como a cortisona ou a prednisolona: medicamentos utilizados para diminuir a inflamação ou a atividade do sistema imunitário, para impedir a rejeição no transplante de órgãos ou para tratar a asma
- tiroxina: um medicamento utilizado para tratar uma função diminuída da glândula tiroide
- insulina: um medicamento utilizado para baixar os níveis de açúcar no sangue
O seu médico efetuará um controlo cuidadoso dos seus níveis durante o tratamento dado que o efeito da insulina pode diminuir.
- estrogénios tomados por via oral ou outras hormonas sexuais
- medicamentos utilizados para tratar a epilepsia
- ciclosporina: um medicamento utilizado para suprimir o sistema imunitário

Gravidez e amamentação

Não deve utilizar Somatropina Biopartners se estiver grávida ou a tentar engravidar. Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não se sabe se este medicamento passa para o leite humano. Se estiver a amamentar utilize este medicamento apenas se o seu médico indicar que é claramente necessário.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Somatropina Biopartners sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Informações importantes sobre alguns componentes de Somatropina Biopartners

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Somatropina Biopartners

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Este medicamento é injetado uma vez por semana.

A dose será calculada pelo seu médico como se descreve a seguir. As doses individuais podem variar e o seu médico receitará sempre a dose mínima eficaz com base nas suas necessidades específicas.

A sua dose deverá ser verificada de 6 em 6 meses pelo seu médico.

A dose inicial recomendada é de 2 mg de somatropina injetada uma vez por semana. Em mulheres medicadas com estrogénios orais, a dose inicial é geralmente de 3 mg de somatropina injetada uma vez por semana.

O seu médico pode escolher uma dose inicial mais baixa. Se necessário, o seu médico aumentará gradualmente esta dose de acordo com a resposta individual ao tratamento e os níveis sanguíneos de um fator de crescimento chamado IGF-I. Os níveis sanguíneos do IGF-I exigem um controlo regular para que possam ser mantidos dentro do intervalo de valores normais para a sua idade e sexo.

Podem ser necessárias diminuições da dose.

- em doentes com mais de 60 anos de idade
- em doentes que desenvolvem inchaço prolongado dos tecidos causado por retenção de fluidos ou que desenvolvem sensações anormais como sensação de picadas, formigueiros e comichão
- para evitar o desenvolvimento da síndrome do túnel do carpo, na qual o nervo que passa ao longo do pulso (nervo mediano) fica comprimido, causando dormência e dor na mão
- após utilização do medicamento durante um período prolongado de tempo, especialmente nos homens.

Ver também os ajustes necessários descritos na secção 2 “Outros medicamentos e Somatropina Biopartners”

Modo de administração

Depois do pó ter sido misturado uniformemente com o solvente fornecido, este medicamento é injetado sob a pele. Isto significa que após a preparação, a suspensão é injetada com uma agulha curta no tecido gordo da pele. Após a injeção, a hormona de crescimento é libertada lentamente no seu organismo durante um período de cerca de uma semana.

As injeções devem ser sempre dadas no mesmo dia da semana e à mesma hora do dia porque é mais fácil de se lembrar.

Se injetar este medicamento a si próprio, ser-lhe-á indicado como preparar e dar a injeção. Não injete este medicamento a si próprio, a menos que lhe tenham sido dadas indicações sobre como o fazer e compreenda o procedimento.

Injete o medicamento como indicado pelo seu médico que também lhe dirá que dose utilizar e como injetar esta dose com os frascos para injetáveis que lhe foram receitados. O tecido gordo que fica sob a pele pode diminuir no local de injeção após administrações repetidas no mesmo local. Para o evitar, mude sempre o local da injeção entre injeções. Assim, dá à sua pele e à zona sob a pele tempo para recuperar de uma injeção antes de receber outra no mesmo local.

A injeção acidental deste medicamento no músculo e não debaixo da pele pode causar uma diminuição excessiva dos níveis de açúcar no sangue. Se isto acontecer, contacte o seu médico.

Informações sobre a autoinjeção de Somatropina Biopartners

Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo

Junte os itens seguintes antes de começar:

- fornecidos na embalagem
 - frasco para injetáveis de Somatropina Biopartners contendo a substância ativa
 - frasco para injetáveis de Somatropina Biopartners contendo 1,5 ml de solvente para a suspensão injetável
- não fornecidos na embalagem
 - uma seringa estéril de injeção e uma agulha estéril de calibre 19G ou mais para extrair o solvente
 - uma seringa estéril de injeção com uma agulha estéril de calibre 26G para a injeção
 - compressas embebidas em álcool
 - gaze seca ou bola de algodão
 - um penso adesivo
 - caixa para eliminar seringas e agulhas usadas

Preparação da suspensão

1. Retire a embalagem exterior do frigorífico. Lave muito bem as mãos com água e sabão e seque-as com uma toalha limpa antes de preparar a sua injeção. Deste modo ajuda a evitar infeções.
2. Aqueça o frasco para injetáveis de solvente até atingir a temperatura ambiente rodando-o cuidadosamente entre as mãos. Bata suavemente e agite o frasco para injetáveis de pó para assegurar que o pó fica solto.

3. Retire as cápsulas de fecho de proteção do topo dos dois frascos para injetáveis como indicado na figura 3a. Limpe a rolha de borracha dos dois frascos para injetáveis com uma compressa embebida em álcool (figura 3b).

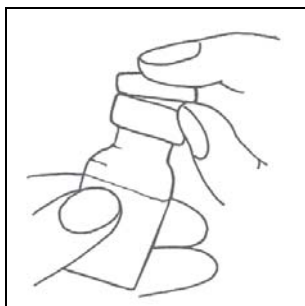


figura 3a



figura 3b

4. Utilize uma seringa graduada de 1 ml com uma agulha estéril de calibre 19G ou mais para extrair o solvente do respectivo frasco para injetáveis. Para facilitar a extração do solvente retire a proteção da agulha e encha a seringa com um volume de ar igual ao volume de solvente necessário para a injeção:
- 0,4 ml numa seringa graduada de 1 ml para Somatropina Biopartners 2 mg
 - 0,6 ml numa seringa graduada de 1 ml para Somatropina Biopartners 4 mg
 - 0,9 ml numa seringa graduada de 1 ml para Somatropina Biopartners 7 mg

Introduza a agulha através do centro da rolha de borracha do frasco para injetáveis de solvente e injete todo o ar no frasco para injetáveis.

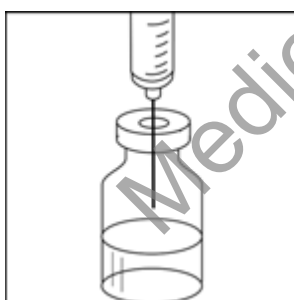


figura 4

5. Vire o frasco para injetáveis de cima para baixo, com a seringa introduzida e coloque a ponta da agulha no solvente como indicado na figura 5. Extraia lentamente o volume necessário de solvente.
- Para remover quaisquer bolhas, bata suavemente na seringa. Exercendo uma pressão ligeira prima o êmbolo até todas as bolhas terem sido removidas da seringa e agulha. Continue a encher a seringa com o volume de solvente correto para a injeção, como descrito no texto da figura 4 acima. Retire a agulha da seringa do frasco para injetáveis. Não utilize qualquer resto de solvente para uma segunda preparação!

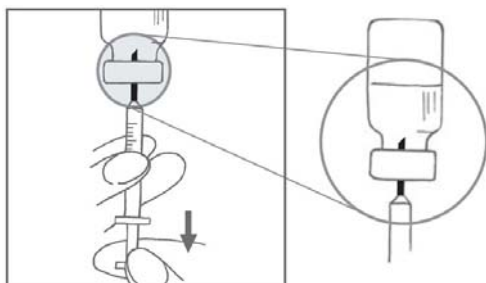


figura 5

6. Injete todo o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis de pó, mantendo a seringa contra a parede do mesmo. Retire a seringa e elimine-a.

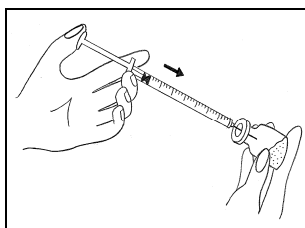


figura 6

7. Agite vigorosamente o frasco para injetáveis sem tocar no topo de borracha com os dedos até o conteúdo estar completamente misturado. Isto demora normalmente cerca de 60 segundos, mas poderá levar até 90 segundos. Pare de agitar o frasco para injetáveis apenas quando a suspensão tiver um aspeto uniforme de cor branca e todo o pó no fundo do frasco estiver disperso. Utilize imediatamente porque a suspensão pode assentar se for deixada em repouso. Não utilize este medicamento se verificar que não pode ser bem misturado.

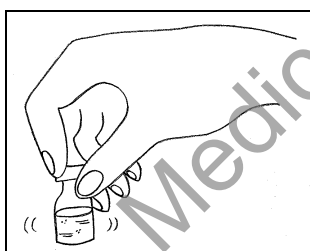


figura 7

Extração da suspensão

8. Limpe novamente a rolha de borracha com uma compressa embebida em álcool não usada. Pegue numa nova seringa com uma agulha de 26G. Retire a proteção da agulha. Introduza a agulha diretamente através do centro da rolha de borracha do frasco para injetáveis na suspensão.



figura 8

9. Vire o frasco para injetáveis de cima para baixo, com a seringa introduzida e coloque a ponta da agulha na suspensão como indicado na figura 9. Extraia lentamente a suspensão. Como é uma mistura espessa, a seringa poderá encher lentamente. Se o fluxo parar ou aparecerem bolhas, bata suavemente na seringa com os dedos. Aplique uma pressão ligeira no êmbolo para expulsar as bolhas. Continue a encher a seringa com o volume de suspensão correto como aconselhado pelo seu médico. Retire a seringa do frasco para injetáveis.

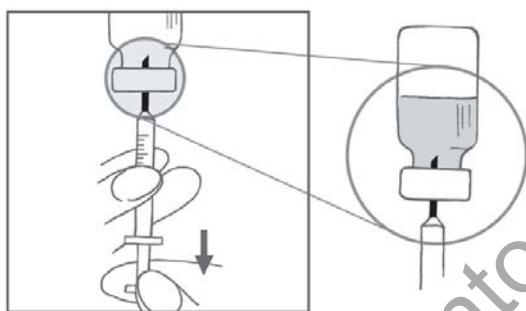


figura 9

Injeção da suspensão

10. Para remover pequenas bolhas de ar, bata suavemente na seringa. Segure na seringa na vertical. Aplique uma pressão ligeira no êmbolo até aparecer uma pequena gota de suspensão na extremidade da agulha.

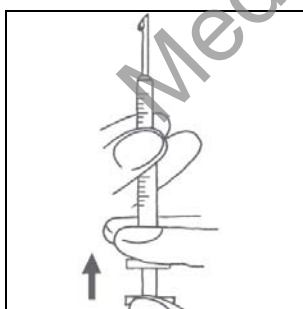


figura 10

11. Limpe o local de injeção com uma compressa embebida em álcool não usada. Não toque na agulha nem permita que entre em contacto com qualquer superfície antes da injeção.

12. Aperte cuidadosamente a pele que foi limpa para fazer uma prega. Segure na prega entre o polegar e o indicador durante toda a injeção. Segure firmemente na seringa pela zona de apoio dos dedos. Introduza todo o comprimento da agulha na prega da pele num ângulo reto (90 graus) como indicado na figura 12.

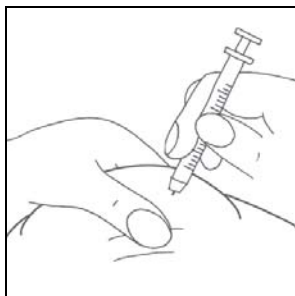


figura 12

13. Injete a suspensão durante um período de 5 segundos premindo cuidadosamente o êmbolo até a seringa estar vazia. Liberte lentamente a pele durante a injeção. Após a injeção, aguarde alguns segundos, e em seguida remova rapidamente a agulha mantendo o êmbolo premido. Exerça uma pressão ligeira sobre o local de injeção com uma gaze seca ou bola de algodão. Se aparecer uma gota de sangue, mantenha a pressão durante mais alguns momentos. Coloque um penso adesivo no local de injeção.

A suspensão é apenas para utilização única imediata. A suspensão que restar depois da injeção deve ser eliminada.

14. Elimine com segurança todas as agulhas e seringas usadas após uma utilização.

Se utilizar mais Somatropina Biopartners do que deveria

Se utilizar mais Somatropina Biopartners do que deveria, deverá consultar o seu médico.

Se tiver utilizado demasiado medicamento, inicialmente o açúcar no seu sangue pode diminuir e ficar demasiado baixo. Subsequentemente, pode aumentar e ficar demasiado elevado. Uma sobredosagem prolongada pode resultar num crescimento maior do que o normal das orelhas, nariz, lábios, língua e ossos da face.

Caso se tenha esquecido de utilizar Somatropina Biopartners

Este medicamento é utilizado uma vez por semana. É importante que utilize cada dose na altura prevista. No caso de se esquecer de uma dose, contacte o seu médico que o ajudará a estabelecer um novo esquema de administração. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Somatropina Biopartners

Consulte o seu médico antes de parar o tratamento. A interrupção ou a paragem precoce do tratamento com este medicamento pode prejudicar o sucesso da terapêutica.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários notificados com muita frequência em adultos (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas) foram inchaço dos tecidos devido à retenção de líquidos, aumento ligeiro do açúcar no sangue e dores de cabeça. Os efeitos secundários foram geralmente transitórios e ligeiros a moderados.

Foi notificado o desenvolvimento de novos tumores ou o reaparecimento de tumores anteriores durante o tratamento com hormonas do crescimento. Desconhece-se com que frequência poderá ocorrer, mas se suspeitar que é este o caso, contacte o seu médico porque o tratamento pode ter de ser interrompido.

Os efeitos secundários podem ocorrer com as seguintes frequências:

Frequentes, podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- infeção por um vírus conhecido por *Herpes simples*
- pólipos na pele (uma forma de crescimento não perigoso na pele)
- cansaço
- fraqueza, sensação de mal-estar
- inchaço da face
- sede
- dor, dor no peito, dor no local de injeção
- dor nas costas, braços, pernas, ombros, ossos, articulações
- dificuldade em dormir
- sensibilidade diminuída, dormência e formigueiros nos dedos e palma da mão devido à compressão de um nervo no pulso (síndrome do túnel do carpo)
- tonturas, sonolência
- rigidez dos músculos ou ossos, fraqueza dos músculos, dor muscular, sensação de peso
- inflamação dos tendões, inchaço das articulações, inflamação das articulações
- vermelhidão dos olhos, diminuição da visão, vertigens (uma sensação de tonturas ou de andar à roda)
- frequência cardíaca aumentada ou irregular
- tensão arterial elevada
- hemorragia do nariz
- náuseas
- aumento do nível de bilirrubina no sangue, uma substância produzida pelo fígado
- inflamação da vesícula biliar
- acne, transpiração aumentada, erupção da pele
- reações alérgicas da pele como vermelhidão, irritação, comichão
- sangue na urina
- dor nos mamilos
- diminuição da função da glândula suprarrenal (que se pode manifestar sob a forma de cansaço)
- diminuição da função da tiroide
- aumento dos níveis de gordura no sangue
- aumento de peso
- desenvolvimento de substâncias (anticorpos) no sangue que se ligam à hormona de crescimento
- alterações dos resultados das análises de sangue como alteração do número de glóbulos brancos ou aumento dos níveis de insulina, açúcar, sódio ou de determinadas substâncias gordas no sangue
- alterações dos resultados das análises ao fígado
- um tipo de tumor cerebral benigno chamado craniofaringioma

Pouco frequentes, podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- aumento de volume dos seios no homem

Raros, podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas

- sintomas de aumento de pressão no crânio, como dores de cabeça intensas ou recorrentes, alterações visuais, náuseas e/ou vômitos

Desconhecido, a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- uma resposta diminuída à insulina (resistência à insulina)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Somatropina Biopartners

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Condições de conservação do medicamento antes da abertura

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Prazo de validade após reconstituição com solvente

Após a preparação, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Somatropina Biopartners

A substância ativa é a somatropina.

Um frasco para injetáveis de pó contém:

- **Somatropina Biopartners 2 mg:** um frasco para injetáveis de pó liberta 2 mg de somatropina, correspondente a 6 UI. Após a preparação, 0,2 ml de suspensão contém 2 mg de somatropina (10 mg/l).
- **Somatropina Biopartners 4 mg:** um frasco para injetáveis de pó liberta 4 mg de somatropina, correspondente a 12 UI. Após a preparação, 0,4 ml de suspensão contém 4 mg de somatropina (10 mg/l).
- **Somatropina Biopartners 7 mg:** 7 mg de somatropina, correspondente a 21 UI. Após a preparação, 0,7 ml de suspensão contém 7 mg de somatropina (10 mg/l).

Os outros componentes são hialuronato de sódio, fosfolípidos de ovo, fosfato de sódio di-hidrogenado anidro e fosfato dissódico anidro.

Qual o aspeto de Somatropina Biopartners e conteúdo da embalagem

Somatropina Biopartners é um pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada. O pó é branco a quase branco, o solvente é um líquido límpido.

- **Somatropina Biopartners 2 mg:** 2 mg (6 UI) de somatropina sob a forma de pó num frasco para injetáveis de vidro fechado com uma rolha de borracha (butilo) e uma cápsula de fecho

- amarela de destacar (alumínio e plástico) e 1,5 ml de solvente (triglicéridos de cadeia média) num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha (butilo).
Apresentação de 4 frascos para injetáveis de pó e de 4 frascos para injetáveis de solvente.
- **Somatropina Biopartners 4 mg:** 4 mg (12 UI) de somatropina sob a forma de pó num frasco para injetáveis de vidro fechado com uma rolha de borracha (butilo) e uma cápsula de fecho cor-de-rosa de destacar (alumínio e plástico) e 1,5 ml de solvente (triglicéridos de cadeia média) num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha (butilo).
Apresentação de 4 frascos para injetáveis de pó e de 4 frascos para injetáveis de solvente.
 - **Somatropina Biopartners 7 mg:** 7 mg (21 UI) de somatropina sob a forma de pó num frasco para injetáveis de vidro fechado com uma rolha de borracha (butilo) e uma cápsula de fecho azul-claro de destacar (alumínio e plástico) e 1,5 ml de solvente (triglicéridos de cadeia média) num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha (butilo).
Apresentação de 4 frascos para injetáveis de pó e de 4 frascos para injetáveis de solvente.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha
Tel. +49 (0)845 948 7756
Fax +49 (0)845 346 255
e-mail: info@biopartners.de

Fabricante

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarow Mazowiecki,
Polónia

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Somatropina Biopartners 10 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada

Somatropina Biopartners 20 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada

Para crianças e adolescentes com 2 a 18 anos de idade

somatropina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Somatropina Biopartners e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Somatropina Biopartners
3. Como utilizar Somatropina Biopartners
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Somatropina Biopartners
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Somatropina Biopartners e para que é utilizado

Somatropina Biopartners contém a hormona do crescimento humana, também chamada somatropina. A hormona do crescimento regula o crescimento e desenvolvimento das células. Quando estimula o crescimento das células nos ossos longos das pernas e da coluna, causa um aumento na altura.

Este medicamento é utilizado para tratar a incapacidade de crescer normalmente (deficiência do crescimento) em crianças e adolescentes com 2 a 18 anos de idade com secreção insuficiente de hormona do crescimento.

É indicado em crianças e adolescentes para utilização prolongada.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Somatropina Biopartners

Não utilize Somatropina Biopartners

- se tem alergia à somatropina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem cancro;
Informe o seu médico se tem um tumor ativo (cancro). Os tumores têm de estar inativos e deve ter terminado a sua terapêutica contra o cancro antes de iniciar o seu tratamento com a hormona

do crescimento. O seu médico interromperá o tratamento com este medicamento se houver evidência de crescimento canceroso;

- se é uma criança que já parou de crescer;
- se está doente devido a grande cirurgia ao coração ou abdômen;
- se está a ser tratado para mais do que uma lesão após um acidente grave;
- se tiver subitamente problemas respiratórios graves.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Somatropina Biopartners se:

- tiver uma doença hereditária designada por síndrome de Prader-Willi: não deve ser tratado com este medicamento a menos que tenha também falta de hormona do crescimento;
- tiver um tumor:
O seu médico reexaminá-lo-á frequentemente para se assegurar de que o tumor não regressou;
- tiver sintomas como dores de cabeça intensas e recorrentes, perturbações visuais, náuseas e/ou vômitos que podem ser devidos a um aumento da pressão no crânio, durante o tratamento com hormona do crescimento;
- contiver uma deficiência orgânica de hormona do crescimento (falta de hormona do crescimento causada por lesão da hipófise ou de uma parte do cérebro chamada hipotálamo) ou com secreção diminuída de hormonas da hipófise:
O seu médico verificará os níveis das hormonas suprarrenais (glucocorticoides) que podem necessitar de um ajuste quando começar a terapêutica com a hormona do crescimento.

Monitorização durante o tratamento

- O seu médico pode verificar o nível de açúcar na sua urina ou sangue porque pode ser afetado por este medicamento.
- Deve fazer análises da função da tiroide regularmente dado que este medicamento pode afetar a quantidade de hormona tiroideia no sangue.
Se a tiroide não estiver a funcionar devidamente, este medicamento pode não atuar tão bem como deveria.
- Informe o médico se começar a coxear durante o tratamento.
- Se teve um tumor, o seu médico reexaminá-lo-á antes e regularmente durante o tratamento, porque o médico parará o tratamento caso se desenvolva um tumor.
- Se tiver uma curvatura anormal da coluna, o seu médico efetuará um controlo para verificar se existe agravamento desta situação.

Crianças com menos de 2 anos

Este medicamento não deve ser utilizado em bebés com menos de 2 anos de idade.

Outros medicamentos e Somatropina Biopartners

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou vier a utilizar outros medicamentos.

Em especial, informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente qualquer um dos seguintes medicamentos. O seu médico pode ter necessidade de ajustar a dose de Somatropina Biopartners ou a dose dos outros medicamentos:

- corticosteroides, como a cortisona ou a prednisolona: medicamentos utilizados para diminuir a inflamação ou a atividade do sistema imunitário, para impedir a rejeição no transplante de órgãos ou para tratar a asma
- tiroxina: um medicamento utilizado para tratar uma função diminuída da glândula tiroide
- insulina: um medicamento utilizado para baixar os níveis de açúcar no sangue
O seu médico efetuará um controlo cuidadoso dos seus níveis durante o tratamento dado que o efeito da insulina pode diminuir.

- estrogénios tomados por via oral ou outras hormonas sexuais
- medicamentos utilizados para tratar a epilepsia
- ciclosporina: um medicamento utilizado para suprimir o sistema imunitário

Gravidez e amamentação

Não deve utilizar Somatropina Biopartners se estiver grávida ou a tentar engravidar.

Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não se sabe se este medicamento passa para o leite humano. Se estiver a amamentar utilize este medicamento apenas se o seu médico indicar que é claramente necessário.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Somatropina Biopartners sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos desprezáveis.

Informações importantes sobre alguns componentes de Somatropina Biopartners

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Somatropina Biopartners

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Este medicamento é injetado uma vez por semana.

A dose será calculada pelo seu médico como se descreve a seguir. As doses individuais podem variar e o seu médico receitará sempre a dose mínima eficaz com base nas suas necessidades específicas.

A sua dose deverá ser verificada de 6 em 6 meses pelo seu médico.

A dose recomendada é de 0,5 mg de somatropina por quilograma de peso corporal injetada uma vez por semana.

A dose semanal de 0,5 miligramas de somatropina por quilograma de peso corporal não deve ser excedida devido à experiência limitada com doses mais elevadas em crianças.

Somatropina Biopartners 10 mg é suficiente para ser utilizada em crianças com um peso até 20 kg. Somatropina Biopartners 20 mg é suficiente para ser utilizada em crianças com um peso até 40 kg. Se tiver um peso superior 40 kg de peso devem ser utilizados dois frascos para injetáveis.

O volume de injeção máximo por local de injeção não deve exceder 1 ml. Portanto, se tiver um peso superior a 40 kg, o volume total de injeção deve ser dividido em partes iguais entre dois locais de injeção, visto ser necessário mais do que 1 ml de suspensão.

Ver também os ajustes necessários descritos na secção 2 “Outros medicamentos e Somatropina Biopartners”

Modo de administração

Depois do pó ter sido misturado uniformemente com o solvente fornecido, este medicamento é injetado sob a pele. Isto significa que após a preparação, a suspensão é injetada com uma agulha curta

no tecido gordo da pele. Após a injeção, a hormona de crescimento é libertada lentamente no seu organismo durante um período de cerca de uma semana.

As injeções devem ser sempre dadas no mesmo dia da semana e também à mesma hora do dia porque é mais fácil de se lembrar.

Se injetar este medicamento a si próprio, ser-lhe-á indicado como preparar e dar a injeção. Não injete este medicamento a si próprio, a menos que lhe tenham sido dadas indicações sobre como o fazer e compreenda o procedimento.

Injete o medicamento como indicado pelo seu médico que também lhe dirá que dose utilizar e como injetar esta dose com os frascos para injetáveis que lhe foram receitados. O tecido gordo que fica sob a pele pode diminuir no local de injeção após administrações repetidas no mesmo local. Para o evitar, mude sempre o local da injeção entre injeções. Assim, dá à sua pele e à zona sob a pele tempo para recuperar de uma injeção antes de receber outra no mesmo local.

A injeção acidental deste medicamento no músculo e não debaixo da pele pode causar uma diminuição excessiva dos níveis de açúcar no sangue. Se isto acontecer, contacte o seu médico.

Informações sobre a autoinjeção de Somatropina Biopartners

Leia atentamente as instruções e siga-as passo a passo

Junte os itens seguintes antes de começar:

- fornecidos na embalagem
 - frasco para injetáveis de Somatropina Biopartners contendo a substância ativa
 - frasco para injetáveis de Somatropina Biopartners contendo 1,5 ml de solvente para a suspensão injetável
- não fornecidos na embalagem
 - uma seringa estéril de injeção e uma agulha estéril de calibre 19G ou mais para extrair o solvente
 - uma seringa estéril de injeção com uma agulha estéril de calibre 26G para a injeção
 - compressas embebidas em álcool
 - gaze seca ou bola de algodão
 - um penso adesivo
 - caixa para eliminar seringas e agulhas usadas

Preparação da suspensão

1. Retire a embalagem exterior do frigorífico. Lave muito bem as mãos com água e sabão e seque-as com uma toalha limpa antes de preparar a sua injeção. Deste modo ajuda a evitar infeções.
2. Aqueça o frasco para injetáveis de solvente até atingir a temperatura ambiente rodando-o cuidadosamente entre as mãos. Bata suavemente e agite o frasco para injetáveis de pó para assegurar que o pó fica solto.

3. Retire as cápsulas de fecho de proteção do topo dos dois frascos para injetáveis como indicado na figura 3a. Limpe a rolha de borracha dos dois frascos para injetáveis com uma compressa embebida em álcool (figura 3b).

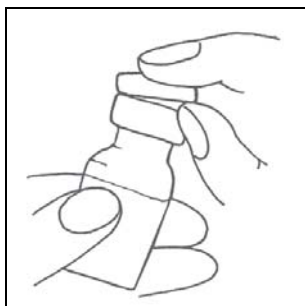


figura 3a



figura 3b

4. Utilize uma seringa graduada de 1 ml ou de 2 ml com uma agulha de calibre 19G ou mais para extrair o solvente do respetivo frasco para injetáveis. Para facilitar a extração do solvente retire a proteção da agulha e encha a seringa com um volume de ar igual ao volume de solvente necessário para a injeção:
- 0,7 ml numa seringa graduada de 1 ml para Somatropina Biopartners 10 mg
 - 1,2 ml numa seringa graduada de 2 ml para Somatropina Biopartners 20 mg

Introduza a agulha através do centro da rolha de borracha do frasco para injetáveis de solvente e injete todo o ar no frasco para injetáveis.

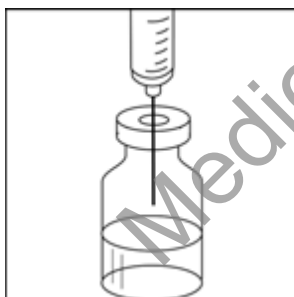


figura 4

5. Vire o frasco para injetáveis de cima para baixo, com a seringa introduzida e coloque a ponta da agulha no solvente como indicado na figura 5. Extraia lentamente o volume necessário de solvente.
- Para remover quaisquer bolhas, bata suavemente na seringa. Exercendo uma pressão ligeira prima o êmbolo até todas as bolhas terem sido removidas da seringa e agulha. Continue a encher a seringa com o volume de solvente correto para a injeção, como descrito no texto da figura 4 acima. Retire a agulha da seringa do frasco para injetáveis. Não utilize qualquer resto de solvente para uma segunda preparação!

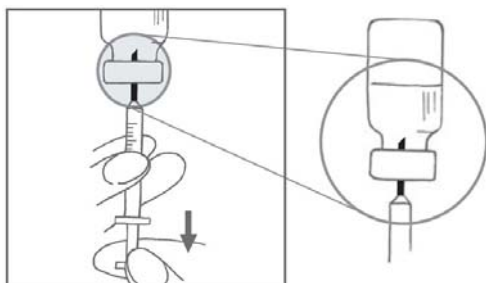


figura 5

6. Injete todo o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis de pó, mantendo a seringa contra a parede do mesmo. Retire a seringa e elimine-a.

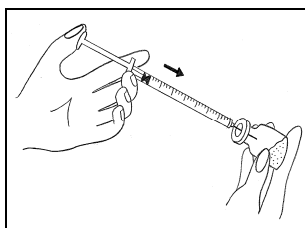


figura 6

7. Agite vigorosamente o frasco para injetáveis sem tocar no topo de borracha com os dedos até o conteúdo estar completamente misturado. Isto demora normalmente cerca de 60 segundos, mas poderá levar até 90 segundos. Pare de agitar o frasco para injetáveis apenas quando a suspensão tiver um aspeto uniforme de cor branca e todo o pó no fundo do frasco estiver disperso. Utilize imediatamente porque a suspensão pode assentar se for deixada em repouso. Não utilize este medicamento se verificar que não pode ser bem misturado.

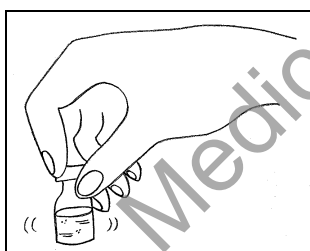
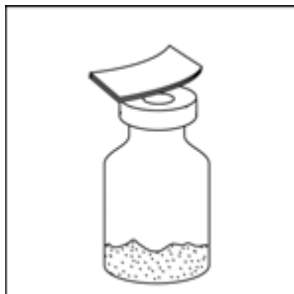


figura 7

Extração da suspensão

8. Limpe novamente a rolha de borracha com uma compressa embebida em álcool não usada. Pegue numa nova seringa com uma agulha de 26G. Retire a proteção da agulha. Introduza a agulha diretamente através do centro da rolha de borracha do frasco para injetáveis na suspensão.



9. Vire o frasco para injetáveis de cima para baixo, com a seringa introduzida e coloque a ponta da agulha na suspensão como indicado na figura 9. Extraia lentamente a suspensão. Como é uma mistura espessa, a seringa poderá encher lentamente. Se o fluxo parar ou aparecerem bolhas, bata suavemente na seringa com os dedos. Aplique uma pressão ligeira no êmbolo para expulsar as bolhas. Continue a encher a seringa com o volume de suspensão correto como aconselhado pelo seu médico. Retire a seringa do frasco para injetáveis.

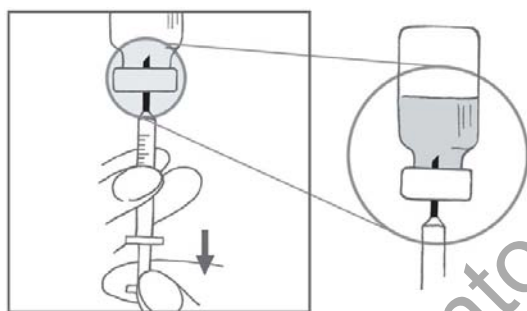


figura 9

Injeção da suspensão

10. Para remover pequenas bolhas de ar, bata suavemente na seringa. Segure na seringa na vertical. Aplique uma pressão ligeira no êmbolo até aparecer uma pequena gota de suspensão na extremidade da agulha.

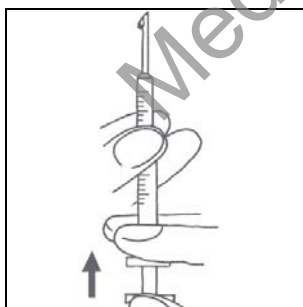


figura 10

11. Limpe o local de injeção com uma compressa embebida em álcool não usada. Não toque na agulha nem permita que entre em contacto com qualquer superfície antes da injeção.

12. Aperte cuidadosamente a pele que foi limpa para fazer uma prega. Segure na prega entre o polegar e o indicador durante toda a injeção. Segure firmemente na seringa pela zona de apoio dos dedos. Introduza todo o comprimento da agulha na prega da pele num ângulo reto (90 graus) como indicado na figura 12.

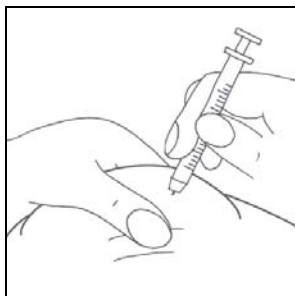


figura 12

13. Injete a suspensão durante um período de 5 segundos premindo cuidadosamente o êmbolo até a seringa estar vazia. Liberte lentamente a pele durante a injeção. Após a injeção, aguarde alguns segundos, e em seguida remova rapidamente a agulha mantendo o êmbolo premido. Exerça uma pressão ligeira sobre o local de injeção com uma gaze seca ou bola de algodão. Se aparecer uma gota de sangue, mantenha a pressão durante mais alguns momentos. Coloque um penso adesivo no local de injeção.

A suspensão é apenas para utilização única imediata. A suspensão que restar depois da injeção deve ser eliminada.

14. Elimine com segurança todas as agulhas e seringas usadas após uma utilização.

Se utilizar mais Somatropina Biopartners do que deveria

Se utilizar mais Somatropina Biopartners do que deveria, deverá consultar o seu médico.

Se tiver utilizado demasiado medicamento, inicialmente o açúcar no seu sangue pode diminuir e ficar demasiado baixo. Subsequentemente, pode aumentar e ficar demasiado elevado. Uma sobredosagem prolongada pode resultar num crescimento maior do que o normal das orelhas, nariz, lábios, língua e ossos da face.

Caso se tenha esquecido de utilizar Somatropina Biopartners

Este medicamento é utilizado uma vez por semana. É importante que utilize cada dose na altura prevista. No caso de se esquecer de uma dose, contacte o seu médico que o ajudará a estabelecer um novo esquema de administração. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Somatropina Biopartners

Consulte o seu médico antes de parar o tratamento. A interrupção ou a paragem precoce do tratamento com este medicamento pode prejudicar o sucesso da terapêutica.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários notificados com muita frequência (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas) foram inchaço no local de injeção e desenvolvimento de substâncias (anticorpos) no sangue que se ligam à hormona do crescimento. Os efeitos secundários foram geralmente transitórios e ligeiros a moderados.

Foi notificado o desenvolvimento de novos tumores ou o reaparecimento de tumores anteriores durante o tratamento com hormonas do crescimento. Desconhece-se com que frequência poderá ocorrer, mas se suspeitar que é este o caso, contacte o seu médico porque o tratamento pode ter de ser interrompido.

Os efeitos secundários podem ocorrer com as seguintes frequências:

Frequentes, podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- cansaço ou aumento de peso devido a uma glândula tiroideia hipoativa
- diminuição da função da glândula suprarrenal (que se pode manifestar sob a forma de cansaço)
- aumento ligeiro do açúcar no sangue
- dores de cabeça, letargia (falta de energia), tonturas
- vômitos, dor abdominal
- descoloração da pele
- dor nas articulações, braços ou pernas
- dor, descoloração, inchaço, endurecimento, vermelhidão ou sensação de calor no local de injeção
- inchaço dos tecidos
- febre
- alterações dos níveis sanguíneos de certas hormonas

Raros, podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- sensação anormal como de picadas, formigueiros e comichão
- tensão arterial elevada

Muito raros, podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas

- dificuldade em dormir
- aumento de volume dos seios no homem

Desconhecido, a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- uma resposta diminuída à insulina (resistência à insulina)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Somatropina Biopartners

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Condições de conservação do medicamento antes da abertura

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Prazo de validade após reconstituição com solvente

Após a preparação, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Somatropina Biopartners

A substância ativa é a somatropina.

- **Somatropina Biopartners 10 mg:** um frasco para injetáveis de pó contém 10 mg de somatropina, correspondente a 30 UI. Após a preparação, 0,5 ml de suspensão contém 10 mg de somatropina (20 mg/ml).
- **Somatropina Biopartners 20 mg:** um frasco para injetáveis de pó contém 20 mg de somatropina, correspondente a 60 UI. Após a preparação, 1 ml de suspensão contém 10 mg de somatropina (20 mg/ml).

Os outros componentes são hialuronato de sódio, fosfolípidos de ovo, fosfato de sódio di-hidrogenado anidro e fosfato dissódico anidro.

Qual o aspeto de Somatropina Biopartners e conteúdo da embalagem

Somatropina Biopartners é um pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada. O pó é branco a quase branco; o solvente é um líquido límpido.

- **Somatropina Biopartners 10 mg:** 10 mg (30 UI) sob a forma de pó num frasco para injetáveis de vidro fechado com uma rolha de borracha (butilo) e uma cápsula de fecho verde-claro de destacar (alumínio e plástico) e 1,5 ml de solvente (triglicéridos de cadeia média) num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha (butilo).
- Apresentações de 1 frasco para injetáveis e 1 frasco para injetáveis de solvente e 4 frascos para injetáveis e 4 frascos para injetáveis de solvente.
- **Somatropina Biopartners 20 mg:** 20 mg (60 UI) de pó num frasco para injetáveis de vidro fechado com uma rolha de borracha (butilo) e uma cápsula de fecho verde de destacar (alumínio e plástico) e 1,5 ml de solvente (triglicéridos de cadeia média) num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha (butilo) – apresentação de 1 e 4. Apresentações de 1 frasco para injetáveis e 1 frasco para injetáveis de solvente e 4 frascos para injetáveis e 4 frascos para injetáveis de solvente

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Alemanha
Tel. +49 (0)845 948 7756
Fax +49 (0)845 346 255
e-mail: info@biopartners.de

Fabricante

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarow Mazowiecki,
Polónia

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado