

**Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL  
(SOMATROPINA)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solución inyectable  
Omnitrope 10 mg/1,5 ml solución inyectable

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**Omnitrope 5 mg/1,5 ml solución inyectable

Un cartucho contiene 1,5 ml, que corresponde a 5 mg de somatropina\* (15 UI).

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solución inyectable

Un cartucho contiene 1,5 ml, que corresponde a 10 mg de somatropina\* (30 UI).

\* Producida en *Escherichia coli* mediante tecnología de DNA recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido:

***“un mL de Omnitrope 5 mg /1,5 mL contiene 9 mg de Alcohol bencílico”***

***Debido a la presencia de alcohol bencílico, Omnitrope 5 mg /1,5 mL no debe administrarse a recién nacidos prematuros ni a neonatos. Puede causar reacciones tóxicas y reacciones alérgicas en los lactantes y en los niños hasta 3 años.***

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable

**4. ESPECIFICACIONES CLINICAS****4.1 Indicaciones terapéuticas**Lactantes, niños y adolescentes:

- Trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento (GH).
- Trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner.
- Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.
- Trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) < -2,5 y SDS < -1 ajustada para los padres) en los niños y los adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de -2 desviaciones estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) SDS < 0 durante el último año) a los 4 años de edad o más.
- El síndrome de *Prader-Willi* (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal. El diagnóstico de SPW debe ser confirmado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos

- Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona del crecimiento. Se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona del crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de la pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del

**Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL  
(SOMATROPINA)**

crecimiento. En los pacientes con un comienzo de deficiencia GH aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de irradiación craneal), se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de IGI-I (SDS < -2) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser estricto.

**4.2 Posología y forma de administración**

El diagnóstico y el tratamiento con somatropina deben iniciarse y monitorizarse por médicos que tengan la capacitación y la experiencia adecuadas en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con trastornos del crecimiento.

Las mujeres pueden requerir dosis más altas que los hombres, con los hombres que muestran una sensibilidad creciente de IGF-I con el tiempo. Esto significa que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente las que reciben terapia oral de estrógenos, reciban un tratamiento insuficiente mientras que los hombres reciben un tratamiento excesivo.

PosologíaPoblación pediátrica

La posología y la pauta de dosificación deben individualizarse.

*Trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento en los pacientes pediátricos:*

En términos generales, se recomienda una dosis de 0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal por día o de 0,7 a 1,0 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por día. Incluso dosis más altas han sido utilizadas.

*Síndrome de Prader-Willi, para la mejoría del crecimiento y composición corporal en los pacientes pediátricos*

En general, se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg de peso corporal por día ó 1,0 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por día. No se excederán las dosis diarias de 2,7 mg. El tratamiento no se utilizará en los pacientes pediátricos con una velocidad de crecimiento inferior a 1 cm al año y cerca del cierre de las epífisis.

*Trastorno del crecimiento debido al síndrome de Turner*

Se recomienda una dosis de 0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día ó 1,4 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

*Trastorno del crecimiento en la insuficiencia renal crónica*

Se recomienda una dosis de 0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal y día (de 1,4 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y día). Pueden precisarse dosis más altas si la velocidad de crecimiento es muy lenta. Puede ser necesario corregir la dosis después de seis meses de tratamiento (ver sección 4.4).

*Trastorno del crecimiento en los niños y los adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG)*

Se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg de peso corporal al día (1 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día) hasta que se alcance la talla final (ver sección 5.1). El tratamiento se debe interrumpir después del primer año de tratamiento, si la SDS de la velocidad de crecimiento es inferior a + 1. El tratamiento se interrumpirá si la velocidad de crecimiento es < 2 cm/año y, si se requiere confirmación, la edad ósea es > 14 años (niñas) o > 16 años (niños), correspondiente con el cierre de las placas de crecimiento epifisario.

Posología recomendada en pacientes pediátricos

**Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL  
(SOMATROPINA)**

<b>Indicación</b>	<b>Dosis diaria en mg/kg de peso corporal</b>	<b>Dosis diaria en mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal</b>
Deficiencia de la hormona del crecimiento	0,025 – 0,035	0,7 – 1,0
Síndrome de Prader-Willi	0,035	1,0
Síndrome de Turner	0,045 – 0,050	1,4
Insuficiencia renal crónica	0,045 – 0,050	1,4
Niños y adolescentes nacidos con talla baja para su edad gestacional (PEG)	0,035	1,0

**Pacientes adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento**

En los pacientes con DGH de inicio en la edad adulta, el tratamiento debe iniciarse con una dosis baja, de 0,15 a 0,3 mg al día. La dosis se aumentará gradualmente según las necesidades de cada paciente y según lo determine la concentración de IGF-I.

El objetivo del tratamiento debe ser alcanzar concentraciones de factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-I) dentro de 2 SDS de la media corregida por la edad. A los pacientes con concentraciones IGF-I normales al inicio del tratamiento se les debe administrar la hormona del crecimiento hasta una concentración de IGF-I dentro de los límites superiores normales, sin sobrepasar 2 SDS. La respuesta clínica y los efectos adversos pueden también usarse como guía para el ajuste de la dosis. Se conoce que hay pacientes con DGH que no llegan a normalizar los niveles de IGF-I a pesar de tener una buena respuesta clínica, y por tanto, no requieren ajuste de dosis. La dosis de mantenimiento raramente excede 1,0 mg al día. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres, mientras que los varones muestran una sensibilidad mayor al aumento de la IGF-I con el tiempo. Esto significa que hay un riesgo de que las mujeres, en especial aquellas en sustitución con estrógenos orales, estén infra-tratadas mientras que los hombres estén sobre-tratados. La exactitud de la dosis de la hormona del crecimiento debe, por lo tanto, controlarse cada 6 meses. Habida cuenta de que la producción fisiológica de la hormona del crecimiento descende con la edad, pueden reducirse las necesidades de la dosis.

**Poblaciones especiales****Personas de edad avanzada**

En los pacientes mayores de 60 años, el tratamiento debe comenzar con una dosis de 0,1 a 0,2 mg diarios, y debe aumentarse gradualmente, según las necesidades individuales del paciente. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. La dosis de mantenimiento en estos pacientes rara vez es superior a 0,5 mg diarios.

**Insuficiencia Renal**

En la insuficiencia renal crónica, la función renal debe ser un 50% de la normal antes de iniciar el tratamiento. Para verificar la perturbación del crecimiento, se debe hacer un seguimiento del crecimiento durante un año antes de iniciar el tratamiento. Durante este periodo, se debe iniciar un tratamiento conservador para la insuficiencia renal (incluido el control de la acidosis, el hiperparatiroidismo y el estado nutricional), y debe mantenerse durante todo el tratamiento.

El tratamiento debe interrumpirse en casos de trasplante renal.

Hasta la fecha, no se disponen de datos de la estatura final de los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con Omnitrope.

**Forma de administración**

Se debe administrar la inyección por vía subcutánea, cambiando el lugar de inyección para evitar la lipoatrofia.

Para consultar las instrucciones de uso y manipulación, ver sección 6.6.

**Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL  
(SOMATROPINA)****4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- La somatropina no debe usarse cuando exista evidencia de actividad de un tumor. Los tumores intracraneales deben ser inactivos y el tratamiento antitumoral se debe completar antes de iniciar el tratamiento con GH. El tratamiento se debe suspender si hay pruebas de crecimiento tumoral.
- La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento de niños con epífisis cerradas.
- Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardíaca, abdominal, traumatismo múltiple por accidente, insuficiencia respiratoria aguda o enfermedades similares, no deben ser tratados con somatropina (en cuanto a los pacientes sometidos a tratamiento de sustitución, ver sección 4.4).

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El diagnóstico y el tratamiento con somatropina deben iniciarse y monitorizarse por médicos que tengan la capacitación y la experiencia adecuadas en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con trastornos del crecimiento.

No se debe superar la dosis diaria máxima recomendada (ver sección 4.2).

La introducción del tratamiento con somatropina puede provocar la inhibición de  $11\beta$ HSD-1 y reducción de las concentraciones de cortisol sérico. En pacientes tratados con somatropina, puede quedar enmascarada una insuficiencia suprarrenal de origen central (secundaria), previamente no diagnosticada que precise terapia de sustitución con glucocorticoides. Asimismo, los pacientes tratados con terapia sustitutiva con glucocorticoides por insuficiencia suprarrenal previamente diagnosticada, pueden precisar un incremento de sus dosis de estrés o de mantenimiento, tras el inicio del tratamiento con somatropina (ver sección 4.5).

**Uso con terapia de estrógenos vía oral**

Si una mujer en tratamiento con somatropina empieza terapia con estrógenos por vía oral, es posible que necesite aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal adecuado para la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina suspende el tratamiento con estrógenos orales, es posible que deba reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o efectos secundarios (ver sección 4.5).

**Sensibilidad a la insulina**

La somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina. En pacientes con diabetes mellitus, puede ser necesario ajustar la dosis de insulina tras la instauración del tratamiento con somatropina.

Durante el tratamiento con somatropina, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con diabetes, intolerancia a la glucosa o con factores de riesgo adicionales de sufrir diabetes.

**Función tiroidea**

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3, lo que puede causar una reducción de la concentración T4 y un aumento de la T3 en el suero. Si bien las concentraciones de la hormona tiroidea periférica han permanecido dentro de los límites de referencia en la mayoría de sujetos sanos, teóricamente, se puede desarrollar hipotiroidismo en los sujetos con hipotiroidismo subclínico. En consecuencia, se debe llevar a cabo una monitorización de la función tiroidea en todos

**Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL  
(SOMATROPINA)**

los pacientes. El potencial efecto del tratamiento con hormona de crecimiento sobre la función tiroidea se debe monitorizar cuidadosamente en pacientes con hipopituitarismo tratados con terapia sustitutiva estándar.

En la deficiencia de la hormona del crecimiento, secundaria al tratamiento de una neoplasia maligna, se recomienda prestar atención a los signos de recaída de la malignidad. Entre los supervivientes de cáncer pediátrico se ha referido un mayor riesgo de una segunda neoplasia en los pacientes tratados con somatropina después de su primera neoplasia. Las más frecuentes de estas segundas neoplasias en los pacientes tratados con radioterapia en la cabeza para su primera neoplasia fueron los tumores intracraneales, en concreto los meningiomas.

En los pacientes con trastornos endocrinos, incluida la deficiencia de la hormona del crecimiento, el deslizamiento de la epífisis de la cadera puede producirse con más frecuencia que en la población general. Los pacientes que cojean durante el tratamiento con somatropina deben ser controlados clínicamente.

#### Hipertensión intracraneal benigna

En casos de cefalea recurrente o grave, problemas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda practicar una fundoscopia para descartar un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, debe considerarse una hipertensión intracraneal benigna y, si fuese apropiado, debe retirarse el tratamiento con la hormona del crecimiento. Si se reinicia el tratamiento con hormona del crecimiento, se debe instaurar un control cuidadoso para, si fuese necesario, detectar la hipertensión intracraneal.

#### Leucemia

Se ha notificado leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento, algunos de los cuales han sido tratados con somatropina. Sin embargo, no existe evidencia de que haya un aumento en la incidencia de la leucemia en pacientes tratados con hormona del crecimiento sin factores de predisposición.

#### Anticuerpos

En un pequeño porcentaje de pacientes pueden aparecer anticuerpos dirigidos contra Omnitrope. Omnitrope ha dado lugar a la formación de anticuerpos aproximadamente en el 1% de los pacientes. La capacidad de fijación de estos anticuerpos es baja y no hay ningún efecto sobre la velocidad de crecimiento. En cualquier paciente con una falta de respuesta por lo demás no explicada se deben hacer análisis de anticuerpos contra la somatropina.

#### *Pacientes de edad avanzada*

La experiencia con los pacientes mayores de 80 años es limitada. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a la acción de Omnitrope y, por lo tanto, pueden ser más propensos a presentar reacciones adversas.

#### Enfermedad agudas graves

Los efectos de la somatropina sobre la recuperación de pacientes adultos críticos se han evaluado en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos con complicaciones posteriores a cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda. La mortalidad fue superior en los pacientes tratados diariamente con 5,3 u 8 mg de somatropina, en comparación con los pacientes que recibieron placebo, 42% vs. 19%. En base a esta información, este tipo de pacientes no deben ser tratados con somatropina. Dado que no existe información disponible sobre la seguridad del tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento

**Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL  
(SOMATROPINA)**

en pacientes críticos, los beneficios del tratamiento continuado en esta situación deben considerarse sobre la base de los riesgos potenciales.

En todos los pacientes que desarrollen algún otro tipo de enfermedad aguda en fase crítica o similar, el posible beneficio del tratamiento con somatropina deberá ser sopesado en relación con el riesgo potencial que implica.

*Población pediátrica*Pancreatitis

A pesar de que la pancreatitis es rara, debe ser considerada en niños tratados con somatropina que presenten dolor abdominal.

Síndrome de Prader-Willi

En los pacientes con SPW, el tratamiento debe ser siempre en combinación con una dieta baja en calorías.

Existen informes de muertes asociadas al uso de la hormona del crecimiento en los pacientes pediátricos con SPW que presentaron uno o más factores de riesgo: obesidad grave (aquellos pacientes con un peso/altura superior al 200%), antecedentes de insuficiencia respiratoria o apnea del sueño o de infección respiratoria no identificada. Los pacientes con SPW y uno o más de estos factores de riesgo podrían estar en mayor riesgo.

Antes de iniciar el tratamiento con somatropina los pacientes con SPW serán valorados respecto de la obstrucción de las vías aéreas altas, apnea del sueño o infección respiratoria.

Si, durante la evaluación de la obstrucción de las vías respiratorias altas, se observan resultados anatomopatológicos, se debe derivar al niño al otorrinolaringólogo (ENT) para el tratamiento y la resolución del trastorno respiratorio antes de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento.

La apnea del sueño debe evaluarse antes del inicio del tratamiento con hormona de crecimiento por métodos reconocidos como la polisomnografía o la oximetría, durante la noche, y los pacientes deben controlarse, si se sospecha apnea del sueño.

Si, durante el tratamiento con somatropina, los pacientes muestran signos de obstrucción de las vías respiratorias altas (incluido el inicio o el aumento de ronquidos), el tratamiento debe interrumpirse y debe efectuarse una nueva evaluación de ENT.

Todos los pacientes con SPW deben valorarse en cuanto a la apnea y ser controlados si se sospecha la presencia de apnea del sueño. Los pacientes deben controlarse para detectar signos de infecciones respiratorias, que deben ser diagnosticadas lo más pronto posible y tratadas de forma contundente.

Todos los pacientes con SPW deben someterse a un control eficaz del peso antes y, también, durante el tratamiento con hormona del crecimiento.

La escoliosis es muy frecuente en los pacientes con SPW. La escoliosis puede progresar en cualquier niño durante el crecimiento rápido. Deben controlarse los signos de escoliosis durante el tratamiento.

La experiencia con el tratamiento prolongado en los adultos y en los pacientes con SPW es limitada.

Nacidos pequeños para su edad gestacional

En los niños y los adolescentes PEG nacidos bajos antes de iniciar el tratamiento se deben descartar

**Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL  
(SOMATROPINA)**

otras razones médicas u otros tratamientos que pudieran explicar la perturbación del crecimiento antes de iniciar el tratamiento.

En los niños y los adolescentes PEG se recomienda medir la insulina y la glucosa sanguínea en ayunas antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente, en períodos anuales. En los pacientes con un aumento del riesgo de diabetes mellitus (p. ej., antecedentes familiares de diabetes, obesidad, resistencia grave a la insulina, *acantosis nigricans*) debe realizarse la prueba de tolerancia a la glucosa (OGTT). Si aparece una diabetes clara, no se debe administrar hormona del crecimiento.

En los niños y los adolescentes PEG se recomienda medir la concentración de IGF-I antes de iniciar el tratamiento y después, dos veces al año. Si en mediciones repetidas las concentraciones de IGF-I exceden en +2 DS comparado con la edad de referencia y estado puberal, la proporción IGF-I/IGFBP-3 debe tenerse en cuenta para considerar un ajuste de la dosis.

La experiencia al iniciar el tratamiento en los pacientes PEG cerca del comienzo de la pubertad es limitada. Por tanto, no se recomienda iniciar el tratamiento cerca de la pubertad. La experiencia en los pacientes con síndrome de Silver-Rusell es limitada.

Parte del aumento de estatura obtenido al tratar a los niños y los adolescentes nacidos PEG y bajos con hormona del crecimiento puede perderse si se interrumpe el tratamiento antes de que se alcance la estatura final

#### Insuficiencia renal crónica

En la insuficiencia renal crónica, la función renal debe ser un 50% de la normal antes de iniciar el tratamiento. Para verificar la perturbación del crecimiento, se debe hacer un seguimiento del crecimiento durante un año antes de iniciar el tratamiento. Durante este periodo, se debe iniciar un tratamiento conservador para la insuficiencia renal (incluido el control de la acidosis, el hiperparatiroidismo y el estado nutricional), y debe mantenerse durante todo el tratamiento.

El tratamiento se debe interrumpir en casos de trasplante renal.

Hasta la fecha, no se disponen de datos de la estatura final de los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con Omnitrope.

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solución inyectable:

Debido a la presencia de alcohol bencílico, el medicamento no debe administrarse a recién nacidos prematuros ni a neonatos. Puede causar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en los lactantes y en los niños de hasta tres años.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de somatropina. En los pacientes con deficiencia de ACTH debe reajustarse cuidadosamente el tratamiento de sustitución con glucocorticosteroides, con el fin de evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento.

La hormona de crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal de origen central previamente no descubierta o hacer que las dosis bajas de sustitución de glucocorticoides sean inefectivas (ver sección 4.4).

En mujeres con terapia de sustitución de estrógenos por vía oral, puede ser necesaria una dosis más alta de hormona de crecimiento para alcanzar el objetivo del tratamiento (ver sección 4.4).

**Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL  
(SOMATROPINA)**

Los datos de un estudio de interacción, realizado en los adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento, sugieren que la administración de somatropina puede aumentar la eliminación de compuestos que son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El metabolismo de los compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p. ej.: esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporinas) puede aumentar, dando como resultado unas concentraciones plasmáticas más bajas de estos compuestos. Se desconoce la significación clínica de esto. Ver también en la sección 4.4 la información relacionada con la diabetes mellitus y los trastornos tiroideos, y en la sección 4.2 la información sobre la terapia de sustitución de estrógenos orales.

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de somatropina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar somatropina durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se han llevado a cabo estudios clínicos con medicamentos que contienen somatropina en mujeres en periodo de lactancia. Se desconoce si la somatropina se excreta en la leche materna, pero es poco probable la absorción de proteína intacta del tubo digestivo del niño. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre Omnitrope a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con Omnitrope.

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Omnitrope sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

**4.8 Reacciones adversas**Resumen del perfil de seguridad

Los pacientes que padecen una deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit del volumen extracelular. Al iniciar el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige rápidamente. En los pacientes adultos, son frecuentes las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como el edema periférico, la rigidez musculoesquelética, la artralgia, la mialgia y las parestesias. En general, estas reacciones son leves a moderadas, se producen en los primeros meses de tratamiento y remiten espontáneamente o al reducir la dosis.

La incidencia de estas reacciones adversas está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes y, posiblemente, está relacionada inversamente con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. En los niños, tales reacciones adversas son poco frecuentes.

Omnitrope ha dado lugar a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los



## Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL (SOMATROPINA)

pacientes. La capacidad de fijación de estos anticuerpos ha sido baja y no hay cambios clínicos asociados a su formación (ver sección 4.4).

### Lista de reacciones adversas

A continuación se listan las reacciones adversas clasificadas dentro de las clases de grupos sistémicos y frecuencia usando la siguiente convención: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ); desconocido (que no puede ser estimado a partir de los datos disponibles) para cada una de las condiciones indicadas.

### **Ensayos clínicos en niños con GHD**

#### **Tratamiento de largo plazo de niños con alteraciones del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento**

##### Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Poco comunes: Leucemia<sup>†</sup>

##### Alteraciones del metabolismo y nutrición

Desconocido: diabetes mellitus tipo 2

##### Alteraciones del sistema nervioso

Desconocido: Parestesia\*, hipertensión intracraneal benigno

##### Alteraciones músculo-esqueléticas, del tejido conectivo y óseo

Poco comunes: Artralgia\*

Desconocido: Mialgia\*, rigidez músculo-esquelética\*

##### Alteraciones generales y condiciones del lugar de la administración

Muy comunes: Reacción en el lugar de la inyección<sup>§</sup>

Desconocido: Edema periférico\*

##### Investigaciones

Desconocido: Descenso de cortisol sanguíneo <sup>‡</sup>

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados y surgen dentro de los primeros meses de tratamiento para disminuir espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al momento de la aparición de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Se han reportado reacciones transitorias en el lugar de la inyección en niños.

‡ Se desconoce la significancia clínica.

† Reportado en niños con deficiencia de hormona del crecimiento tratados con somatropina pero la incidencia parece ser similar a la de aquella en niños sin deficiencia de hormona del crecimiento.

### **Ensayos clínicos en niños con síndrome de Turner**

#### **Tratamiento de largo plazo de niños con alteraciones del crecimiento debido a síndrome de Turner**

##### Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

## Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL (SOMATROPINA)

Desconocido: Leucemia<sup>†</sup>

### Alteraciones del metabolismo y nutrición

Desconocido: diabetes mellitus tipo 2

### Alteraciones del sistema nervioso

Desconocido: Parestesia\*, hipertensión intracraneal benigno

### Alteraciones músculo-esqueléticas, del tejido conectivo y óseo

Muy común: Artralgia\*

Desconocido: Mialgia\*, rigidez músculo-esquelética\*

### Alteraciones generales y condiciones del lugar de la administración

Desconocido: Edema periférico\*, reacción en el lugar de la inyección<sup>§</sup>

### Investigaciones

Desconocido: Descenso de cortisol sanguíneo <sup>‡</sup>

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados y surgen dentro de los primeros meses de tratamiento para disminuir espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al momento de la aparición de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Se han reportado reacciones transitorias en el lugar de la inyección en niños.

‡ Se desconoce la significancia clínica.

† Reportado en niños con deficiencia de hormona del crecimiento tratados con somatropina pero la incidencia parece ser similar a la de aquella en niños sin deficiencia de hormona del crecimiento.

## **Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica**

### **Tratamiento de largo plazo de niños con alteraciones del crecimiento debido a insuficiencia renal crónica**

### Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Desconocido: Leucemia<sup>†</sup>

### Alteraciones del metabolismo y nutrición

Desconocido: diabetes mellitus tipo 2

### Alteraciones del sistema nervioso

Desconocido: Parestesia\*, hipertensión intracraneal benigno

### Alteraciones músculo-esqueléticas, del tejido conectivo y óseo

Desconocido: Artralgia\*, Mialgia\*, rigidez músculo-esquelética\*

### Alteraciones generales y condiciones del lugar de la administración

Comunes: Reacción en el lugar de la inyección<sup>§</sup>

Desconocido: Edema periférico\*

### Investigaciones

Desconocido: Descenso de cortisol sanguíneo <sup>‡</sup>

**Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL  
(SOMATROPINA)**

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados y surgen dentro de los primeros meses de tratamiento para disminuir espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al momento de la aparición de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Se han reportado reacciones transitorias en el lugar de la inyección en niños.

‡ Se desconoce la significancia clínica.

† Reportado en niños con deficiencia de hormona del crecimiento tratados con somatropina pero la incidencia parece ser similar a la de aquella en niños sin deficiencia de hormona del crecimiento.

**Ensayos clínicos en niños con PEG****Tratamiento de largo plazo de niños con alteraciones del crecimiento debido a haber nacido pequeños para su edad gestacional**Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Desconocido: Leucemia<sup>†</sup>

Alteraciones del metabolismo y nutrición

Desconocido: diabetes mellitus tipo 2

Alteraciones del sistema nervioso

Desconocido: Parestesia\*, hipertensión intracraneal benigno

Alteraciones músculo-esqueléticas, del tejido conectivo y óseo

Poco comunes: Artralgia\*

Desconocido: Mialgia\*, rigidez músculo-esquelética\*

Alteraciones generales y condiciones del lugar de la administración

Comunes: Reacción en el lugar de la inyección<sup>§</sup>

Desconocido: Edema periférico\*

Investigaciones

Desconocido: Descenso de cortisol sanguíneo<sup>‡</sup>

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados y surgen dentro de los primeros meses de tratamiento para disminuir espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al momento de la aparición de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Se han reportado reacciones transitorias en el lugar de la inyección en niños.

‡ Se desconoce la significancia clínica.

† Reportado en niños con deficiencia de hormona del crecimiento tratados con somatropina pero la incidencia parece ser similar a la de aquella en niños sin deficiencia de hormona del crecimiento.

**Ensayos clínicos en PWS****Tratamiento de largo plazo y mejora de la composición corporal en niños con**

## Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL (SOMATROPINA)

### alteraciones del crecimiento debido a síndrome de Prader-Willi

#### Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Desconocido: Leucemia<sup>†</sup>

#### Alteraciones del metabolismo y nutrición

Desconocido: diabetes mellitus tipo 2

#### Alteraciones del sistema nervioso

Comunes: Parestesia\*, hipertensión intracraneal benigno

#### Alteraciones músculo-esqueléticas, del tejido conectivo y óseo

Comunes: Artralgia\*, mialgia\*

Desconocido: rigidez músculo-esquelética\*

#### Alteraciones generales y condiciones del lugar de la administración

Comunes: Edema periférico\*

Desconocido: Reacción en el lugar de la inyección<sup>§</sup>

#### Investigaciones

Desconocido: Descenso de cortisol sanguíneo <sup>‡</sup>

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados y surgen dentro de los primeros meses de tratamiento para disminuir espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al momento de la aparición de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Se han reportado reacciones transitorias en el lugar de la inyección en niños.

‡ Se desconoce la significancia clínica.

† Reportado en niños con deficiencia de hormona del crecimiento tratados con somatropina pero la incidencia parece ser similar a la de aquella en niños sin deficiencia de hormona del crecimiento.

### Ensayos clínicos en adultos con GHD

### Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona del crecimiento

#### Alteraciones del metabolismo y nutrición

Desconocido: diabetes mellitus tipo 2

#### Alteraciones del sistema nervioso

Comunes: Parestesia\*, síndrome del túnel carpiano

Desconocido: Hipertensión intracraneal benigna

#### Alteraciones músculo-esqueléticas, del tejido conectivo y óseo

Muy comunes: Artralgia\*

Comunes: Mialgia\*, rigidez músculo-esquelética\*

#### Alteraciones generales y condiciones del lugar de la administración

Muy comunes: Edema periférico\*

Desconocido: Reacción en el lugar de la inyección<sup>§</sup>

#### Investigaciones

**Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL  
(SOMATROPINA)**

Desconocido: Descenso de cortisol sanguíneo †

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados y surgen dentro de los primeros meses de tratamiento para disminuir espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al momento de la aparición de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Se han reportado reacciones transitorias en el lugar de la inyección en niños.

‡ Se desconoce la significancia clínica.

Descripción de reacciones adversasseleccionadas**Niveles reducidos de cortisol sérico**

Se ha notificado que la somatropina reduce las concentraciones séricas de cortisol, posiblemente al afectar a las proteínas transportadoras o mediante un aumento de la depuración hepática. La relevancia clínica de estas observaciones puede ser limitada. No obstante, antes de iniciar el tratamiento, debe optimizarse el tratamiento de reemplazo con corticoesteroides.

**Síndrome de Prader-Willi**

Se han notificado casos raros de muerte súbita en pacientes con síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina en la experiencia post-comercialización, aunque no se ha demostrado que exista relación causal.

**Leucemia**

Se han notificado casos (raros o muy raros) de leucemia en los niños que padecen una deficiencia de la hormona de crecimiento y son tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-comercialización. Sin embargo, no existen indicios de un aumento del riesgo de leucemia sin factores predisponentes, tales como la radioterapia cerebral o de la cabeza.

**Epifisiólisis de la cabeza femoral y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes**

Se han notificado epifisiólisis de la cabeza femoral y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en niños tratados con la hormona del crecimiento. La epifisiólisis de la cabeza femoral se produce con mayor frecuencia en caso de trastornos endocrinos y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en caso de baja estatura. No obstante, se desconoce si estas dos afecciones aparecen o no con mayor frecuencia durante el tratamiento con somatropina. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de su diagnóstico en niños que presenten molestias o dolor en la cadera o la rodilla.

**Otras reacciones adversas al medicamento**

Otras reacciones adversas al medicamento pueden considerarse efectos de clase de la somatropina, tales como una posible hiperglucemia causada por la disminución de la sensibilidad a la insulina, la disminución de la concentración de tiroxina libre y a una hipertensión intracraneal benigna.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello

**Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL  
(SOMATROPINA)**

permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

**4.9 Sobredosis***Síntomas:*

La sobredosis aguda puede conducir inicialmente a hipoglucemia y posteriormente a hiperglucemia. La sobredosis prolongada puede causar signos y síntomas compatibles con los efectos conocidos de exceso de la hormona del crecimiento.

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos, código ATC: H01AC01.

Omnitrope es un medicamento biosimilar. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de acción

La somatropina es una potente hormona metabólica, importante en el metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas. En los niños con hormona del crecimiento endógena insuficiente, la somatropina estimula el crecimiento lineal y aumenta la tasa de crecimiento. En los adultos y también en los niños, la somatropina mantiene una composición corporal normal aumentando la retención de nitrógeno y la estimulación del crecimiento del músculo esquelético y la movilización de la grasa corporal. El tejido adiposo visceral responde en particular a la somatropina. Además, para mejorar la lipólisis, la somatropina reduce la captación de triglicéridos de los depósitos de grasa corporal. Las concentraciones séricas de IGF-I (factor de crecimiento de tipo insulina I) y la IGFBP3 (proteína de unión del factor de crecimiento de tipo insulina 3) son aumentadas por la somatropina. Además, se han demostrado las siguientes acciones.

Efectos farmacodinámicosMetabolismo lipídico

La somatropina induce los receptores de colesterol LDL hepáticos y afecta el perfil de lípidos séricos y las lipoproteínas. En general, la administración de somatropina a pacientes deficitarios de la hormona del crecimiento resulta en una reducción del DLD sérico y de la apolipoproteína B. También se puede observar una reducción del colesterol total.

**Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL  
(SOMATROPINA)**Metabolismo de los carbohidratos

La somatropina aumenta la insulina, pero la glucosa sanguínea en ayunas permanece, por lo general, sin cambios. Los niños con hipopituitarismo experimentan hipoglucemia en ayunas. Esta condición es corregida por la somatropina.

Metabolismo del agua y de los minerales

La deficiencia de la hormona del crecimiento se asocia a una reducción de los volúmenes plasmático y extracelular. Ambos aumentan rápidamente tras el tratamiento con somatropina. La somatropina induce la retención de sodio, potasio y fósforo.

Metabolismo óseo

La somatropina estimula el recambio del hueso esquelético. La administración a largo plazo de somatropina a pacientes con osteopenia con deficiencia de la hormona del crecimiento resulta en un aumento del contenido mineral y de la densidad ósea en los lugares portadores de peso.

Capacidad física

Mejoría de la potencia muscular y del ejercicio físico tras un tratamiento a largo plazo con somatropina. La somatropina también aumenta la frecuencia cardíaca, pero el mecanismo de acción no ha sido aún aclarado. Puede que una reducción de la resistencia vascular periférica contribuya a este efecto.

Eficacia clínica y seguridad

En ensayos clínicos en los niños y los adolescentes PEG y de talla baja se utilizaron dosis de 0,033 y 0,067 mg/kg de peso corporal, por día hasta alcanzar la altura final. En 56 pacientes tratados de forma continuada y que alcanzaron (casi) la altura final, el cambio principal de talla al inicio del tratamiento fue de +1,90 SDS (0,033 mg/kg de peso corporal por día) y +2,19 SDS (0,067 mg/kg de peso corporal por día). Los datos publicados de niños y adolescentes PEG no tratados sin estirón espontáneo y temprano sugieren un crecimiento tardío, de la SDS de 0,5. Los datos de seguridad a largo plazo son todavía limitados.

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**Absorción

La biodisponibilidad de la somatropina, administrada subcutáneamente, es aproximadamente del 80% en ambos casos, en las personas sanas y en los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

Una dosis subcutánea de 5 mg de Omnitrope 5 mg/1,5 ml solución inyectable en los adultos sanos lleva a unos valores plasmáticos de  $C_{max}$  de  $72 \pm 28$  microgramos/l, y de  $t_{max}$ , de  $4,0 \pm 2,0$  horas.

Una dosis subcutánea de 5 mg de Omnitrope 10 mg/1,5 ml solución inyectable en los adultos sanos produce unos valores plasmáticos de  $C_{max}$  de  $74 \pm 22$  microgramos/l, y de  $t_{max}$ , de  $3,9 \pm 1,2$  horas.

Eliminación

La media de la vida media terminal de la somatropina después de la administración intravenosa en los pacientes adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento es de aproximadamente 0,4 horas. Sin embargo, después de la administración subcutánea de Omnitrope 5 mg/1,5 ml, Omnitrope 10 mg/1,5 ml solución inyectable, se alcanza una vida media de 3 horas. Es probable que la diferencia observada se deba a la lenta absorción de la inyección después de la administración subcutánea.

Poblaciones especiales

La biodisponibilidad absoluta de somatropina parece ser similar tanto en los hombres como en las mujeres después de la administración subcutánea.

**Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL  
(SOMATROPINA)**

La información sobre las propiedades farmacocinéticas de somatropina en geriatría y pediatría, en diferentes razas y en los pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca es o bien escasa o incompleta.

**Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios con Omnitrope referentes a toxicidad subaguda y tolerancia local no se han observado casos con efectos clínicamente relevantes.

En otros estudios con somatropina referente a toxicidad general, tolerancia local y reproducción de la toxicidad no se han observado efectos clínicamente relevantes.

Con somatropina, los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* o de mutaciones genéticas e inducción de aberraciones cromosómicas han sido negativos.

Se ha observado un aumento de fragilidad cromosómica en un estudio *in vitro* con linfocitos, tomados de pacientes en tratamiento prolongado con somatropina y bajo la adición de bleomicina, un medicamento radiomimético. El significado clínico de esta observación no está claro.

En otro estudio con somatropina, no se encontró incremento de anomalías cromosómicas en linfocitos de pacientes que recibieron terapia con somatropina durante largo tiempo.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS****6.1 Lista de excipientes**Omnitrope 5 mg/1,5 ml solución inyectable

Fosfato hidrógeno disódico heptahidrato

Fosfato dihidrógeno sódico dihidrato

Manitol

Poloxámero 188

Alcohol bencílico

Ácido fosfórico para

ajuste de pH

Hidróxido de sodio para

ajuste de pH

Agua para preparaciones inyectables

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solución inyectable

Fosfato hidrógeno disódico heptahidrato

Fosfato dihidrógeno sódico dihidrato

Glicina

Poloxámero 188

Fenol

Ácido fosfórico para

ajuste de pH

Hidróxido de sodio para

ajuste de pH

Agua para preparaciones inyectables



**Folleto Profesional Omnitrope 5-10mg/1,5 mL  
(SOMATROPINA)****6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto farmacológico no debe ser mezclado con otros productos farmacológicos.

**6.3 Periodo de validez**

Consultar el empaque del producto.

[Omnitrope 5 mg/1,5 ml] 24 meses, Almacenado entre 2°C y 8°C, sin congelar

[Omnitrope 10 mg/1,5 ml] 18 meses, Almacenado entre 2°C y 8°C, sin congelar

**6.4 Precauciones especiales de conservación**Periodo de validez después del primer uso

Después del primer uso, el cartucho debe permanecer en el lápiz y mantenerse en refrigerador (2°C 8°C) por un máximo de 28 días. Almacene y transporte refrigerado (2°C 8°C). No congelar. Almacene en el lápiz original para proteger de la luz.

**6.5 Instrucciones para uso y manipulación**[Solución inyectable en cartucho para SurePal 5/10/15]

[Somatropina] 5/10/15 mg/1,5 ml solución inyectable es una solución para inyección subcutánea estéril y lista para usar cartucho de vidrio.

Esta presentación está pensada para uso múltiple. Solo debe ser administrada con SurePal 5/10/15, un dispositivo de inyección específicamente desarrollado para usarse con [somatropina] 5/10/15 mg/1,5 ml. Se administrará usando agujas para inyección de lápiz estériles y desechables. Los pacientes y cuidadores deben recibir entrenamiento e instrucciones del médico u otro profesional de la salud sobre el uso correcto de los cartuchos de [somatropina], y el lápiz.

La siguiente es una descripción general del proceso de administración. Para la reconstitución, la carga del cartucho, conectar la aguja para inyección y la administración debe seguir las instrucciones del fabricante.

1. Debe lavarse las manos.
2. Si la solución está turbia o contiene material particulado no debe utilizarse. El contenido debe ser cristalino e incoloro.
3. Desinfecte la membrana de goma del cartucho con una torunda para limpiar.
4. Inserte el cartucho en el lápiz [somatropina] SurePal 5/10/15 siguiendo las instrucciones proporcionadas con el lápiz.
5. Limpie el lugar de la inyección con una torunda de algodón.
6. Administre la dosis adecuada por inyección subcutánea usando una aguja para inyección de lápiz estéril. Retire la aguja para inyección y deseche según las normativas locales.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe ser desechado de acuerdo con las normativas locales.

Mantener fuera del alcance de los niños

Resolución exenta RW N° 14099/14100/14101  
10 de Julio 2018