

BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA
(somatropina)

Pó Liofilizado para Solução Injetável

4 UI e 12 UI

Bio-Manguinhos/FIOCRUZ

BULA PARA O
PACIENTE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA somatropina

APRESENTAÇÕES

Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI (1,33 mg):

Embalagem com 1 frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável + 1 frasco-ampola solução para diluição;

Embalagem com 5 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável + 5 frascos-ampola de solução para diluição;

Pó Liofilizado para Solução Injetável 12 UI (4,00 mg):

Embalagem com 1 frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável + 1 frasco-ampola de solução para diluição;

Embalagem com 5 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável + 5 frascos-ampola de solução para diluição.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola do produto contém:

	4 UI	12 UI
Substância-ativa: somatropina	1,33 mg	4,00 mg
Excipientes: glicina, fosfato de sódio dibásico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.		

Cada frasco-ampola da solução para diluição contém:

	1,0 mL
álcool benzílico	0,0086 mL
água para injetáveis	q.s.p.

BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao Genotropin. O desenvolvimento do BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA demonstrou que ele é comparável ao Genotropin em termos de qualidade, segurança e eficácia.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado:

- No tratamento de longo prazo de crianças com distúrbios de crescimento devido às seguintes condições: secreção insuficiente do hormônio de crescimento, síndrome de Turner (doença genética que só acomete mulheres), crianças nascidas pequenas para a idade gestacional que não recuperaram a altura nos primeiros quatro anos de vida e síndrome de Prader-Willi (doença genética que acomete ambos os sexos).
- No tratamento de baixa estatura idiopática (sem causa identificada).
- Na terapia de reposição em adultos com deficiência de hormônio de crescimento.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A somatropina é um hormônio que age no metabolismo de lípidos (gorduras do sangue), carboidratos e proteínas. Estimula o crescimento e aumenta a velocidade de crescimento em crianças que têm deficiência de hormônio de crescimento (GH) endógeno (produzido pelo organismo). Em adultos, assim como em crianças, a somatropina mantém a composição corpórea normal através do estímulo do crescimento dos músculos e ossos e distribuição da gordura corpórea. A gordura dos órgãos é bastante responsiva ao GH. Além do aumento da quebra das gorduras, a somatropina diminui os estoques de gordura corporal.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A somatropina é contraindicada:

- A pacientes que apresentam hipersensibilidade (reação alérgica) à somatropina ou a qualquer componente da fórmula.

- A pacientes que possuam evidência de atividade neoplásica (câncer), pacientes com crescimento não controlado de tumores intracranianos (dentro do crânio) benignos.

A somatropina é contraindicada na presença de malignidade ativa. Qualquer doença maligna preexistente deve estar inativa e o tratamento ter sido finalizado antes de instituir a terapia com somatropina. Bio-Manguinhos Somatropina deve ser descontinuado se houver evidência de atividade recorrente. Como a deficiência do hormônio de crescimento pode ser um sinal precoce da presença de um tumor hipofisário (ou, raramente, de outros tumores cerebrais), a presença de tais tumores deve ser descartada antes do início do tratamento. A somatropina não deve ser utilizada em pacientes com qualquer evidência de progressão ou recorrência de um tumor intracraniano subjacente.

- Contraindicado a pacientes aguda e criticamente doentes por complicações após a cirurgia cardíaca (do coração), cirurgia abdominal, trauma acidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda (diminuição aguda da respiração).

- Não deve ser usado para promover o crescimento em crianças com epífises (áreas de crescimento dos ossos) fechadas.

- Contraindicado a pacientes com retinopatia diabética (doença da retina causada por diabetes) proliferativa ativa ou não proliferativa grave.

Bio-Manguinhos Somatropina é contraindicado a pacientes com síndrome de Prader-Willi gravemente obesos, com história de obstrução das vias aéreas superiores, apneia do sono, ou com comprometimento respiratório grave. Houve relatos de morte súbita quando Genotropin® foi usado em tais pacientes.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA é um medicamento bioequivalente (produto biológico desenvolvido pela via da comparabilidade). E seu produto biológico comparador é o medicamento Genotropin®.

Diabetes Mellitus e Tolerância à Glicose Prejudicada

A somatropina pode induzir resistência à insulina e hiperglicemia (aumento da glicose no sangue) em alguns pacientes. Raramente, pode ocorrer diabetes. Nos pacientes diabéticos em tratamento com somatropina pode ser necessário ajustar a dose dos hipoglicemiantes (medicamentos que reduzem a glicose no sangue).

Hipotireoidismo

A somatropina também pode interferir nos níveis sanguíneos dos hormônios da tireoide. É recomendado dosar estes hormônios no sangue antes do início e toda vez que ajustar a dose do **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA**.

Hipoadrenalismo

Os pacientes que recebem terapêutica com somatropina e que têm ou correm risco de deficiência de hormônios hipofisários podem correr o risco de níveis reduzidos de cortisol no soro e/ou de desmascarar o hipoadrenalismo central (secundário). Além disso, os pacientes tratados com substituição de glicocorticoides por hipoadrenalismo previamente diagnosticado podem necessitar de um aumento nas suas doses de manutenção ou de stress após o início do tratamento com Bio-Manguinhos Somatropina.

Uso de terapia oral com estrógeno

Se uma mulher que toma somatropina iniciar a terapia oral com estrogênios, a dose de **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA** pode necessitar de ser aumentada para manter os níveis séricos do fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I) dentro do intervalo adequado à idade normal. Por outro lado, se uma mulher sob **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA** interromper a terapia oral com estrogênios, a dose de somatropina poderá ter de ser reduzida para evitar o excesso de hormônio do crescimento e/ou efeitos secundários.

Neoplasias

Em pacientes com deficiência do hormônio de crescimento devido a tratamento de doenças malignas, é recomendado monitorar a recorrência dos sintomas durante o uso de **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA**.

Deslizamento da epífise femoral proximal

Se a criança apresentar dificuldade para andar durante o tratamento com somatropina, ela deve ser avaliada para deslizamento da epífise femoral proximal e osteonecrose e devidamente tratada.

Hipertensão intracraniana

Pacientes que apresentarem dor de cabeça grave ou frequente, alterações visuais, náuseas e/ou vômitos, devem fazer exame de fundo de olho. Em caso de alteração neste exame, o diagnóstico de hipertensão intracraniana (aumento da pressão do cérebro) benigna deve ser considerado. A experiência clínica mostra que pacientes que já apresentaram hipertensão craniana benigna podem ser tratados novamente com somatropina e não apresentam recorrência desta doença; os sintomas devem ser monitorados cuidadosamente.

Pacientes idosos

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

Síndrome de Prader Willi em crianças

Em crianças com síndrome de Prader-Willi, o tratamento com **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA** deve ser acompanhado de dieta com restrição calórica. Ocorrendo piora da escoliose (curvatura lateral da coluna vertebral) durante o uso de **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA**, o médico deverá ser consultado.

Caso ocorra obstrução das vias aéreas superiores (nariz e garganta) incluindo início ou aumento de ronco durante o tratamento com Bio-Manguinhos Somatropina, consulte o médico.

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

Progressão da escoliose pré-existente em pacientes pediátricos

A progressão da escoliose pode ocorrer em pacientes que experimentam um crescimento rápido. Uma vez que **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA** aumenta a taxa de crescimento, os pacientes com história de escoliose tratados com somatropina devem ser monitorados quanto à progressão da escoliose. No entanto, somatropina não demonstrou aumentar a ocorrência de escoliose. Anormalidades esqueléticas, incluindo escoliose, são comumente vistas em pacientes com síndrome de Turner não tratados. A escoliose também é comumente observada em pacientes não tratados com síndrome de Prader-Willi. Os médicos devem estar atentos a essas anormalidades, que podem se manifestar durante a terapia com Bio-Manguinhos Somatropina.

Pequenos para idade gestacional (PIG)

Antes de iniciar o tratamento com somatropina para crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG), outras razões que possam explicar o distúrbio do crescimento devem ser descartadas. Não é recomendado o início do tratamento com somatropina em crianças nascidas PIG em idade próxima ao início da puberdade. Se o tratamento com somatropina for interrompido antes de a criança atingir a altura final, o ganho em altura pode ficar prejudicado.

Insuficiência Renal Crônica

Em pacientes com insuficiência renal crônica, onde a função renal esteja 50% abaixo do normal, sugere-se, antes da instituição da terapia com somatropina, o acompanhamento prévio do crescimento por um ano antes do início do tratamento. Uma terapia conservadora para insuficiência renal deve ser estabelecida e mantida durante o

tratamento com somatropina. Deve-se descontinuar o tratamento com **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA** em caso de transplante renal.

Doença crítica aguda

Aumento da mortalidade em pacientes com doença crítica aguda devido a complicações após cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal ou trauma acidental múltiplo, ou aqueles com insuficiência respiratória aguda foi relatado após o tratamento com quantidades de somatropina (vide questão 3 Quando não devo usar este medicamento?) e portanto, o potencial benefício da continuação do tratamento com somatropina em pacientes com doenças críticas agudas deve ser ponderado em relação ao risco potencial.

Pacientes pediátricos

Quando não ocorre aumento da velocidade de crescimento, particularmente no 1º ano de tratamento, em pacientes pediátricos com baixa estatura idiopática, é necessário avaliar a adesão ao tratamento e outras causas de falha de crescimento, como hipotireoidismo, subnutrição, idade óssea avançada e anticorpos contra o rhGH.

Severa hipersensibilidade aos componentes

Podem ocorrer reações graves de hipersensibilidade sistêmica, incluindo reações anafiláticas e angioedema com a utilização de somatropina e, portanto, caso ocorra uma reação alérgica, deve ser solicitado atendimento médico imediato.

Retenção de fluídos

Retenção de líquidos durante a terapia de reposição de somatropina em adultos pode ocorrer. As manifestações clínicas de retenção de fluidos (por exemplo, edema, artralgia, mialgia, síndromes de compressão de nervos, incluindo síndrome do canal carpal/parestesias) são habitualmente transitórias e dependentes da dose.

Otite Média e Transtornos Cardiovasculares na Síndrome de Turner

Pacientes com síndrome de Turner devem ser cuidadosamente avaliados quanto à otite média e outros distúrbios do ouvido, uma vez que esses pacientes têm um risco aumentado de distúrbios auditivos. O tratamento com somatropina pode aumentar a ocorrência de otite média em pacientes com síndrome de Turner. Além disso, os pacientes com síndrome de Turner devem ser monitorados de perto, quanto a distúrbios cardiovasculares (por exemplo, acidente vascular cerebral, aneurisma / dissecação da aorta, hipertensão), já que esses pacientes também correm risco de desenvolver essas condições.

Lipoatrofia

Quando a somatropina é administrada por via subcutânea no mesmo local durante um longo período de tempo, pode ocorrer atrofia tecidual. Isso pode ser evitado ao alternar o local da injeção.

Testes laboratoriais

Os níveis séricos de fósforo inorgânico, fosfatase alcalina, paratormônio (PTH) e IGF-I podem aumentar durante a terapia com somatropina.

Pancreatite

Casos de pancreatite foram raramente notificados em crianças e adultos que receberam tratamento com somatropina, com algumas evidências apoiando um maior risco em crianças em comparação com adultos. A literatura publicada indica que as meninas que têm a síndrome de Turner podem apresentar maior risco do que outras crianças tratadas com somatropina. A pancreatite deve ser considerada em qualquer paciente tratado com somatropina, especialmente uma criança, que desenvolva dor abdominal intensa persistente.

Fertilidade, gravidez e lactação

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não se sabe se a somatropina é excretada no leite materno, mas a absorção do hormônio pelo estômago

e intestino do lactente (bebê em fase de amamentação) é extremamente improvável. Informe ao seu médico se estiver amamentando.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Use criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Não foi observado efeito na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas com o uso de **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA**.

Este medicamento pode causar doping.

Tratamento com glicocorticoides

O tratamento concomitante com glicocorticoides inibe os efeitos promotores do crescimento dos medicamentos contendo somatropina. Pacientes com deficiência de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) devem ter sua terapia de reposição de glicocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar qualquer efeito inibitório sobre o crescimento. E devem ter seu crescimento cuidadosamente monitorado para avaliar o impacto potencial do tratamento com glicocorticoides no crescimento.

Medicamentos metabolizados pelo citocromo P450

A administração de somatropina pode aumentar a eliminação de substâncias que sofrem metabolização pelo citocromo P450 3A4 (ex., esteroides sexuais, corticosteroides, anticonvulsivantes e ciclosporina). O aumento da eliminação destes compostos pode resultar na diminuição dos níveis plasmáticos (sanguíneos) dos mesmos. Ainda não se conhece a importância deste fato.

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de conservação.

As concentrações de 4 UI, 12 UI possuem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Antes da reconstituição:

O **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA** apresenta-se como um pó liofilizado branco ou quase branco. Possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

O **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA** deve ser mantido em sua embalagem original, deve ser conservado fechado em geladeira (de 2 a 8 °C), protegido da luz. **Não congelar.**

A solução para diluição deve ser conservada em sua embalagem original, fechado, junto ao produto, nas prateleiras da geladeira. **Não congelar.**

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após a reconstituição:

O **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA** reconstituído apresenta-se como uma solução límpida, com todo o conteúdo dissolvido, isenta de partículas e incolor a levemente amarelada. Deve ser conservado em geladeira (de 2° a 8°C), protegido da luz. **Não congelar.**

ESTE MEDICAMENTO, DEPOIS DE RECONSTITUÍDO, DEVERÁ SER UTILIZADO EM NO MÁXIMO 28 DIAS (4 SEMANAS).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A dose e o esquema de administração devem ser individualizados e estabelecidos somente pelo médico. A dose semanal de **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA** deve ser dividida em 6-7 injeções subcutâneas devendo-se variar o local de aplicação para evitar a ocorrência de lipoatrofia (diminuição da gordura corporal localizada).

Tabela 1: Doses recomendadas para crianças

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

¹ Doses maiores podem ser utilizadas.

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

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

Baixa estatura idiopática (sem causa identificada): iniciar o tratamento com 0,15 UI/kg/dia, ajustando a dose de acordo com a resposta clínica e com as concentrações de IGF-1 no sangue. A dosagem periódica do IGF-1 no sangue, durante o tratamento com **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA**, é útil na avaliação da eficácia, segurança e da aderência à medicação, auxiliando no ajuste da melhor dose para cada paciente.

Tabela 2: Doses recomendadas para pacientes adultos

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

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

Reconstituição:

O produto deve ser reconstituído com a solução diluente.

Instruções para reconstituição:

Para reconstituir o produto deve-se retirar exatamente 1,0 mL (para **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA 4 UI** ou 12 UI) da solução diluente com uma seringa estéril, injetando-o dentro do frasco de **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA**, direcionando o jato para a parede do frasco, fazendo movimentos leves e circulares no frasco. Não agitar vigorosamente. Soluções turvas ou com partículas não devem ser utilizadas.

Após o pó liofilizado ter sido dissolvido em 1,0 mL (para **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA 4UI** ou 12 UI) da solução diluente, as soluções finais terão 1,33 mg (4 UI) e 4,0 mg (12 UI) de somatropina por mL, respectivamente.

Utilize somente a quantidade recomendada da solução diluente (1,0 mL – para **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA 4 UI** ou 12 UI). O diluente restante no frasco-ampola da solução diluente deverá ser descartado.

Uso em pacientes idosos

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

Instruções para preparo e aplicação com a seringa:

***Importante:** devem ser utilizadas agulhas 26G x 13mm, 31G x 6mm ou 30G x 8mm para a aplicação de injeção subcutânea.

O produto deve ser administrado por indivíduos devidamente treinados e familiarizados com seu uso.

Reúna todo o material (frascos, seringas, algodão, álcool 70% e agulhas) necessário e lave as mãos antes de iniciar o processo.

1. Retirar a tampa plástica do frasco-ampola da solução diluente e limpar a tampa de borracha com algodão umedecido com álcool 70% antes de introduzir a agulha*.



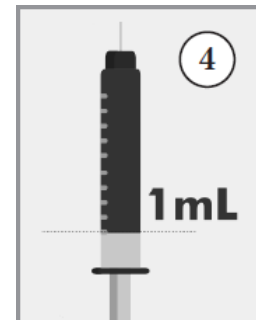
2. Pegar o frasco-ampola da solução diluente:
Para Bio-Manguinhos Somatropina 4 UI, 12 UI: Introduzir a agulha da seringa através da tampa de borracha e retirar 1,0 mL do diluente.
Virar o frasco-ampola de ponta cabeça para retirar o diluente com a seringa reta.



3. Pode ser necessário fazer um movimento na diagonal para completar a quantidade recomendada na seringa.



4. Certifique-se de que a quantidade de diluente na seringa está conforme a recomendação do menisco
(Para Bio-Manguinhos Somatropina 4 UI, 12 UI e 16 UI: 1,0 mL)



5. Assegurar-se que as bolhas de ar foram retiradas segurando a seringa com a agulha virada para cima e dando pequenos toques na seringa com o dedo indicador até que todas as bolhas se juntem no topo.
Empurrar lentamente o êmbolo da seringa para retirar todas as bolhas de ar até que haja uma pequena gota de líquido na extremidade da agulha.



6. Retirar a tampa plástica do frasco-ampola do Bio-Manguinhos Somatropina e limpar a tampa de borracha com algodão umedecido de álcool 70% antes de introduzir a agulha.



7. Introduzir a agulha com o diluente através da tampa de borracha do frasco-ampola de Bio-Manguinhos Somatropina e injetar o diluente lentamente contra a parede de vidro para evitar a formação de espuma.



8. Diluir a solução através de movimentos rotativos suaves, até o conteúdo estar completamente dissolvido. NÃO AGITAR VIGOROSAMENTE. Se a solução estiver turva ou contiver partículas, não utilizar. O conteúdo deve ser límpido, isento de partículas e incolor a levemente amarelado após a preparação.



9. Com seringa e agulha novas*, retirar a dose calculada para o paciente.



Repetir os passos da **etapa 5**, agora para a solução já diluída de Bio-Manguinhos Somatropina.

10. Limpar a pele no local de aplicação com novo algodão umedecido com álcool 70%, fazendo movimento circular de dentro para fora. Esperar secar e pinçar a pele formando uma dobra, introduzir a agulha em um ângulo reto (90 graus), como indicado na figura, e injetar lentamente o medicamento. Contar 5 segundos antes de retirar a agulha.



- ❖ **Uma vez reconstituída, a solução de BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA pode ser armazenada por 28 dias, seguindo instruções dos cuidados de armazenamento contido em bula.**
- ❖ **Não congelar ou expor ao sol. E não usar o medicamento após o prazo de validade.**
- ❖ A cada nova administração deve-se utilizar uma nova seringa com agulha e repetir o processo a partir da etapa 7, até que o frasco-ampola já preparado não tenha mais conteúdo para novas administrações.
- ❖ Variar o local de aplicação para evitar a ocorrência de lipoatrofia (diminuição localizada da gordura corporal).
- ❖ Utilizar sempre a dose prescrita em todas as aplicações, conforme orientação do seu médico.
- ❖ Caso haja dificuldade em retirar volume suficiente do frasco com medicação reconstituída, pode ser necessária a abertura de um novo frasco para completar a dose. Neste caso, contatar um profissional de saúde para instruções.
- ❖ Coloque todas as seringas e agulhas usadas, bem como os frascos-ampola vazios, em um recipiente de “perfuro-cortantes” apropriado. Descarte adequadamente suas seringas.
- ❖ Pacientes com deficiência visual devem utilizar BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA somente com a ajuda de alguém treinado para preparo e aplicação do medicamento.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

- Se você esquecer de aplicar o **BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA** no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, você deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima.
- Neste caso, você não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

-Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

A seguir são apresentadas as reações adversas listadas de acordo as categorias de frequência:

a) Reações adversas descritas na bula de Genotropin® (produto comparador)

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Crianças com Deficiência do hormônio de crescimento: reação no local da injeção.

Crianças com Síndrome de Turner: artralgia (dor nas articulações).

Crianças PIG (pequenos para idade gestacional): não conhecido.

Crianças com Síndrome de Prader-Willi: não conhecido.

Crianças com Baixa estatura idiopática: não conhecido.

Adultos com Deficiência do hormônio de crescimento: artralgia (dor nas articulações) e edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Crianças com Deficiência do hormônio de crescimento: não conhecido.

Crianças com Síndrome de Turner: não conhecido.

Crianças PIG (pequenos para idade gestacional): erupção cutânea, urticária, reação no local da injeção.

Crianças com Síndrome de Prader-Willi: parestesia (dormência e formigamento), hipertensão intracraniana benigna (aumento da pressão dentro do crânio), erupção cutânea, artralgia, mialgia (dor muscular), edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo).

Crianças com Baixa estatura idiopática: prurido, artralgia (dor nas articulações) e edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo).

Adultos com Deficiência do hormônio de crescimento: parestesia (dormência e formigamento), mialgia (dor muscular), rigidez muscular.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Crianças com Deficiência do hormônio de crescimento: leucemia, erupção cutânea, prurido, urticária, artralgia (dor nas articulações).

Crianças com Síndrome de Turner: não conhecido.

Crianças PIG (pequenos para idade gestacional): prurido, artralgia (dor nas articulações).

Crianças com Síndrome de Prader-Willi: não conhecido.

Crianças com Baixa estatura idiopática: parestesia (dormência e formigamento), urticária, reação no local de injeção.

Adultos com Deficiência do hormônio de crescimento: não conhecido.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Crianças com Deficiência do hormônio de crescimento: não conhecido.

Crianças com Síndrome de Turner: não conhecido.

Crianças PIG (pequenos para idade gestacional): não conhecido.

Crianças com Síndrome de Prader-Willi: não conhecido.

Crianças com Baixa estatura idiopática: não conhecido.

Adultos com Deficiência do hormônio de crescimento: não conhecido.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Crianças com Deficiência do hormônio de crescimento: não conhecido.

Crianças com Síndrome de Turner: não conhecido.

Crianças PIG (pequenos para idade gestacional): não conhecido.

Crianças com Síndrome de Prader-Willi: não conhecido.

Crianças com Baixa estatura idiopática: não conhecido.

Adultos com Deficiência do hormônio de crescimento: não conhecido.

Frequência desconhecida (não foi possível estimar com os dados disponíveis):

Crianças com Deficiência do hormônio de crescimento: diabetes tipo 2, parestesia (dormência e formigamento), hipertensão intracraniana benigna (aumento da pressão dentro do crânio), mialgia (dor muscular), rigidez muscular, edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo), edema facial, diminuição do cortisol no sangue.

Crianças com Síndrome de Turner: leucemia, diabetes tipo 2, parestesia (dormência e formigamento), hipertensão intracraniana benigna (aumento da pressão dentro do crânio), erupção cutânea, prurido, urticária, mialgia (dor muscular), rigidez muscular, edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo), edema facial, reação no local de injeção, diminuição do cortisol no sangue.

Crianças PIG (pequenos para idade gestacional): leucemia, diabetes tipo 2, parestesia (dormência e formigamento), hipertensão intracraniana benigna (aumento da pressão dentro do crânio), mialgia (dor muscular), rigidez muscular, edema periférico (inchaço nas extremidades do corpo), edema facial, diminuição do cortisol no sangue.

Crianças com Síndrome de Prader-Willi: leucemia, diabetes tipo 2, prurido, urticária, rigidez muscular, edema facial, reação no local de injeção, diminuição do cortisol no sangue.

Crianças com Baixa estatura idiopática: leucemia, diabetes tipo 2, hipertensão intracraniana benigna (aumento da pressão dentro do crânio), erupção cutânea, mialgia (dor muscular), rigidez muscular, edema facial, diminuição do cortisol no sangue.

Adultos com Deficiência do hormônio de crescimento: diabetes tipo 2, hipertensão intracraniana benigna (aumento da pressão dentro do crânio), erupção cutânea, prurido, urticária, edema facial, reação no local de injeção, diminuição do cortisol no sangue.

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

Foram relatadas ocorrências de deslizamento da epífise femoral proximal e de síndrome de Legg-Calvé-Perthes (osteonecrose/necrose avascular, ocasionalmente associada a deslizamento da epífise femoral proximal) em crianças tratadas com hormônio de crescimento. Casos foram relatados com Genotropin®.

b) Reações adversas registradas no estudo de fase III (Estudo Ceres)

Ao longo do estudo, foram registrados efeitos adversos (EAs) em um total de 85 participantes, sendo a percentagem de participantes com pelo menos um EA semelhante entre os grupos de tratamento: 87,8 % no grupo Bio-Manguinhos Somatropina e 87,5 % no grupo Genotropin®.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos face à incidência global de EAs, número mediano de EAs ou incidência de EAs com relação possível, provável ou definida com a medicação. A intensidade dos EAs foi também semelhante entre os grupos de tratamento, sendo a maioria dos EAs reportados de intensidade moderada (79,8 % no grupo Bio-Manguinhos Somatropina e 73,3 % no grupo Genotropin®). Apesar de uma alta incidência de EAs no presente estudo, pode observar-se que a relação causal da maioria dos EAs reportados em ambos os grupos foi classificada como "improvável" (49,4 % no grupo Bio-Manguinhos Somatropina vs. 62,0 % no grupo Genotropin®). Adicionalmente, é de salientar que a grande maioria de EAs foram resolvidos sem sequelas (94,0 % no grupo Bio-Manguinhos Somatropina vs. 92,0 % no grupo Genotropin®), apenas 1,7 % conduziram à hospitalização (grupo Bio-Manguinhos Somatropina) e nenhuma morte ou descontinuação devido a EAs foram observadas durante o estudo. Cinco EAGs (2,1 %) foram observados no grupo Bio-Manguinhos Somatropina, sendo 3 em uma paciente com craniofaringioma em que foi relatada a progressão da porção cística do tumor em 3 ocasiões. Apesar destes relatos terem sido considerados de relação possível com a medicação, a progressão desse tumor benigno pode acontecer mesmo sem o uso concomitante do hormônio do crescimento e os dados da literatura são inconclusivos quanto à relação causal entre progressão de um craniofaringioma e uso do hormônio de crescimento. Quanto à imunogenicidade, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tratamento em termos da incidência de anticorpos durante o período de tratamento. Em nenhum grupo se observou a presença de anticorpos neutralizantes. A tabela 13 mostra as reações adversas registradas no Estudo Ceres classificadas de acordo com a classe de sistema de órgãos e frequência para crianças e adultos separadamente, usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 13: Reações adversas com causalidade relacionada (possível, provável ou definida) com o produto BIO-MANGUINHOS SOMATROPINA

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ($\geq 1/10$)	Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muito raro ($< 1/10.000$)
Doenças do sistema nervoso		cefaléia			
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivo			Dores nas extremidades, artralgia, dor cervical, dorsalgia		
Doenças endócrinas			Hiperglicemia		
Doenças gastrointestinais			Náusea, dor abdominal, vômito		
Afeções oculares		Edema palpebral			
Perturbações gerais e alterações no local da administração			Dor no local da aplicação		
Doenças renais e urinárias			Infecção do trato urinário		
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitose		

Informe seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reação indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A superdose aguda poderia resultar inicialmente em hipoglicemia (diminuição da glicose no sangue) e, subsequentemente, em hiperglicemia (aumento da glicose no sangue). A superdose em longo prazo poderia resultar em sinais e sintomas compatíveis com efeitos conhecidos de excesso de hormônio de crescimento.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1063.0159

Responsável Técnico.: Maria da Luz F. Leal - CRF-RJ nº 3726

Registrado por:

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos | Fundação Oswaldo Cruz

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.781.055/0001-35

SAC: 0800 021 0310

Produzido por:

Cristália Químicos Farmacêuticos Ltda.

Itapira – SP

Embalado por:

Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos | Fundação Oswaldo Cruz

Av. Brasil, 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro – RJ

Ou

Cristália Químicos Farmacêuticos Ltda.

Itapira – SP

**USO SOB PRESCRIÇÃO
COM RETENÇÃO DE RECEITA
PROIBIDA A VENDA**



BUL_SOM_PAC_005

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	NºExpediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
05/07/2021	2602414212	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	01/09/2020	2955273207	10569 – Produto Biológico - Registro de Produto pela via de desenvolvimento por comparabilidade (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)	28/06/2021	Inclusão inicial de texto de bula	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI
20/10/2021	3912765216	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/10/2021	3912765216	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	04/10/2021	III- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI
13/07/2022	4418432221	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	3.Quando não devo usar este medicamento? 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 8.Quais os males que este medicamento pode me causar? 4.Contraindicações 5.Advertências e precauções 6.Interações medicamentosas 9.Reações adversas	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI

08/01/2025	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP/VPS: Dizeres legais VP: “4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?” 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?” VPS: 5. “ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES. 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI
20/10/2025	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP/VPS: Dizeres legais / APRESENTAÇÕES VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS VP: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI

xx/04/2026	--	10456- PRODUTO BIOLÓGICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	--	--	Identificação do medicamento	VP/VPS	Pó Liofilizado para Solução Injetável 4 UI / 12 UI
------------	----	---	----	----	----	----	---------------------------------	--------	---