

ANEXO A

EUTROPIN[®] (somatropina)

Nome da empresa: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda

Forma Farmacêutica: Pó liófilo injetável + diluente

Concentrações: 4 UI e 15 UI

EUTROPIN®

Somatropina – Bula Paciente

**I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO****EUTROPIN®** (somatropina) é apresentado em:

Caixa contendo um ou cinco frascos-ampola com 4 UI de somatropina na forma de pó líofilo injetável, acompanhados de frascos-ampola com 1 mL de diluente.

Caixa contendo um frasco-ampola com 15 UI de somatropina na forma de pó líofilo injetável, acompanhado de frasco-ampola com 1,5 mL de diluente.

**USO INJETÁVEL POR VIA SUBCUTÂNEA/ INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO:****EUTROPIN® 4UI****Cada frasco-ampola contém:**somatropina (hormônio do crescimento humano DNA-recombinante).....4UI*
*equivalentes a 1,33 mg de somatropina.

Excipientes: glicina, manitol, fosfato de sódio dibásico

Acompanha frasco-ampola com 1 mL de diluente, contendo:

água para injeção..... 1 mL

EUTROPIN® 15 UI**Cada frasco-ampola contém:**somatropina (hormônio do crescimento humano DNA-recombinante)15UI*
*equivalentes a 5 mg de somatropina .

Excipientes: glicina, manitol, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico

Acompanha frasco-ampola com 1,5 mL de diluente, contendo:

m-cresol..... 4,5 mg

água para injeção..... qsp

II. INFORMAÇÕES AO PACIENTE**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?****EUTROPIN®** é indicado no tratamento de longo prazo de crianças com distúrbios do crescimento devido às seguintes condições: crianças com nanismo devido a secreção insuficiente do hormônio de crescimento, *Síndrome de Turner*, (uma condição genética que afeta o desenvolvimento de mulheres).**2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?****EUTROPIN®** contém somatropina, hormônio do crescimento humano biossintético, obtido por técnicas de DNA recombinante, cuja molécula é composta de resíduos de 191 aminoácidos na mesma sequência do hormônio do crescimento produzido pela glândula hipófise humana. A função da somatropina é de aumentar a taxa de crescimento por estimulação da síntese proteica e de outros processos metabólicos.

Apesar de uma dose de somatropina de 0,035 mg por Kg de peso corporal, injetada por via subcutânea, resultar em valores de concentração sanguínea máxima, que variam de 13 a 35 ng/mL, num tempo máximo, respectivamente, de 3 a 6 horas, os efeitos terapêuticos do hormônio só se observam ao longo de vários meses de tratamento regular, em aplicações semanais, que variam de 3 a 7.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento está contraindicado nas situações abaixo descritas:

- Hipersensibilidade à somatropina ou a qualquer componente da fórmula do produto.
- Pacientes com *diabetes mellitus* (em caso de dúvida quanto à presença de *diabetes mellitus*, consulte o seu médico).

- Em situações onde haja qualquer evidência de tumores ativos (craniofaringioma e outras neoplasias intra e extra cranianas).
- Pacientes com complicações aguda e críticas após cirurgia cardíaca e cirurgia abdominal.
- Trauma acidental múltiplo.

EUTROPIN[®] não deve ser usado para promover crescimento em crianças com baixa estatura com epífises (locais dos ossos onde se dá o crescimento) consolidadas.

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

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

EUTROPIN[®] deve ser cuidadosamente administrado nos seguintes casos:

- Lesões intracranianas têm que ser inativas e a terapia anti-tumor completa para se instituir a terapia hormonal. Pacientes com deficiência em hormônio de crescimento secundário, por lesão intracraniana, devem ser examinados, frequentemente, em função de progressão ou reaparição do processo da doença. Deve-se suspender o tratamento se houver qualquer evidência de crescimento de tumor.
- Quando a deficiência do hormônio for secundária à doença maligna intracraniana, deve-se examinar periodicamente a possibilidade de sua recidiva.
- Visto que o não tratamento do hipertireoidismo pode interferir no efeito do **EUTROPIN[®]**, os pacientes devem realizar periodicamente testes da funcionalidade da tireoide e tratá-la com hormônio da tireoide, quando indicado. Eventualmente pode ocorrer hipotireoidismo durante o tratamento com hormônio de crescimento o que torna necessário, da mesma forma, a realização de testes de função tireoidiana, quando houver sintomas que levem a essa suspeita.
- Devido ao estado de resistência à insulina criado, que pode ser induzido pelo hormônio de crescimento humano, testes regulares de urina para evidenciar intolerância da glicose/ou glicosúria devem ser realizados em todos os pacientes.
- A terapia de glicocorticóides concomitante pode inibir o efeito do crescimento promovido pelo medicamento. Pacientes com deficiência de ACTH coexistente devem administrar, cuidadosamente, repetidas doses de glicocorticóides de forma a evitar o efeito inibidor do crescimento.
- O **EUTROPIN[®]** deve ser administrado com cautela em pacientes com não dependência de insulina de *Diabetes mellitus*, por causa da ação diabetogênica do hormônio do crescimento, que inclui a indução de hipoglicemia e cetose.
- Em função da formação de anticorpos para o hormônio de crescimento humano, que pode ocorrer no caso de um tratamento longo, antibióticos de hormônio de crescimento devem ser prescritos periodicamente.
- O medicamento deve ser administrado com cautela em pacientes com doença cardíaca ou renal. Um edema brando e passageiro pode ser desenvolvido.

Populações especiais

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

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

Lactantes

Não se sabe se a somatropina é excretada no leite materno, mas a absorção da proteína intacta pelo trato gastrointestinal do lactente é extremamente improvável.

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Crianças

Dados de estudos clínicos têm demonstrado o uso benéfico de **EUTROPIN[®]** em crianças nas condições em que está indicado o tratamento com o hormônio do crescimento.

Uso em idosos e outros grupos de risco:

No momento não se tem experiência com o uso do hormônio de crescimento em idosos, porém estes podem ser mais sensíveis à ação do medicamento e podem estar mais propensos ao desenvolvimento de reações adversas.

Este medicamento pode causar *doping*.

Interação com medicamentos e alimentos:

Desconhecem-se interações de somatropina com medicamentos fitoterápicos. Deve-se evitar a utilização de **ÁLCOOL** concomitante nos pacientes com síndrome do intestino curto.

Pode ocorrer aumento do *clearance* de algumas substâncias diminuindo assim sua ação e eficácia quando usados concomitantemente, é o caso dos esteroides sexuais, corticosteroides, anticonvulsivantes e da ciclosporina.

Interação com exames laboratoriais:

Pode ocorrer elevação da TGO, GPD, ALP.

Informe ao 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 sua saúde.

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

EUTROPIN[®] deve ser conservado sob refrigeração (entre 2° e 8°C). Não congelar.

Após reconstituição do **EUTROPIN[®] 15 UI/ml**, a solução deverá ser mantida sob refrigeração. Já o **EUTROPIN[®] 4 UI/ml** deverá ser utilizado o mais rápido possível.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS DO PRODUTO:

Antes da reconstituição: Pó branco liofilizado para solução injetável e pode estar aderido em forma compacta às paredes do frasco-ampola.

Os solventes que acompanham o produto em frascos-ampola separados são incolores e límpidos.

Após reconstituição: Solução límpida, incolor, isenta de partículas visíveis a olho nu.

Após preparo da solução de EUTROPIN[®] 15 UI, manter sob refrigeração (2 a 8°C). Tendo o cuidado de não congelar o produto, por até 4 semanas. Para EUTROPIN[®] 4UI, o uso após reconstituição é imediato.

Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem do produto.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Siga a orientação do seu médico para a aplicação e preparo deste medicamento.

Após a reconstituição do pó com o diluente específico (utilizar somente o diluente que acompanha o produto), devem-se realizar movimentos giratórios lentos para completar a diluição. Não agitar o frasco abruptamente.

Após a reconstituição, o frasco-ampola de **EUTROPIN[®]** de 4UI terá 1mL e o de 15 UI, 1,5mL.

Não agitar a solução, pois isto pode causar a desnaturação do hormônio de crescimento.

Poderá ser utilizado por via subcutânea ou intramuscular de acordo com a orientação médica.

A dose e o esquema de administração devem ser individualizados e somente estabelecidos pelo médico.

Em geral, os pacientes pediátricos com deficiência de secreção do hormônio de crescimento, a dosagem recomendada é de 0,5 ~ 0,6UI/ Kg de peso corporal por semana ou 12UI/m² de superfície corpórea por semana. A dose semanal deve ser dividida em 3 ~ 6 injeções subcutâneas.

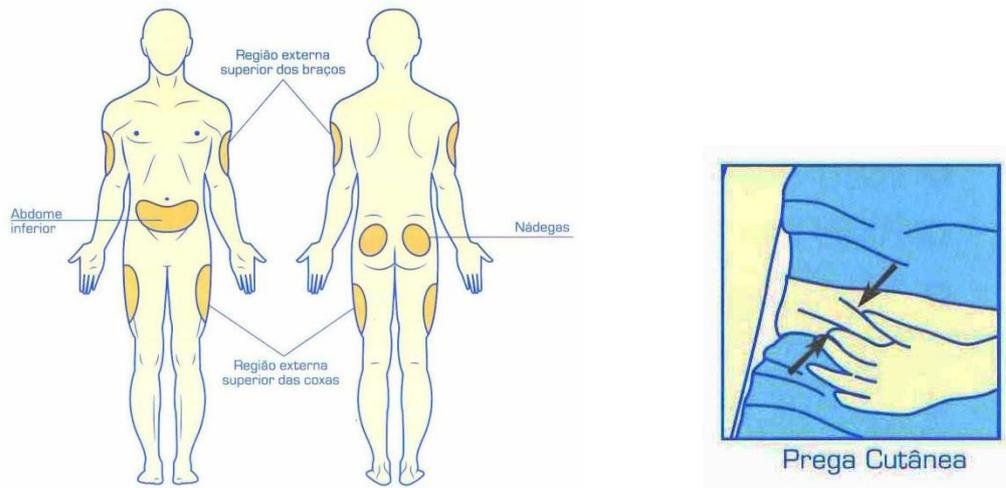
Na *Síndrome de Turner* pode ser utilizada a dose de 1 UI/Kg/semana. A dosagem semanal é dividida em 5 a 7 injeções.

A dose semanal de **EUTROPIN**[®] deve ser dividida em 3 ou mais injeções semanais, por via subcutânea, devendo-se variar o local de aplicação para evitar a ocorrência de lipotrofia.

O local da injeção subcutânea deve variar da região braquial à femoral e abdominal, não devendo se repetir o mesmo local em intervalos curtos.

Caso haja preferência pela via intramuscular, a dose indicada é de 0,14 a 0,2 UI/kg, três vezes por semana.

Modo de Usar



(1) Locais recomendados para injeção SC

(2) Modo de aplicar

(1) Locais recomendados para injeção subcutânea (2) Faça a prega cutânea, com os dedos indicador e polegar (**ver figura acima**), pinçando o local escolhido. Em seguida, introduza a agulha perpendicularmente (90°), soltando a prega após a injeção.

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 tomar uma dose, tome-a o mais breve possível. Pule a dose esquecida, caso ela esteja muito próxima da dose seguinte. Não dobre a dose.

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

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

Caracteristicamente, pacientes com a deficiência do hormônio de crescimento apresentam déficit de volume extracelular. Quando iniciado o tratamento com somatropina, este déficit é rapidamente corrigido. Foram observados efeitos colaterais em aproximadamente 10% das crianças de baixa estatura que participaram dos estudos clínicos. Em estudos clínicos em adultos, os efeitos colaterais foram observados em, aproximadamente, 30 a 40% dos pacientes (principalmente os relacionados à retenção de líquido). Esses eventos surgiram precocemente após o início do tratamento e sua frequência de aparecimento foi diminuindo à medida que o tempo do tratamento aumentava, raramente influenciando as atividades diárias.

Observou-se redução dos níveis de cortisol sérico relacionado à somatropina, mas a repercussão clínica derivada dessa observação ainda não está clara. De toda sorte deve-se otimizar a terapia de reposição de corticosteroides antes do início do tratamento com **EUTROPIN**[®].

Devem-se considerar relatos de pacientes que podem desenvolver hipotireoidismo durante o tratamento com **EUTROPIN**[®].

Foram relatadas aberrações cromossômicas *in vitro* durante a terapia com hormônio de crescimento, no entanto a importância clínica disso ainda é desconhecida.

Reações comuns (>1/100 e ≤ 1/10: >1% e ≤ 10%):

O efeito comum (> 1/100 e ≤ 1/10) relatado com o uso de **EUTROPIN**[®] foi relacionado à retenção de líquido e rigidez de extremidades. Em geral, esses efeitos adversos são de leve a moderada gravidade, aparecendo durante os primeiros meses de tratamento e diminuindo espontaneamente ou com a redução da dose.

A incidência destes efeitos adversos está relacionada à dose administrada, idade do paciente e, possivelmente, inversamente relacionada à idade do paciente no início da deficiência do hormônio de crescimento. Em crianças, é comum as reações cutâneas transitórias no local da injeção. (> 1/100 e ≤ 1/10).

Reações incomuns (>1/1.000 e ≤1/100: >0,1% e ≤1%):

Foram relatadas dores no local da aplicação de **EUTROPIN**[®] de forma incomum.

Reações raras (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000 : >0,01% e ≤0,1%)

Foram relatados casos raros de hipertensão intracraniana benigna e *Diabetes mellitus* tipo 2.

Durante a terapia com **EUTROPIN**[®]. Outras reações raras foram: dor de cabeça, prurido generalizado no local da aplicação, artralgia, náusea.

Reações muito raras (≤ 1/10.000: ≤0,01%)

Foram relatados casos muito raros de edema periférico, desenvolvimento de casos de hipertireoidismo durante o tratamento, mialgia, parestesia, síndrome do túnel do carpo, dores musculares, fraqueza, hiperglicemia, diminuição da ligação de anticorpos, leucemia, dores no abdômen, epístose, elevação do GOT, GPD e ALP no soro, febre, lipoatrofia, aumento de leucócitos e ácidos graxos livres, aumento no desenvolvimento do câncer de mama, hipertireoidismo durante o tratamento, rachaduras na pele no local da aplicação.

O uso de **EUTROPIN**[®] pode formar anticorpos contra a somatropina.

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

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

A superdosagem aguda poderia resultar inicialmente em hipoglicemia e, subsequentemente, em hiperglicemia. A superdosagem pode ser acompanhada de tremores ou abalos musculares, suores frios, aumento da fome, dores de cabeça, tontura, fraqueza, taquicardia e náuseas. A superdosagem por um período longo poderia resultar em sinais e sintomas compatíveis com efeitos conhecidos do excesso de hormônio de crescimento.

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

III. DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

M.S.: 1.3764.0132

Farm. Resp.: Dr. Anderson C. Guimarães

CRF-RJ n° 2384

Fabricado por: LG Life Sciences, Ltd

129,Seokam-ro,Iksan-si,

Jeollabuk-do, Coréia do Sul

Importado por: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Av. Acesso Rodoviário, Quadra 09, Módulo 01, TIMS- Serra - ES

CNPJ: 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira

Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem

EUT_BU_PAC_03.15



ANEXO B

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Itens da Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/06/2014	0482060/14-6	Inclusão Inicial de texto de bula (10463)	N/A	N/A	N/A	Composição	VP e VPS	- 4 UI PO LIOF CT 1 FA VD INC + 1 FA VD INC SOL DIL X 1 ML - 4 UI PO LIOF CT 5 FA VD INC + 5 FA VD INC SOL DIL X 1 ML
-	Será gerado após o peticionamento	Notificação de alteração de texto de bula (10456)	N/A	N/A	N/A	3. Quando não devo usar este medicamento? / 4. Contraindicações 8. Quais males este medicamento pode me causar? / 9. Reações adversas III – Dizeres legais	VP e VPS	- 4 UI PO LIOF CT 1 FA VD INC + 1 FA VD INC SOL DIL X 1 ML - 4 UI PO LIOF CT 5 FA VD INC + 5 FA VD INC SOL DIL X 1 ML - 15 UI PO LIOF CT 1 FA VD INC + 1 FA VD INC SOL DIL X 1,5 ML