

# HHT® 4 U.I. (1.33 mg) / 16 U.I. (5.32 mg)

## SOMATROPINA

**Inyectable liofilizado (S.C.-I.M.)**

Industria Argentina - Venta bajo receta

### PROPIEDADES:

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

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

### COMPOSICION:

Cada vial con liofilizado de HHT® 4 UI contiene:

Somatropina	4 UI (1,33 mg)
Glicina	24,00 mg
Fosfato monobásico de sodio anhidro*	0,26 mg
Fosfato dibásico de sodio, anhidro*	0,26 mg

\*O su equivalente en las mismas sales con un grado determinado de hidratación

Cada jeringa prellenada con diluyente contiene:  
Agua destilada inyectable 1,0 ml

Cada vial con liofilizado de HHT® 16 UI contiene:

Somatropina	16 UI (5,32 mg)
Glicina	2,00 mg
Manitol	41,00 mg
Fosfato monobásico de sodio anhidro*	0,26 mg
Fosfato dibásico de sodio, anhidro*	0,26 mg

\*O su equivalente en las mismas sales con un grado determinado de hidratación

Cada ampolla de diluyente contiene:  
Agua destilada inyectable 1,0 ml  
m-Cresol 3,00 mg

### FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

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

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

- Sobre el metabolismo glucídico, disminuye la tolerancia a los hidratos de carbono. Los pacientes pediátricos, fundamentalmente en el período neonatal, que presentan hipopituitarismo y DHC pueden experimentar hipoglucemia en ayunas, que se revierte con el tratamiento con HHT®. Grandes dosis de HHT® o su utilización en personas sanas pueden alterar la tolerancia a la glucosa.

- Sobre el metabolismo lipídico, tiene efecto lipolítico. En pacientes con DHC la administración de somatotrofina produce la movilización de lípidos, reduciendo la grasa corporal e incrementando los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres.

- Sobre el metabolismo de proteínas, presenta efecto anabólico. El crecimiento lineal es facilitado en parte por el incremento de la síntesis de proteínas a nivel celular. Al iniciar la terapia con somatotrofina se produce retención de nitrógeno, con disminución de la excreción del mismo a nivel urinario.

- Sobre el metabolismo electrolítico, la somatotrofina induce retención de sodio, potasio, agua y fósforo. La concentración sérica de fosfato inorgánico está incrementada en pacientes con DHC después de la terapéutica con somatotrofina. El calcio sérico

no presenta alteraciones significativas causadas por el tratamiento con somatotrofina, pudiendo aumentar transitoriamente al inicio del tratamiento (en los primeros 6 meses), reflejo del aumento del recambio óseo producto del crecimiento. La hormona de crecimiento puede aumentar transitoriamente la calciuria (alrededor del tercer mes de tratamiento), con posterior descenso.

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

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

### Mecanismo de acción:

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

### FARMACOCINÉTICA:

#### Absorción:

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

#### Distribución:

El volumen de distribución aparente de la somatotrofina tras una administración de 4 UI en voluntarios sanos es de 139,10 ± 69,40 litros, en adultos con DHC ha sido estimado en 1,3 ± 0,8 l/kg. Accede principalmente a órganos altamente perfundidos.

#### Eliminación:

La somatotrofina es eliminada principalmente por proteólisis renal y hepática. Aproximadamente el 0,1% de la dosis es eliminada sin cambios. En un estudio en voluntarios sanos luego de la administración de 4 UI la vida media de eliminación HL Lambda fue 4,22 ± 1,59 horas. Por inyección subcutánea en voluntarios sanos, la concentración sérica de HHT® declina con una vida media de aproximadamente 6 horas.

#### Duración de acción:

Entre 12 y 48 horas aproximadamente.

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

### INDICACIONES Y USOS:

HHT® está indicada para:

1. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presentan retraso en el crecimiento por una secreción inadecuada de la hormona de crecimiento.
2. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presentan retraso en el crecimiento por insuficiencia renal.
3. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos con SPW. El diagnóstico de Síndrome de Prader-Willi debe ser confirmado por un examen genético apropiado.
4. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presentan Síndrome de Turner. Este debe ser confirmado por un examen genético apropiado.
5. Tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que nacieron pequeños para la edad gestacional y presentan retraso en el crecimiento con ausencia de recuperación de la talla a los dos años de edad.
6. Tratamiento de reemplazo de la deficiencia de GH en adultos cuando están presentes los siguientes criterios:
  - a) Deficiencia de GH en adultos, aislada o con deficiencia de múltiples hormonas, que comienza como resultado de una enfermedad hipotalámica o hipofisaria, irradiación o cirugía. Deficiencia de GH con inicio en la niñez que no fue confirmada hasta la adultez.
  - b) Cuando el resultado de la prueba estándar de estimulación para la hormona de crecimiento es negativo, con un pico máximo menor de 5 ng/ml por radioinmunoensayo (RIA) o menor de 2,5 ng/ml cuando es evaluado con anticuerpos monoclonales (IRMA).
7. En el síndrome de desgaste (*wasting syndrome*) en pacientes con SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida): Este síndrome, frecuente en pacientes con SIDA, implica un deterioro en la calidad de vida y en casos extremos, pone en riesgo la vida del paciente. En pacientes con SIDA, la pérdida de peso y masa muscular se asocia a una mayor incidencia de traumatismos causados por accidentes. HHT® puede ser

usada en pacientes infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) cuando su administración es monitoreada por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con SIDA. Antes de comenzar el tratamiento con HHT® es importante descartar otras causas que pueden provocar la caquexia y la disminución de peso en el SIDA, incluyendo insuficiente aporte nutricional, infección secundaria (por ejemplo, tuberculosis), incapacidad de mantener una ingesta adecuada de comida (por ejemplo, complicaciones orales o esofágicas), síndrome de malabsorción, letargo, neoplasia, depresión, insuficiencia suprarrenal o hipogonadismo.

### POSOLOGÍA:

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

**Déficit de hormona de crecimiento en pacientes pediátricos:** Se recomiendan dosis de entre 0,5 y 0,7 UI/Kg de peso por semana, o 12 UI/m<sup>2</sup> por semana, divididas en 6 o 7 inyecciones subcutáneas o 2 o 3 intramusculares. Se aconseja variar el sitio de inyección para evitar lipoatrofia.

**Síndrome de Turner en pacientes pediátricos:** La dosis recomendada es de 0,7 a 1 UI/Kg de peso/semana por vía subcutánea, divididas en 6 o 7 inyecciones subcutáneas o 2 o 3 intramusculares. Se aconseja variar el sitio de inyección para evitar lipoatrofia.

**Síndrome de Prader-Willi en pacientes pediátricos:** La dosis recomendada es de 0,72 a 1 UI/Kg de peso por semana por vía subcutánea, divididas en 6 o 7 inyecciones subcutáneas o 2 o 3 intramusculares. Se aconseja variar el sitio de inyección para evitar lipoatrofia.

**Pacientes pediátricos pequeños para la edad gestacional:** La dosis recomendada es de 1 a 1,44 UI/Kg de peso por semana por vía subcutánea.

**Déficit de hormona de crecimiento en pacientes adultos:** Se recomienda comenzar con una dosis de 0,12 UI/Kg de peso por semana. La dosis puede ser incrementada con un intervalo de 4 a 8 semanas de acuerdo a los requerimientos individuales del paciente hasta un máximo de 0,24 UI/kg de peso por semana. Divididas en 6 o 7 inyecciones subcutáneas o 2 o 3 intramusculares. Se aconseja variar el sitio de inyección para evitar lipoatrofia.

**Insuficiencia renal crónica en pacientes pediátricos:** Inyección subcutánea de 45-50 µg/kg por día (0,135 - 0,15 UI/kg por día) o 1,4 mg/m<sup>2</sup> por día (4,2 UI/m<sup>2</sup> por día). La dosis puede ser ajustada según criterio médico, valorando los niveles del IGF I.

**Síndrome de desgaste (wasting syndrome) en pacientes con SIDA:** Se define como la pérdida no intencional igual o superior al 10% del peso corporal basal (el habitual del paciente), asociada a diarrea crónica o fiebre, sin una causa concomitante (requiere descartar las mencionadas más arriba). La dosis empleada en los estudios que se han realizado con somatotrofina varía de 0,26 a 0,3 UI (0,1 mg)/Kg de peso/día. No hay un consenso en cuanto a la duración del tratamiento. Dado que los estudios disponibles se basan en terapias de 12 semanas, no está comprobada la eficacia de tratamientos más prolongados. Una vez que el tratamiento ha comenzado, las reacciones adversas deben ser cuidadosamente evaluadas y tratadas sintomáticamente; si la reacción adversa es severa, la dosis de HHT® debe ser reducida o discontinuada. En los ensayos mencionados, la evaluación de la respuesta fue hecha dos semanas después de comenzar el tratamiento. Sí el paciente deja de perder de peso, la administración de HHT® debe continuar. Por el contrario, si el paciente continúa perdiendo peso, debe volver a investigarse la eventual presencia de una causa clínica concomitante, tal como una infección oportunista. En caso de detectarse una, el tratamiento de la misma debe hacerse junto con la administración de HHT®. Después de seis semanas de tratamiento deberá evaluarse la masa muscular: si ésta se mantiene o se incrementa, el tratamiento debe ser continuado hasta completar doce semanas; si decrece, el tratamiento con HHT® debería ser suspendido, profundizando la búsqueda de una causa clínica concomitante.

### PREPARACIÓN DE LA DILUCIÓN:

Reconstituir el contenido de un vial de HHT® con un mililitro de agua para inyección de la jeringa prellenada o ampolla con diluyente, haciendo fluir el mismo contra la pared del frasco de vidrio. Después de la reconstitución debe agitarse por rotación suave hasta su completa disolución. No agitar la solución durante la preparación. Antes de la administración deberá limpiarse el tapón con alcohol isopropílico para prevenir una contaminación.

### CONTRAINDICACIONES:

HHT® no debe ser administrada cuando existen evidencias de enfermedad neoplásica en actividad. En caso de antecedentes de neoplasia, deberá iniciarse el tratamiento con HHT® una vez finalizado el tratamiento antineoplásico correspondiente. Ante la evidencia de un tumor activo, deberá discontinuarse el tratamiento con HHT®. HHT® no debe ser administrada para estimular el crecimiento en niños con epífisis cerradas. Se recomienda no iniciar el tratamiento con HHT® en pacientes con complicaciones de cirugía a cielo abierto, cirugía abdominal o traumatismo, ni en pacientes que presentan falla respiratoria aguda. La hormona de crecimiento está contraindicada en pacientes con SPW, severamente obesos o que presentan deterioro respiratorio importante valorado por espirometría.

### PRECAUCIONES:

El tratamiento con HHT® debe ser indicado por un especialista, quien mediante

estudios adecuados, deberá verificar el diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento antes de iniciar el tratamiento, así como la eventual presencia de alteraciones en otras hormonas adenohipofisarias.

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

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

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

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

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

La escoliosis puede progresar en quienes experimentan un crecimiento rápido. En consecuencia, los pacientes con historia de escoliosis tratados con HHT® deben ser monitoreados por el riesgo de progresión de la misma. Sin embargo, no se ha podido demostrar que el tratamiento con somatropina incremente la incidencia de escoliosis. La escoliosis es común en pacientes con SPW no tratados; los médicos deben evaluar la posible presencia de esta anomalía, que puede hacerse evidente durante la terapia con somatropina.

Se ha notificado hipertensión intracraneal con papiledema, cambios visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos en un número pequeño de pacientes tratados con hormona de crecimiento. En general, los síntomas ocurren dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento. En todos los casos informados, estos síntomas desaparecieron luego de finalizada la terapia o tras la reducción de la dosis. Es recomendable la realización de un examen del fondo del ojo al comienzo del tratamiento y en forma periódica durante el mismo. Los pacientes con SPW e insuficiencia renal crónica tienen mayor riesgo de padecer hipertensión endocraneana.

No hay estudios que demuestren si la somatropina altera la capacidad reproductiva o si es inocua durante el embarazo y la lactancia.

#### ADVERTENCIAS:

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

#### EFFECTOS ADVERSOS:

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

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

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

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

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

#### POBLACIONES VULNERABLES:

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

**Pacientes con SIDA:** En estudios controlados, la interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue menor al 10% y similar entre los pacientes que recibían hormona

de crecimiento y los que recibían placebo. Esos eventos adversos, causados o no por la hormona del crecimiento, fueron: 1) Infecciones (especialmente *Pneumocystis jirovecii*). 2) Sarcoma de Kaposi. 3) Edema. 4) Problemas neurológicos: parestias, cefalea, convulsiones, hipertonia, nistagmus, síntomas meníngeos, temblor. 5) Alteraciones respiratorias: disnea, tos, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, rinitis, neumonía, bronquitis, pleuritis. 6) Alteraciones gastrointestinales: dolor abdominal, gingivitis, gastritis, diarrea, dispepsia, pancreatitis, hepatitis, colestasis alitiásica. 7) Alteraciones hematológicas: linfadenopatías, eosinofilia, trombocitopenia. 8) Síndrome del túnel carpiano. 9) Alteraciones en la piel: rash, prurito, hiperpigmentación, folliculitis, acné, alopecia, dolor en el sitio de inyección, úlceras en la piel. 10) Desórdenes psiquiátricos: depresión, ansiedad, somnolencia, alteraciones del pensamiento. 11) Desórdenes oculares: retinitis, fotofobia. 12) Alteraciones en la función hepática. 13) Ginecomastia y dolor en la glándula mamaria. 14) Alteraciones auditivas. 15) Alteraciones cardiovasculares: dolor precordial, hipertensión e hipotensión, anomalías en el ECG, soplos cardíacos. 16) Alteraciones en los resultados de laboratorio: aumento de los triglicéridos, incremento de la fosfatasa alcalina, incremento de la CPK y LDH, glucosuria, hipokalemia, acidosis, hipoalbuminemia. 17) Epididimitis y alteraciones penianas. 18) Otros: artralgia, fatiga, debilidad muscular, sequedad de mucosas, leucoplasia oral.

El edema, las artralgias o mialgias y la diarrea fueron más frecuentes en los pacientes tratados que en los no tratados. No se observó la aparición de anticuerpos específicos. Modificación de la dosis debida a reacciones adversas en pacientes con SIDA tratados con somatropina:

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

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

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

#### ANTAGONISTAS Y ANTIDOTISMOS:

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

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

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

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

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

#### CARCINOGENESIS - MUTAGENESIS:

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

#### EMBARAZO - FERTILIDAD:

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

#### LACTANCIA:

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

#### GERIATRÍA:

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

#### SOBREDOSIFICACIÓN:

No hay datos de sobredosis con HHT®, habiéndose registrado casos aislados con otros

preparados de somatropina. Los efectos clínicos de la sobredosificación en dichos casos incluyeron:

**Agudos:** Hipoglucemia inicial seguida de hiperglucemia.

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

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

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

#### CONSERVACIÓN:

HHT® 4 UI debe conservarse en heladera (entre 2 y 8° C), protegida de la luz.

Una vez reconstituida, HHT® 4 UI puede utilizarse dentro de los 7 días subsiguientes, manteniéndola refrigerada entre 2 y 8° C. No congelar.

HHT® 16 UI debe conservarse en heladera (entre 2 y 8° C), protegida de la luz.

Una vez reconstituida, HHT® 16 UI puede utilizarse dentro de las 3 semanas subsiguientes, manteniéndola refrigerada entre 2 y 8° C. No congelar.

#### PRESENTACIONES:

**HHT® 4 UI:** Estuches conteniendo 1 vial con producto liofilizado + 1 jeringa prellenada con diluyente. Se incluyen en la presentación dos agujas descartables, 1 toallita embebida en alcohol isopropílico y un prospecto.

**HHT® 16 UI:** Estuches conteniendo 1 vial con producto liofilizado, 1 ampolla con diluyente y un prospecto.

EN CASO DE CONGELAMIENTO, DESCARTAR EL PRODUCTO.

ESTE MEDICAMENTO NO PUEDE PRESCRIBIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

SU ADMINISTRACION DEBE SER SUPERVISADA POR EL MEDICO.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

#### Farmacovigilancia:

Informar cualquier evento adverso a la unidad de farmacovigilancia de BIOSIDUS S.A. Constitución 4234 (C1254ABX) C.A.B.A., Argentina (54-11) 4909-8048. [farmacovigilancia@biosidus.com.ar](mailto:farmacovigilancia@biosidus.com.ar)

#### Elaborado y comercializado por: BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234 (C1254ABX) C.A.B.A., Argentina

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

Dirección Técnica: Bioq. Farm. Verónica Grimoldi

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 46.109.

#### LINEA GRATUITA DE ATENCIÓN PERSONALIZADA 0800 666 2527

Fecha de la última revisión autorizada de prospecto: Julio de 2010