CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto: NORDITROPIN® 10 mg/1.5 mL
(Somatropina)

Forma farmacéutica: Solución para inyección SC.

Fortaleza: 6,7 mg/mL

Presentación: Estuche por una pluma prellenada plástica NordiLet® con un cartucho de vidrio incoloro con 1.5 mL.

Estuche por una pluma prellenada plástica NordiFlex® con un cartucho de vidrio incoloro con 1.5 mL.

Titular del Registro Sanitario, ciudad, país: NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, Dinamarca.

Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):

1. NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, Dinamarca.
   Ingrediente farmacéutico activo.
2. NOVO NORDISK A/S, Gentofte, Dinamarca.
   Ingrediente farmacéutico activo.
3. NOVO NORDISK A/S, Kalundborg, Dinamarca.
   Formulación, llenado e inspección de cartuchos.
4. NOVO NORDISK A/S, Værløse, Dinamarca.
   Ensamblaje, etiquetado y acondicionamiento.

Número de Registro Sanitario: B-11-100-H01

Fecha de Inscripción: 7 de junio de 2011

Composición:
Cada mL contiene:

Somatropina	6,7 mg
Manitol	
Histidina	
Poloxamer 188	
Fenol	
Agua para inyección	

Plazo de validez:
Producto antes de abrir: 24 meses.
Producto una vez abierto: 28 días a temperatura de 2 a 8º C o 14 días por debajo de 30º C.

Condiciones de almacenamiento:
Producto antes de abrir: Almacenar de 2 a 8º C. No congelar.
Producto una vez abierto : Almacenar de 2 a 8º C o por debajo de 30º C.

Indicaciones terapéuticas:

Niños:

- Retraso en el crecimiento debido a deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD)
- Retraso de crecimiento en niñas debida a disgenesia gonadal (síndrome de Turner).
- Retraso del crecimiento en niños pre-púberes debido a enfermedad renal crónica
- Alteración del crecimiento en niños de talla corta nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) incapaces de mostrar crecimiento compensatorio antes de los 2 años de edad
- Fracaso del crecimiento debido al síndrome de Noonan.

Adultos:

NORDITROPIN® está indicado para el reemplazo de la hormona del crecimiento endógena en adultos con deficiencia de hormona del crecimiento que satisfacen cualquiera de los dos siguientes criterios:

I. **Inicio en la Adultez:** Pacientes que presentan deficiencia de hormona del crecimiento —ya sea por sí sola o asociada con múltiples deficiencias hormonales (hipopituitarismo)— como resultado de una enfermedad hipofisaria, enfermedad hipotalámica, cirugía, terapia de radiación o traumatismo; o bien.

II. **Inicio en la Niñez:** En el caso de aquellos pacientes que presentaron deficiencia de hormona del crecimiento durante la niñez como resultado congénito, genético, adquirido o causas idiopáticas.

Los pacientes con inicio de GHD durante la infancia deben ser re-evaluados para determinar la capacidad secretora de la hormona de crecimiento después de finalizar el tratamiento. No se requieren análisis para aquellos con más de tres déficits de hormona pituitaria, con severo déficit de hormona de crecimiento debido a una causa genética definida, debido a anormalidades de la estructura hipotalámica pituitaria, debido a tumores en el sistema nervioso central o por altas dosis de radiación craneal, o por una deficiencia de horma de crecimiento ocasionada por una enfermedad pituitaria / hipotalámica, si la medición del IGF-I es <-2 SDS.

En todos los demás pacientes se requiere una medición de la IGF-I y una prueba de estimulación de la hormona de crecimiento

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente farmacéutico activo o a cualquiera de los excipientes.
La Somatropina no se debe utilizar cuando existe evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y la terapia antitumoral debe de estar completada previo a iniciar con la terapia de hormona de crecimiento (GH por sus siglas en ingles). El tratamiento debe ser descontinuado si existe evidencia de crecimiento de tumor.
La Somatropina no se debe utilizar para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas.
Los pacientes con enfermedad crítica aguda debida a complicaciones posteriores a cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares no deberán ser tratados con NORDITROPIN®.

La hormona del crecimiento está contraindicada en los pacientes con síndrome de Prader-Willi que presentan obesidad severa o deterioro de la función respiratoria.
En los niños con enfermedad renal crónica, el tratamiento con NORDITROPIN® deberá ser discontinuado al efectuarse un trasplante renal.

Precauciones:

Ver advertencias y precauciones de uso

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Trazabilidad
Con el objeto de mejorar la trazabilidad de las especialidades medicinales biológicas, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.
Los niños tratados con somatropina deben ser evaluados regularmente por un especialista en crecimiento infantil. Siempre un médico con conocimiento especial de la insuficiencia hormona del crecimiento y su tratamiento debe iniciar el tratamiento con somatropina. Esto también es cierto para el tratamiento del síndrome de Turner, la nefropatía crónica, la PEG y el síndrome Noonan. Los datos de la estatura final en adultos después del uso de NORDITROPIN®son limitados para niños con síndrome de Noonan y no están disponibles para niños con nefropatía crónica.
No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada
La estimulación del crecimiento longitudinal en niños debe esperarse exclusivamente hasta el cierre epifisari

Niños
Tratamiento de la deficiencia de hormonas del crecimiento en pacientes con síndrome de Prader-Willi Ha habido informes de muerte súbita después del inicio del tratamiento con somatropina en pacientes con síndrome de Prader-Willi, que tuvieron uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad grave, antecedentes de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea del sueño, o una infección respiratoria no identificada.
Pequeño para la edad gestacional
En los niños bajos nacidos PEG, se deben descartar otros motivos o tratamientos médicos que podrían explicar la alteración del crecimiento antes de comenzar el tratamiento.
La experiencia en el inicio del tratamiento en pacientes PEG cerca de la pubertad es limitada. Por lo tanto, no se recomienda iniciar el tratamiento cerca de la pubertad.
La experiencia con los pacientes con síndrome Silver-Russell es limitada.

Síndrome de Turner
Se recomienda el monitoreo del crecimiento de las manos y pies en los pacientes con síndrome de Turner tratados con somatropina, y se debe considerar una reducción de la dosis a la parte inferior del intervalo de dosis si se observa un aumento del crecimiento.
Las niñas con síndrome de Turner generalmente tienen un mayor riesgo de otitis media, por lo que se recomienda la evaluación otológica al menos en forma anual.

Nefropatía crónica
La dosis en niños con nefropatía crónica es individual y debe ajustarse según la respuesta individual a la terapia (consulte la sección 4.2). La alteración del crecimiento debe quedar claramente establecida antes del tratamiento con somatropina, mediante un seguimiento del crecimiento bajo el tratamiento óptimo para la nefropatía durante un año. Durante la terapia con

somatropina debe mantenerse el manejo conservador de la uremia con la especialidad medicinal habitual y, si es necesario, manteniendo la diálisis.
Los pacientes con nefropatía crónica normalmente experimentan una disminución en la función renal como parte de la evolución natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida preventiva durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear la función renal para detectar una disminución o un aumento excesivos en la tasa de filtración glomerular (que podría implicar hiperfiltración).

Escoliosis
Se sabe que la escoliosis es más frecuente en algunos de los grupos de pacientes tratados con somatropina, por ejemplo, síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi y síndrome de Noonan. Además, el rápido crecimiento de cualquier niño puede causar progresión de la escoliosis. No se ha demostrado que somatropina aumente la incidencia o la gravedad de la escoliosis. Los signos de escoliosis se deben monitorear durante el tratamiento.

Glucosa en sangre e insulina
En el síndrome de Turner y en los niños PEG, se recomienda medir la insulina en ayunas y la glucosa en sangre antes del inicio del tratamiento y anualmente en lo sucesivo. En pacientes con un mayor riesgo de diabetes mellitus (p. ej., antecedentes familiares de diabetes, obesidad, resistencia a la insulina grave, acantosis nigricans), se debe realizar una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT). Si ocurre diabetes evidente, no se debe administrar somatropina.
Se ha observado que somatropina influye en el metabolismo de los carbohidratos, por lo tanto, se debe observar a los pacientes para detectar evidencia de intolerancia a la glucosa.

IGF-1
En el síndrome de Turner y en los niños PEG, se recomienda medir el nivel de IGF-1 antes del inicio del tratamiento y dos veces al año en lo sucesivo. Si en las mediciones repetidas los niveles de IGF-1 superan +2 DE, en comparación con las referencias para la edad y el estado puberal, la dosis debe reducirse para alcanzar un nivel de IGF-1 dentro del rango normal.
Parte del aumento de la estatura obtenido con el tratamiento de los niños de estatura corta nacidos PEG con somatropina puede perderse si el tratamiento se interrumpe antes de alcanzar la estatura final.

Adultos
Deficiencia de hormona del crecimiento en adultos
La deficiencia de hormonas del crecimiento en adultos es una enfermedad de por vida y debe tratarse en consecuencia; sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y en pacientes con más de cinco años de tratamiento en deficiencia de hormonas del crecimiento adulto sigue siendo limitada.

General

Neoplasias
No hay evidencia de aumento del riesgo de nuevos cánceres primarios en niños o en adultos tratados con somatropina.
En pacientes con remisión completa de tumores o enfermedad maligna, el tratamiento con somatropina no se ha asociado a una mayor tasa de recidiva.
Se ha observado un ligero aumento en la segunda neoplasia en los supervivientes de cáncer infantil tratados con hormona del crecimiento, siendo los más frecuentes los tumores

intracraneales. El factor de riesgo dominante de las segundas neoplasias parece ser exposición previa a radiación.
Los pacientes que hayan logrado remisión completa de la enfermedad maligna deben ser objeto de seguimiento estrecho para detectar recidiva después del inicio del tratamiento con somatropina.

Leucemia
Se ha informado leucemia en una pequeña cantidad de pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento, algunos de los cuales han sido tratados con somatropina. Sin embargo, no hay evidencia de que la incidencia de leucemia se incremente en los receptores de somatropina sin factores de predisposición.

Hipertensión intracraneal benigna
En caso de dolor de cabeza grave o recurrente, problemas de visión, náuseas y/o vómitos, se recomienda un fondo del ojo para el papiledema. Si se confirma el papiledema, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si corresponde, se debe interrumpir el tratamiento con somatropina.
Actualmente no hay evidencia suficiente para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. Si se reinicia el tratamiento con somatropina, es necesario monitorear cuidadosamente los síntomas de hipertensión intracraneal.
Los pacientes con deficiencia hormonal de crecimiento secundaria a una lesión intracraneal deben examinarse con frecuencia para detectar progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

Función tiroidea
La somatropina aumenta la conversión extratiroide de T4 a T3 y puede, como tal, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Por lo tanto, el monitoreo de la función tiroidea debe realizarse en todos los pacientes. En pacientes con hipopituitarismo, la terapia de reemplazo estándar debe ser monitoreada atentamente cuando se administra el tratamiento con somatropina.
En pacientes con enfermedad hipofisaria en evolución, puede desarrollarse hipotiroidismo.
Los pacientes con síndrome de Turner tienen un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario asociado a anticuerpos antitiroideos. Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta a los pacientes con terapia de somatropina, se debe realizar un análisis de la función tiroidea de forma regular y debe recibir terapia de reemplazo con hormona tiroidea cuando se indica.

Sensibilidad a la insulina
Dado que el somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, se debe monitorear a los pacientes para detectar evidencia de intolerancia a la glucosa (consulte la sección 4.5). Para los pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede requerir ajustes después de que se establezca la terapia con el producto que contiene somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben ser monitoreados estrechamente durante el tratamiento con somatropina.

Anticuerpos
Al igual que con todos los productos que contienen somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar anticuerpos contra somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no hay efecto sobre la tasa de crecimiento. Las pruebas de anticuerpos contra somatropina se deben realizar en cualquier paciente que no responda a la terapia.
Insuficiencia de la glándula suprarrenal aguda
La introducción del tratamiento con somatropina puede provocar la inhibición de 11βHSD-1 y una reducción de las concentraciones séricas de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, es

posible que se desenmascare un hipoadrenalismo central (secundario) no diagnosticado previamente y que sea necesario el reemplazo de glucocorticoides. Además, los pacientes tratados con tratamiento reemplazo con glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o de estrés, después del inicio del tratamiento con somatropina

Uso con terapia con estrógeno oral

Si una mujer que toma somatropina comienza la terapia con estrógeno oral, es posible que deba aumentarse la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal para la edad. Por el contrario, si una mujer bajo somatropina interrumpe la terapia con estrógeno oral, puede ser necesario reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o efectos secundarios

Epífisis femoral capital deslizada

En pacientes con trastornos endocrinos, incluida la deficiencia de hormonas de crecimiento, las epífisis de la cadera deslizadas pueden aparecer con mayor frecuencia que en la población general. Un médico debe evaluar a un paciente tratado con somatropina que desarrolle una cojera o dolor de rodilla.

Experiencia en ensayos clínicos

Dos ensayos clínicos controlados con placebo de pacientes en unidades de cuidados intensivos han demostrado un aumento de la mortalidad entre los pacientes que sufren de enfermedad crítica aguda debido a complicaciones después de la cirugía a corazón abierto o abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, que fueron tratados con somatropina en dosis altas (5,3-8 mg/día). No se ha establecido la seguridad de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes que reciben dosis de reemplazo por indicaciones aprobadas que desarrollan estas enfermedades en forma simultánea. Por lo tanto, el posible beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina en pacientes con enfermedades críticas agudas debe pesarse contra el riesgo potencial.

En un ensayo clínico abierto, aleatorizado (intervalo de dosis de 0,045-0,090 mg/kg/día), los pacientes con síndrome de Turner indicaron tendencia a un riesgo dependiente de la dosis de otitis externa y otitis media. El aumento en las infecciones de oído no generó más intervenciones en el oído/inserciones de tubos en comparación con el grupo de dosis más bajo en el ensayo.

Efectos indeseables:

Los pacientes que presentan deficiencia de hormona del crecimiento se caracterizan por un déficit de volumen extracelular. Este déficit se ve corregido cuando da inicio el tratamiento con somatropina. Es posible que se presente una retención de líquidos con edema periférico, sobre todo en los adultos.

La Artralgia moderada, también puede causar dolor muscular y parestesia, pero por lo general es auto-limitante. Los síntomas suelen ser transitorios y dependientes de la dosis y pueden llegar a requerir una reducción transitoria de la dosis.

Las reacciones adversas en niños son poco comunes o raras.

La siguiente tabla presenta la experiencia obtenida a partir de los estudios clínicos:

Clase sistema-órgano	**Muy comunes** **> 1/10**	**Comunes** **> 1/100;** **< 1/10**	**Poco comunes** **> 1/1000;** **< 1/100**	**Raros** **> 1/10000;** **< 1/1000**
Trastorno del metabolismo y de la nutrición			Diabetes mellitus tipo 2 en adultos (consulte por favor la Experiencia Post-comercialización)	
Trastorno del sistema nervioso		Cefalea y parestesia en adultos	Síndrome del túnel carpiano en adultos. Cefalea en niños.	
Trastorno de la piel y de los tejidos subcutáneos			Prurito en adultos.	Erupción sin mayor especificación en niños.
Trastorno musculoesquelético, de los tejidos conjuntivos y de los huesos		Artralgia, rigidez de las articulaciones y mialgia en adultos.	Rigidez muscular en adultos.	Artralgia y mialgia en niños.
Trastornos generales y padecimientos en el sitio de administración	Edema periférico en adultos (consulte por favor el texto que aparece antes de esta tabla)		Dolor en el sitio de inyección en adultos y en niños. Reacción sin mayor especificación en el sitio de inyección en niños.	Edema periférico en niños.

Se ha reportado un aumento del crecimiento de las manos y los pies durante la terapia con hormona del crecimiento en niños con síndrome de Turner.

En un estudio clínico aleatorizado de diseño abierto se observó una tendencia hacia una mayor incidencia de otitis media y otitis externa en pacientes con síndrome de Turner tratados con dosis elevadas de NORDITROPIN®. Sin embargo, el incremento de las infecciones del oído no trajo consigo un mayor número de operaciones del oído/inserciones de tubo en comparación con el grupo que recibió la dosis más baja en el estudio

Experiencia post-comercialización:
Se han reportado reacciones de hipersensibilidad generalizada (por ejemplo, reacciones anafilácticas) en casos raros (menos de 1 en 1000). Además de las reacciones adversas a los medicamentos antes mencionados, se presentan a continuación los casos que se han notificado espontáneamente y son por un juicio global considerado posiblemente relacionadas con el tratamiento NORDITROPIN®.

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad.

En raras ocasiones se ha observado la formación de anticuerpos dirigidos contra la somatropina durante la terapia con NORDITROPIN®. Los títulos y las capacidades de unión de estos anticuerpos han sido sumamente bajos y los mismos no han interferido con la respuesta de crecimiento a la administración de NORDITROPIN®.

Desordenes endócrinas

Hipotiroidismo. Disminución de los niveles séricos de tiroxina (T4)

Se han reportado casos muy raros de disminución de los niveles de tiroxina en suero durante el tratamiento con NORDITROPIN®. Puede que se observe un incremento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre durante el tratamiento con NORDITROPIN®.

Desordenes metabólicos: Hiperglicemia.

Trastornos del sistema nervioso: Hipertensión intracraneal benigna.

Trastornos del oído: La otitis media.

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Deslizamiento de la epífisis femoral capital.

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes,

Investigaciones

Incremento en el nivel de fosfato alcalino en la sangre.

Posología:

La somatropina sólo deberá ser prescrita por médicos con conocimiento especial de la indicación terapéutica de uso.

La dosis es individual y siempre deberá ser ajustada de acuerdo con la respuesta clínica y bioquímica individual a la terapia.

Generalmente, se recomienda la administración subcutánea durante las noches.

El sitio de inyección debe cambiarse para prevenir lipoatrofia

Niños:

Deficiencia de hormona del crecimiento:

0.025 – 0.035 mg /kg/día ó 0.7–1.0 mg/m²/día.

Equivalentes a: 0.07–0.1 UI/kg/día (2-3 UI/m²/día).
Cuando persiste la deficiencia de hormona de crecimiento (GHD) después de completar el tratamiento, se debe continuar el tratamiento con la hormona de crecimiento para alcanzar el desarrollo pleno somático adulto, como la masa corporal magra y la acumulación de mineral óseo. (para la guía de dosificación, consulte Terapia de reemplazo en adultos).

Síndrome de Turner:
Hasta 0.067 mg/kg/día ó 2.0 mg/m²/día

Equivalentes a: 0.2 UI/kg/día (6 UI/m²/día)

Nefropatía Crónica:

0.050 mg/kg/día ó 1.4 mg/m²/día

Equivalentes a: [0.14 UI]/kg/día (4.3 UI/m²/día)

Niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG):
0.033–0.067 mg/kg/día ó 1–2 mg/m²/día

Equivalentes a: 0.1–0.2 UI/kg/día (3–6 UI/m²/día)

Síndrome de Noonan:

La dosis de 0,066 mg/kg/día es la dosis recomendada; sin embargo, en algunos casos, la dosis de 0,033 mg/kg/día puede ser suficiente.

El tratamiento debe interrumpirse en el momento del cierre de epífisis

Adultos:

Terapia de reemplazo en adultos:

La dosis debe ser ajustada de acuerdo con la necesidad del paciente individual.

En pacientes con inicio en la infancia de GHD, la dosis recomendada para reiniciar es 0.2 a 0.5 mg / día con ajustes de dosis posteriores en función de la determinación de la concentración de IGF-I-

En pacientes adultos con inicio de GHD se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis baja de 0.1–0.3 mg/día (0.3– 0.9 UI/día). Se recomienda incrementar la dosis en forma gradual a intervalos mensuales con base en la respuesta clínica y en los eventos adversos experimentados por el paciente. Es posible utilizar el factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-I) en suero como guía para el ajuste de la dosis. Las mujeres pueden requerir dosis más altas que los hombres, con pacientes hombres se muestra un incremento en la sensibilidad del IGF-I con el tiempo.

Los requisitos de somatropina disminuyen con la edad. La dosis de mantenimiento varía en forma considerable entre persona y persona pero rara vez excede 1.0 mg/día (3 UI/día).

Modo de administración:

La somatropina debe ser prescrita exclusivamente por médicos que cuenten con un conocimiento especial de su indicación de uso terapéutica.

La dosificación es individual y siempre debe ser ajustada en concordancia con la respuesta individual a la terapia.

Por lo general, se recomienda una administración subcutánea una vez al día. El sitio de inyección debe ser cambiado a fin de evitar que se presente lipoatrofia.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Puede que el tratamiento concomitante con glucocorticoides inhiba la promoción del crecimiento con la somatropina contenida en este producto. Los pacientes con deficiencia de ACTH deben tener su terapia de reemplazo con glucocorticoides cuidadosamente ajustado para evitar cualquier efecto inhibidor sobre la somatropina.

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (por ejemplo, sexo esteroides, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) pueden ser especialmente lo que resulta en aumento de los niveles plasmáticos más bajos de estos compuestos. La importancia clínica de esto es desconocida.

En los pacientes tratados con insulina ajuste de la dosis de insulina puede ser necesaria después de iniciar el tratamiento con somatropina.

Uso en embarazo y lactancia:

A la fecha no existe evidencia suficiente de que la administración de una terapia con somatropina durante el embarazo sea segura. La posibilidad de que la somatropina sea secretada en la leche materna no puede ser descartada. NORDITROPIN® sólo debe ser administrado a mujeres embarazadas en aquellos casos en que sea claramente necesario. En tal caso, el uso de NORDITROPIN® puede ser descontinuado a partir del segundo trimestre, puesto que la hormona del crecimiento placentaria se vuelve suficiente.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

NORDITROPIN® no tiene influencia alguna sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Sobredosis:

La sobredosificación aguda puede traer consigo una disminución inicial de los niveles de glucosa en sangre, seguida de la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre. Dichos niveles bajos de glucosa han sido detectados mediante métodos bioquímicos pero no han producido signos clínicos de hipoglucemia. La sobredosificación a largo plazo podría traer consigo signos y síntomas consistentes con los efectos conocidos del exceso de hormona de crecimiento humana.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: H01AC01.

Grupo farmacoterapéutico: H- preparados hormonales sistemicos, H01 - hormonas hipofisarias e hipotalámicas y sus análogos, H01A - Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos, H01AC - spmatropinas y agonistas de la somatropinas.

NORDITROPIN® contiene somatropina, la cual es hormona del crecimiento humana producida mediante tecnología de ADN recombinante. La somatropina es un péptido anabólico de 191 aminoácidos estabilizado por dos puentes disulfuro y cuyo peso molecular aproximado es de 22,000 Daltones.

Los efectos principales de NORDITROPIN® son la estimulación del crecimiento esquelético y somático y una influencia pronunciada sobre los procesos metabólicos del cuerpo.

Cuando la deficiencia de hormona del crecimiento es tratada, tiene lugar una normalización de la composición corporal que trae consigo un incremento de la masa corporal magra y una disminución de la masa grasa.

La somatropina ejerce la mayoría de sus acciones a través del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), el cual es producido en tejidos de diferentes partes del cuerpo, pero predominantemente en el hígado.

Más de 90% del IGF-I se encuentra unido a proteínas de unión (IGFBPs), de las cuales la proteína IGFBP-3 es la más importante.

La hormona presenta un efecto lipolítico y ahorrador de proteínas, el cual adquiere una importancia particular durante situaciones de estrés.

La somatropina también incrementa el recambio óseo, lo cual es evidenciado por una elevación de los niveles plasmáticos de los marcadores bioquímicos óseos. En los adultos, la masa ósea disminuye ligeramente durante los meses iniciales del tratamiento debido a un aumento de la resorción ósea; sin embargo, la masa ósea se incrementa con el tratamiento prolongado.

Eficacia clínica y seguridad

En los ensayos clínicos en niños de baja estatura nacidos PEG, las dosis de 0,033 y 0,067 mg/kg/día se han utilizado para el tratamiento hasta la estatura final. En los 56 pacientes que fueron tratados de forma continua y que alcanzaron (casi) la estatura final, la media del cambio desde la altura al inicio del tratamiento fue de +1,90 SDS (0,033 mg/kg/día) y de +2,19 SDS (0,067 mg/kg/día). Los datos bibliográficos de los niños PEG no tratados sin repuesta espontánea temprana sugieren un crecimiento tardío de 0,5 SDS. Los datos de seguridad a largo plazo siguen siendo limitados.

Se observó un efecto promotor del crecimiento después de 104 semanas (criterio de valoración primario) y 208 semanas de tratamiento con la administración de dosis una vez al día de NORDITROPIN®. 0,033 mg/kg/día y 0,066 mg/kg/día en 51 niños de entre 3 y <11 años de edad. con baja estatura por el síndrome de Noonan.

Se observó un aumento estadísticamente significativo con respecto al inicio en la SDS de estatura media a las 104 semanas (criterio de valoración principal) con 0,033 mg/kg/día (0,84 SDS) y 0,066 mg/kg/día (1,47 SDS). Se observó una diferencia media de 0,63 SDS [IC del 95 %: 0,38; 0,88] entre los grupos a las 104 semanas; la diferencia fue mayor después de 208 semanas, con una diferencia media de 0,99 SDS [IC del 95 %: 0,62; 1,36].

La media de la velocidad de estatura y la de la velocidad de la SDS de la estatura aumentaron marcadamente desde el inicio durante el primer año de tratamiento, con un aumento mayor con 0,066 mg/kg/día que con 0,033 mg/kg/día. La media de la velocidad de la SDS de la estatura se mantuvo por encima de 0 en ambos grupos tras un tratamiento de dos años y también después de cuatro años de tratamiento en el grupo de 0,066 mg/kg/día. La SDS de velocidad de estatura fue mayor con 0,066 mg/kg/día que con 0,033 mg/kg/día durante todo el período del ensayo.

Los datos finales de la estatura se recopilaron en 24 pacientes pediátricos (18 se incluyeron en un estudio de dos años prospectivo, abierto, aleatorizado, de grupos paralelos y seis que habían seguido el protocolo sin aleatorización). Después del estudio prospectivo inicial de dos años, NORDITROPIN®. Continuo hasta la estatura final. Al final del tratamiento, la mayoría de los sujetos (16/24) lograron una estatura final dentro del rango de referencia nacional normal (SDS >2).

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, bio-transformación, eliminación):

La infusión intravenosa de NORDITROPIN® (33 ng/kg/minuto durante 3 horas) a nueve pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento produjo los siguientes resultados: una semivida sérica de 21.1 ± 1.7 minutos, una tasa de depuración metabólica de 2.33 ± 0.58 mL/kg/minuto y un espacio de distribución de 67.6 ± 14.6 mL/kg.

La inyección s.c. de NORDITROPIN® (NORDITROPIN® SimpleXx es el cartucho que contiene la solución inyectable en NORDITROPIN® NordiLet®) 2.5 mg/m2 en 31 sujetos sanos (con somatropina endógena suprimida mediante infusión continua de somatostatina), dio los siguientes resultados: Concentración máxima de hormona del crecimiento humano (42-46 ng/ml) después de aproximadamente 4 horas. Posteriormente, la hormona del crecimiento humano disminuyó con una semivida de aproximadamente 2,6 horas.

Además, se demostró que las diferentes concentraciones de NORDITROPIN® SimpleXx fueron bioequivalentes entre sí y con NORDITROPIN® para reconstitución después de la inyección subcutánea a sujetos sanos.

Datos preclínicos de seguridad

La toxicidad del Poloxámero 188 ha sido examinada en ratones, ratas, conejos y perros sin que se hayan realizado hallazgos toxicológicamente relevantes.

El poloxámero 188 fue absorbido rápidamente del sitio de inyección, sin que se presentase una retención significativa de la dosis en dicho sitio. El poloxámero 188 fue excretado preponderantemente a través de la orina.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

El producto NORDITROPIN® Nordilet® es un dispositivo precargado tipo bolígrafo diseñado para ser utilizado junto con agujas NovoFine. La dosis es administrada mediante clics. NordiLet® administra 1 a 29 clics (en incrementos de 1 clic) por inyección. La dosis por clic es la siguiente para cada potencia: 0.0667 mg (5 mg/1.5 mL), 0.1333 mg (10 mg/1.5 mL) y 0.2000 mg (15 mg/1.5 mL). El folleto que acompaña a cada potencia contiene una tabla de conversión que proporciona un rango de dosis en miligramos por número de clics.

A fin de asegurar que la dosis sea la apropiada y de evitar la inyección de aire, verifique el flujo (es decir, 'cebe' el dispositivo tipo pluma) antes de realizar la primera inyección de un nuevo dispositivo tipo pluma NORDITROPIN® NordiLet®. Vuelva a verificar el flujo si el dispositivo tipo pluma ha sido dejado caer o golpeado contra una superficie dura, o bien, si usted no está seguro(a) de que el mismo funciona adecuadamente. La dosis a inyectar es establecida en clics haciendo girar la tapa del dispositivo. La dosis a inyectar es comprobada sumando el número que aparece en la escala de la tapa del dispositivo y el número que aparece en la escala del botón de "oprimir" (*push*). La dosis es inyectada presionando el botón de "oprimir" (*push*).
Se deberá recordar a los pacientes que se laven muy bien las manos con agua y con jabón y/o con desinfectante antes de entrar en contacto con NORDITROPIN®, jamás debe ser agitado vigorosamente,

Las instrucciones para utilizar NORDITROPIN® NordiLet® y NORDITROPIN® NordiFlex® vienen dentro de los empaques respectivos. Se deberá aconsejar a los pacientes que lean dichas instrucciones con sumo cuidado.

No utilice NORDITROPIN® NordiLet® y NORDITROPIN® NordiFlex® si la apariencia de la solución de hormona del crecimiento para inyección no es totalmente transparente e incolora.

No utilice NORDITROPIN® NordiLet® y NORDITROPIN® NordiFlex®si no se observa una gota de solución de hormona del crecimiento.

Las personas que atienden a los pacientes deben tener mucho cuidado cuando manejen agujas usadas para reducir el riesgo de pinchazos con la aguja e infecciones cruzadas.
Nunca comparta su pluma o sus agujas con nadie. Podría provocar una infección cruzada.

Mantenga siempre su pluma y agujas fuera de la vista y del alcance de los niños.

Fecha de aprobación del texto: 2022-08-09.