

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml solución inyectable en cartucho
Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml solución inyectable en cartucho
Norditropin SimpleXx 15 mg/1,5 ml solución inyectable en cartucho

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml
1 ml de solución contiene 3,3 mg de somatropina

Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml
1 ml de solución contiene 6,7 mg de somatropina

Norditropin SimpleXx 15 mg/1,5 ml
1 ml de solución contiene 10 mg de somatropina

somatropina (origen ADN recombinante producido en E.coli)

1 mg de somatropina corresponde a 3 UI (Unidades Internacionales) de somatropina

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en cartucho

Solución transparente e incolora

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Niños:

Fallo en el crecimiento debido a deficiencia de hormona de crecimiento

Fallo de crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner)

Retraso de crecimiento en niños prepuberales debido a enfermedad renal crónica

Alteración del crecimiento (talla actual en puntuaciones de desviación estándar (SDS) < -2,5 y talla parental ajustada en SDS < -1) en niños con talla baja nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) con un peso y/o longitud al nacimiento por debajo de -2 DS, que no realizaron el estirón recuperador (SDS de velocidad de crecimiento (VC) < 0 durante el último año) a los 4 años de edad o posteriormente.

Fallo en el crecimiento debido al Síndrome de Noonan.

Adultos:

Deficiencia de hormona de crecimiento de inicio en la infancia:

A los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se les debe reevaluar la capacidad secretora de hormona de crecimiento tras la finalización del crecimiento. No será necesario realizar esta evaluación en aquellos pacientes que tengan más de tres deficiencias de hormonas hipofisarias con una deficiencia de hormona de crecimiento grave debida a una causa genética definida, a una anomalía hipotalámica hipofisaria estructural, a un tumor del sistema nervioso central o a altas dosis de radiación craneal, o en pacientes con una deficiencia de hormona de crecimiento secundario a una enfermedad o lesión hipotalámica/hipofisaria siempre que los niveles plasmáticos del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) sean < -2 SDS tras la interrupción del tratamiento con hormona de crecimiento durante al menos cuatro semanas.

El resto de pacientes necesitarán la medición del IGF-1 y un test de estimulación de hormona de crecimiento.

Deficiencia de hormona de crecimiento de inicio en la edad adulta:

Deficiencia de hormona de crecimiento pronunciada por enfermedad hipotalámica-hipofisaria conocida, por radiación craneal y por traumatismos cerebrales (la deficiencia de hormona de crecimiento debe estar asociada a una deficiencia de otro eje, excepto de prolactina). La deficiencia de hormona de crecimiento debe confirmarse con un test de estimulación tras la instauración de la terapia de sustitución adecuada de cualquier otro eje deficitario.

En adultos, la prueba de tolerancia a la insulina es la prueba de estimulación de elección. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina está contraindicada, se deben utilizar pruebas de estimulación alternativas. Se recomienda una prueba hormonal combinada liberadora de arginina-hormona de crecimiento. También se puede tomar en consideración una prueba de arginina o de glucagón; sin embargo, estas pruebas tienen un valor diagnóstico menos establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

4.2. Posología y forma de administración

Norditropin solamente puede ser prescrito por médicos con conocimientos especiales de las indicaciones terapéuticas de uso.

Posología

La dosis es individual y debe ajustarse siempre de acuerdo con la respuesta clínica y bioquímica individual al tratamiento.

Dosis generalmente recomendadas:

Población pediátrica

Deficiencia de hormona de crecimiento

0,025-0,035 mg/kg/día o 0,7-1,0 mg/m²/día

Si la deficiencia de hormona de crecimiento persiste tras la finalización del crecimiento, el tratamiento con hormona de crecimiento se debe continuar hasta que se haya alcanzado el desarrollo somático adulto completo incluyendo la masa magra y la masa ósea (para directrices sobre la dosificación ver sección Terapia de sustitución en adultos).

Síndrome de Turner

0,045-0,067 mg/kg/día o 1,3-2,0 mg/m²/día

Enfermedad Renal Crónica

0,050 mg/kg/día o 1,4 mg/m²/día (ver sección 4.4)

Niños pequeños para la edad gestacional

0,035 mg/kg/día o 1,0 mg/m²/día

Normalmente se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg/día hasta alcanzar la talla final (ver sección 5.1). El tratamiento se debe discontinuar después del primer año de tratamiento, si la velocidad de crecimiento es inferior a +1 SDS.

El tratamiento se debe discontinuar si la velocidad de crecimiento es <2 cm/año y, si se requiere confirmación, la edad ósea es >14 años (niñas) o >16 años (niños), correspondiendo al cierre de las placas de crecimiento epifisario.

Síndrome de Noonan:

La dosis recomendada es 0,066 mg/kg/día, sin embargo, en algunos casos 0,033 mg/kg/día puede ser suficiente (ver sección 5.1).

El tratamiento se debe discontinuar en el momento del cierre epifisario (ver sección 4.4).

Población adulta:

Terapia de sustitución en adultos

La dosis debe ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente.

En pacientes con una deficiencia de hormona de crecimiento de inicio en la infancia, se recomienda reiniciar el tratamiento con una dosis de 0,2 - 0,5 mg/día y posteriormente ajustar la dosis en función de los niveles de IGF-1.

En pacientes con una deficiencia de hormona de crecimiento de inicio en la edad adulta, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja de 0,1 -0,3 mg/día. Se recomienda aumentar la dosis gradualmente en intervalos mensuales, basándose en la respuesta clínica y las reacciones adversas experimentadas por el paciente. Se puede utilizar como guía para ajustar la dosis, el IGF-1 en suero. Las mujeres pueden precisar dosis más altas que los hombres, mostrando los hombres un incremento de la sensibilidad al IGF-1 con el tiempo. Esto significa que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente las que reciben terapia con estrógenos por vía oral, reciban un tratamiento insuficiente mientras que los hombres reciban un tratamiento excesivo. La dosis requerida disminuye con la edad. La dosis de mantenimiento varía considerablemente de una persona a otra, pero raramente excede de 1,0 mg/día.

Forma de administración

Generalmente, se recomienda la administración diaria subcutánea por la noche. Debe variarse el lugar de la inyección para evitar la lipoatrofia.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

No se debe utilizar Somatropina cuando hay evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y se debe haber completado la terapia antitumoral antes de instaurar el tratamiento con hormona de crecimiento. El tratamiento debe interrumpirse si hay evidencia de crecimiento tumoral.

No debe utilizarse somatropina para estimular el crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerrada.

No se deben tratar con somatropina los pacientes con enfermedad aguda en situación crítica que sufren complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, fallo respiratorio agudo o condiciones similares (ver sección 4.4).

En niños con enfermedad renal crónica en tratamiento con Norditropin SimpleXx se debe interrumpir el tratamiento al hacer el trasplante renal.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, 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. El tratamiento con somatropina debe ser siempre instaurado por un médico especialista en insuficiencia de hormona de crecimiento y su tratamiento. Esto también es de aplicación para el tratamiento del Síndrome de Turner, enfermedad renal crónica, en niños con talla baja nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) y el Síndrome de Noonan. Los datos sobre la talla adulta final después del tratamiento con Norditropin son limitados en niños con síndrome de Noonan y no están disponibles en niños con enfermedad renal crónica.

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

La estimulación del crecimiento longitudinal en niños sólo se puede esperar que ocurra antes del cierre epifisario.

Niños

Tratamiento de deficiencia de hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Prader-Willi

Se han notificado casos de muerte súbita al iniciarse el tratamiento con somatropina en pacientes con Síndrome de Prader-Willi que presentaban uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad mórbida, antecedentes de obstrucción de las vías respiratorias altas o apnea del sueño o infección respiratoria no identificada.

Pequeños para la edad gestacional (PEG)

Antes de comenzar el tratamiento en niños con talla baja nacidos PEG se deben descartar otras causas médicas o tratamientos que puedan explicar la alteración del crecimiento.

La experiencia en niños con talla baja nacidos PEG, que comienzan el tratamiento cerca del inicio de la pubertad, es limitada. Por lo tanto, no se recomienda empezar el tratamiento cerca del inicio de la pubertad. La experiencia en pacientes con el síndrome de Silver-Russell es limitada.

Síndrome de Turner

Se recomienda monitorizar el crecimiento de las manos y los pies a las pacientes con Síndrome de Turner tratadas con somatropina y si se observa que el crecimiento aumenta, se debe considerar la disminución de la dosis hacia la parte inferior del rango de dosis.

Las niñas con Síndrome de Turner normalmente tienen un riesgo incrementado de sufrir otitis media, por lo que se recomienda realizarles al menos un examen anual del oído.

Enfermedad renal crónica

La dosis en niños con enfermedad renal crónica es individual y debe ajustarse de acuerdo con la respuesta individual al tratamiento (ver sección 4.2). La alteración del crecimiento debe establecerse claramente antes del tratamiento con somatropina mediante el seguimiento del crecimiento con un tratamiento óptimo de la

enfermedad renal durante un año. Durante el tratamiento con somatropina debe mantenerse el control de la uremia con el medicamento habitual y, si es preciso, con diálisis.

Los pacientes con enfermedad renal crónica normalmente experimentan una disminución en la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución durante el tratamiento con somatropina debe controlarse la función renal para ver si hay una disminución excesiva o un aumento en la filtración glomerular (que se podría atribuir a hiperfiltración).

Escoliosis

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

Glucosa en sangre e insulina

En niños con talla baja nacidos PEG o con Síndrome de Turner se recomienda, antes de comenzar el tratamiento, medir la insulina y la glucosa en sangre en ayunas y posteriormente hacerlo cada año. En pacientes con riesgo aumentado de sufrir diabetes mellitus (por ej. historia familiar de diabetes, obesidad, resistencia grave a la insulina, acantosis nigricans) se debe realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). Si la diabetes es manifiesta, no se debe administrar somatropina.

Como se ha visto que la somatropina influye en el metabolismo de los carbohidratos, debe observarse a los pacientes por si hubiera evidencia de intolerancia a la glucosa.

IGF-1

En niños con talla baja nacidos PEG o con Síndrome de Turner se recomienda medir los niveles de IGF-1 antes de comenzar el tratamiento y posteriormente hacerlo dos veces al año. Si en mediciones repetidas, los niveles de IGF-1 exceden en + 2 DS comparado con las referencias para la edad y el estadio puberal, se debe reducir la dosis hasta alcanzar un nivel de IGF-1 dentro del rango normal.

La ganancia de talla obtenida al tratar niños con talla baja nacidos PEG con hormona de crecimiento se puede perder si se suspende el tratamiento antes de alcanzar la talla final.

Adultos

Deficiencia de hormona de crecimiento en adultos

La deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es una enfermedad para toda la vida y debe tratarse en consecuencia, sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y en pacientes adultos con deficiencia de hormona de crecimiento con más de cinco años de tratamiento es todavía limitada.

Adultos y niños

Pancreatitis

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

General

Neoplasias

No hay evidencia de un mayor riesgo de nuevos cánceres primarios en niños o en adultos tratados con somatropina.

En pacientes que han remitido por completo de procesos tumorales o malignos, el tratamiento con somatropina no se ha asociado con un aumento de las recaídas.

Se ha observado un ligero aumento general de segundas neoplasias en supervivientes de cáncer infantil tratados con hormona de crecimiento, siendo los más frecuentes los tumores intracraneales. El factor de riesgo predominante para las segundas neoplasias parece ser la exposición previa a la radiación.

Los pacientes que han remitido por completo de procesos malignos, deben ser controlados estrictamente tras iniciar el tratamiento con somatropina por si se producen recaídas.

Leucemia

Se han notificado casos de leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, algunos de los cuáles han sido tratados con somatropina. Sin embargo, no existe evidencia de que la incidencia de leucemia se incremente en personas sin factores predisponentes tratadas con somatropina.

Hipertensión intracraneal benigna

En caso de cefalea intensa o repetida, problemas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar un examen del fondo de ojo para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila, deberá considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con somatropina.

Actualmente, no existe un criterio establecido sobre la actitud clínica que debe adoptarse en los pacientes cuya hipertensión intracraneal ha remitido. Si se reinstaura el tratamiento con somatropina, es necesario vigilar la aparición de síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a una lesión intracraneal deben ser examinados frecuentemente para comprobar si se produce una progresión o recurrencia del proceso subyacente.

Función tiroidea

La somatropina incrementa la conversión extratiroidea de T4 en T3 y puede, por ello, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Por tanto, se debe monitorizar la función tiroidea en todos los pacientes. En pacientes con hipopituitarismo se debe vigilar cuidadosamente la terapia de sustitución estándar cuando se administra un tratamiento con somatropina.

Los pacientes con enfermedad pituitaria en curso pueden desarrollar hipotiroidismo.

Las pacientes con Síndrome de Turner tienen mayor riesgo de desarrollar un hipotiroidismo primario, asociado con anticuerpos anti-tiroideos. Puesto que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con somatropina, deben realizarse a los pacientes periódicamente pruebas de función tiroidea y cuando esté indicado, suplementar el tratamiento con hormona tiroidea.

Sensibilidad a la insulina

Debe vigilarse a los pacientes en busca de signos de intolerancia a la glucosa, debido a que la somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina (ver sección 4.5). En los pacientes con diabetes mellitus, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina una vez que inician un tratamiento que incluya somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento con somatropina.

Anticuerpos

Como ocurre con todos los medicamentos que contienen somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar anticuerpos frente a somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no tiene ningún efecto sobre la velocidad de crecimiento. Si algún paciente no responde al tratamiento, se debe comprobar si ha desarrollado anticuerpos frente a somatropina.

Insuficiencia adrenal aguda

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

Uso con terapia de estrógenos vía oral

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

Desplazamiento epifisario de la cabeza femoral

En pacientes con trastornos endocrinos, incluida la deficiencia de la hormona del crecimiento, las epífisis deslizadas de la cadera pueden ocurrir con mayor frecuencia que en la población general. Un paciente tratado con somatropina que presenta cojera o se queja de dolor de cadera o rodilla debe ser evaluado por un médico.

Experiencia en los ensayos clínicos

Dos ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes de unidades de cuidados intensivos han demostrado un aumento de la mortalidad entre los pacientes en situación crítica debido a complicaciones después de cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple o fallo respiratorio agudo, que fueron tratados con somatropina a dosis altas (5,3 – 8 mg/día). No se ha establecido todavía la seguridad de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes que reciben dosis de sustitución para las indicaciones aprobadas quienes normalmente desarrollan estas enfermedades. Por lo tanto, se debe valorar el beneficio potencial de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con enfermedad aguda en situación crítica, frente al posible riesgo.

En un ensayo clínico abierto y aleatorizado (rango de dosis: 0,045-0,090 mg/kg/día) en pacientes con Síndrome de Turner, se observó que el riesgo de sufrir una otitis externa o una otitis media tiende a ser dependiente de la dosis. El aumento de infecciones de oído no produjo un mayor número de operaciones de oído/inserciones de tubo en comparación con el grupo del ensayo al que se le administraron dosis más bajas.

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene somatropina, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Excipientes

Norditropin contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por 1,5 ml, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

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 que se metabolizan por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el

citocromo P450 3A4 (p.ej., esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivos y ciclosporina) puede aumentar de forma especial dando lugar a niveles plasmáticos más bajos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

El efecto de somatropina sobre la altura final también puede estar influido por el tratamiento adicional con otras hormonas, por ejemplo, gonadotropina, esteroides anabolizantes, estrógenos y hormona tiroidea.

Los pacientes tratados con insulina pueden necesitar un ajuste de la dosis de insulina tras el inicio del tratamiento con somatropina (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales relativos a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal son insuficientes. No existen datos clínicos disponibles en embarazadas. Por tanto, los medicamentos que contienen somatropina no están recomendados durante el embarazo ni en mujeres fértiles que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se han realizado estudios clínicos con medicamentos que contienen somatropina en mujeres en periodo de lactancia. No se sabe si la somatropina se excreta en la leche humana. Por tanto se debe tener precaución cuando se administren medicamentos que contienen somatropina a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con Norditropin.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Los pacientes deficientes de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige. En adultos se puede presentar edema periférico con retención de fluidos. El síndrome del túnel carpiano es poco frecuente, pero puede verse en adultos. Los síntomas generalmente son de naturaleza transitoria, dependientes de la dosis y pueden requerir una reducción transitoria de la dosis.

También puede ocurrir artralgia moderada, dolor muscular y parestesia, pero normalmente son auto-limitantes.

Las reacciones adversas en niños son poco frecuentes o raras.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Experiencia en ensayos clínicos:

Clasificación de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$)
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>			En adultos, Diabetes Mellitus Tipo 2	
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		En adultos, dolor de cabeza y parestesia	En adultos, Síndrome del túnel carpiano. En niños, dolor de cabeza	
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>			En adultos, prurito	En niños, erupción cutánea
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>		En adultos, artralgia, rigidez de articulaciones y mialgia	En adultos, rigidez muscular	En niños, artralgia y mialgia
<u>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</u>			En adultos y niños, Ginecomastia.	
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	En adultos, edema periférico (ver texto anterior)		En adultos y niños, dolor en la zona de inyección. En niños, reacciones en la zona de inyección	En niños, edema periférico

Se han notificado casos en los que ha aumentado el crecimiento de manos y pies en niñas con Síndrome de Turner en tratamiento con somatropina.

En un ensayo clínico abierto y aleatorizado se ha observado que la incidencia de otitis media en pacientes con Síndrome de Turner en tratamiento con altas dosis de Norditropin tiende a aumentar. Sin embargo, el aumento de infecciones de oído no produjo un mayor número de operaciones de oído/inserciones de tubo en comparación con el grupo del ensayo al que se le administraron dosis más bajas

Experiencia poscomercialización:

Además de las reacciones adversas descritas más arriba, las siguientes se han notificado de forma espontánea y se consideran posiblemente relacionadas con el tratamiento con Norditropin. La frecuencia de estas reacciones adversas no puede estimarse a partir de los datos disponibles:

- Neoplasias benignas y malignas (incluidos quistes y pólipos): se han notificado casos de leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento (ver sección 4.4)
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad (ver sección 4.3). Formación de anticuerpos frente a somatropina. Los títulos y capacidad de unión de estos anticuerpos generalmente han sido muy bajos y no han interferido con la respuesta a la administración de Norditropin
- Trastornos endocrinos: hipotiroidismo. Disminución de los niveles de tiroxina en suero (ver sección 4.4)
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia (ver sección 4.4)
- Trastornos del sistema nervioso: hipertensión intracraneal benigna (ver sección 4.4)
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. Se puede presentar con más frecuencia la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en pacientes con estatura baja
- Exploraciones complementarias: aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en sangre.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Una sobredosis aguda podría producir inicialmente hipoglucemia seguido por hiperglucemia. Estos niveles de glucosa reducidos se han detectado bioquímicamente, pero sin haber signos clínicos de hipoglucemia. Una sobredosis a largo plazo daría como resultado los signos y síntomas propios de los efectos del exceso de hormona de crecimiento humana conocidos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: somatropina y agonistas de somatropina. ATC: H01AC01.

Mecanismo de acción

Norditropin SimpleXx contiene somatropina, que es hormona de crecimiento humana producida por tecnología del ADN recombinante. Es un péptido anabólico de 191 aminoácidos estabilizado por medio de dos puentes disulfuro con un peso molecular de aproximadamente 22.000 Daltons.

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

Efectos farmacodinámicos

Cuando se trata la deficiencia de hormona de crecimiento, se logra una normalización de la composición corporal lo que da como resultado un aumento del tejido muscular y una disminución del tejido adiposo. La somatropina ejerce la mayor parte de sus acciones a través del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1), que se produce en los tejidos de todo el cuerpo, pero predominantemente por el hígado. Más del 90 % de IGF-1 se liga a las proteínas ligadoras (IGFBPs) de las cuáles la más importante es la IGFBP-3.

El efecto lipolítico y conservador de proteínas de la hormona es de particular importancia durante el estrés.

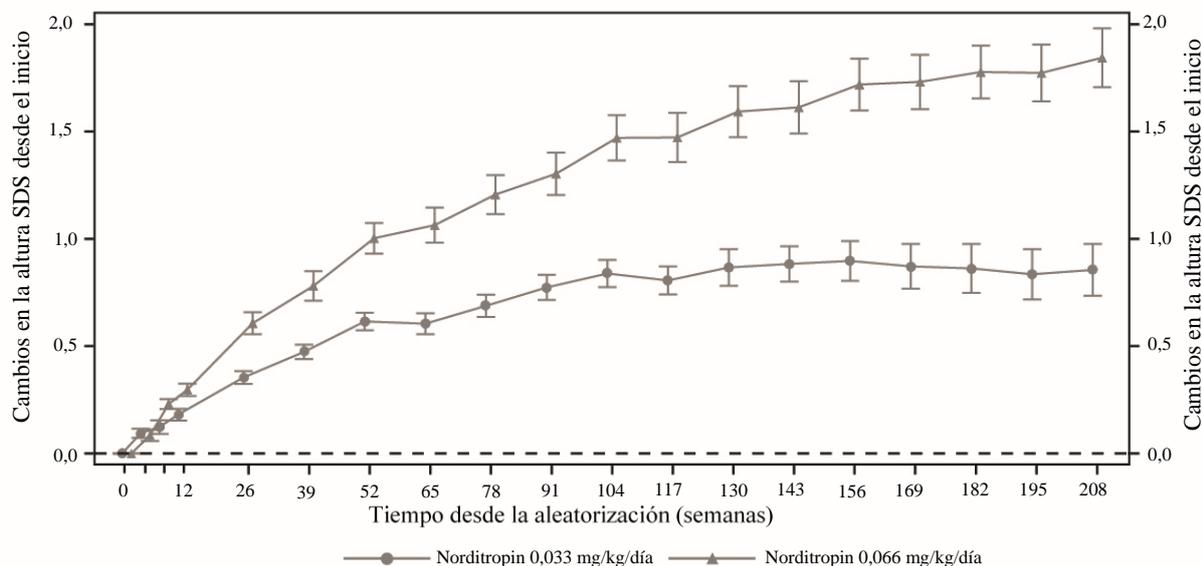
La somatotropina aumenta el recambio óseo con un aumento adicional de los niveles plasmáticos de los marcadores óseos bioquímicos. En adultos, la masa ósea se reduce ligeramente en los primeros meses de tratamiento debido a una resorción ósea más pronunciada, sin embargo, el tratamiento prolongado aumenta la masa ósea.

Eficacia clínica y seguridad

En ensayos clínicos en niños con talla baja nacidos PEG se han utilizado para el tratamiento dosis de 0,033 y 0,067 mg/kg/día hasta talla final. En 56 pacientes que fueron tratados de forma continua y que alcanzaron (casi) la talla final, el cambio medio desde la talla al inicio del tratamiento fue de +1,90 SDS (0,033 mg/kg/día) y +2,19 SDS (0,067 mg/kg/día). Los datos de la literatura procedentes de niños con talla baja nacidos PEG sin tratar, sin estirón recuperador espontáneo anterior, sugieren un crecimiento tardío de 0,5 SDS. Los datos de seguridad a largo plazo son todavía limitados.

Se observó un efecto promotor del crecimiento en 51 niños de edades de 3 a < 11 años de baja estatura debida al Síndrome de Noonan tras 104 semanas (criterio de valoración primario) y 208 semanas de tratamiento con una dosis diaria de Norditropin 0,033 mg/kg/día y 0,066 mg/kg/día.

Se observó un incremento estadísticamente significativo en la altura media SDS desde el inicio a las 104 semanas (criterio de valoración primario) 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 [95 % CI: 0,38; 0,88] entre los grupos a las 104 semanas, la diferencia fue mayor a las 208 semanas con una diferencia media de 0,99 SDS [95 % CI: 0,62; 1,36] (figura 1).

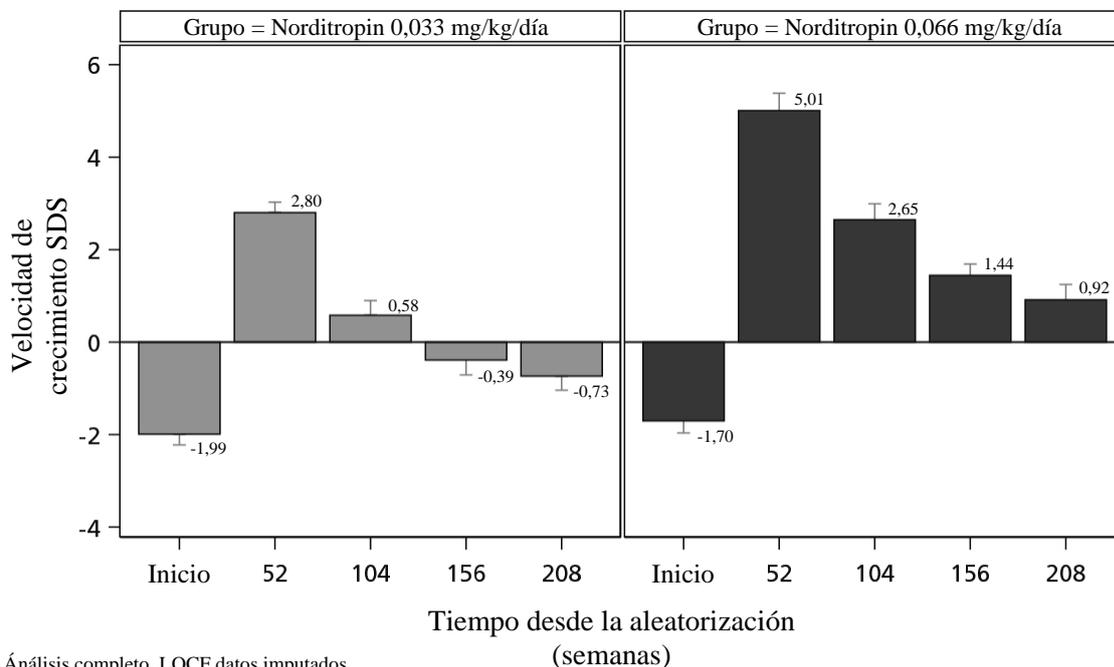


Análisis completo, LOCF datos imputados.
Las barras de error son 1*SEM.

Figura 1 Cambio en la altura SDS (nacional) desde el inicio hasta la semana 208

La velocidad media de crecimiento y la velocidad de crecimiento SDS aumentó considerablemente desde el inicio durante el primer año de tratamiento con un incremento superior con 0,066 mg/kg/día que con

0,033 mg/kg/día. La velocidad media de crecimiento SDS se mantuvo por encima de 0 en ambos grupos tras dos años de tratamiento y tras cuatro años de tratamiento también en el grupo de 0,066 mg/kg/día. La velocidad media de crecimiento SDS fue superior con 0,066 mg/kg/día que con 0,033 mg/kg/día durante el periodo del ensayo (figura 2).



Ánálisis completo, LOCF datos imputados.
 Inicio: Altura desde un 1 año antes al ensayo hasta la semana 0.
 Las barras de error son 1*SEM.

Figura 2 Velocidad de crecimiento SDS (nacional) desde el inicio a la semana 208

Se recogieron los datos de la talla final de 24 pacientes pediátricos (18 incluidos en un estudio prospectivo de dos años, abierto, aleatorizado, estudio de grupos paralelos y 6 que han seguido el protocolo sin aleatorización). Después de los primeros dos años de estudio prospectivo, se continuó Norditropin hasta la talla final. Al finalizar el tratamiento la mayoría de los sujetos (16/24) lograron una talla final dentro del rango de altura media nacional (> 2 SDS).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la perfusión intravenosa de Norditropin a nueve pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento (33 ng/kg/min durante 3 horas), se observaron los siguientes resultados: la vida media en suero fue de $21,1 \pm 1,7$ min., la tasa de aclaramiento metabólico de $2,33 \pm 0,58$ ml/kg/min y el espacio de distribución fue de $67,6 \pm 14,6$ ml/kg.

La inyección subcutánea de Norditropin SimpleXx ($2,5$ mg/m²) a 31 sujetos sanos (con supresión de somatropina endógena por medio de perfusión continua de somatostatina) dio los siguientes resultados: concentración máxima de hormona de crecimiento humana (42-46 ng/ml) después de 4 horas aproximadamente. A continuación la hormona de crecimiento humana declinó con una vida media de 2,6 horas, aproximadamente.

Además, se demostró que las distintas concentraciones de Norditropin SimpleXx eran bioequivalentes entre sí y con Norditropin para la reconstitución, tras inyección subcutánea a sujetos sanos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se han investigado en ratones y ratas los efectos farmacológicos generales sobre el SNC, sistemas cardiovascular y respiratorio después de la administración de Norditropin SimpleXx con y sin degradación

forzada; también se ha evaluado la función renal. El producto degradado no mostró diferencia en su efecto cuando se comparó con Norditropin SimpleXx y Norditropin. Los tres preparados mostraron que la disminución en el volumen de orina y la retención de los iones sodio y cloruro es, como se esperaba, dependiente de la dosis.

En ratas, se ha demostrado una farmacocinética similar entre Norditropin SimpleXx y Norditropin. Norditropin SimpleXx degradado también ha demostrado ser bioequivalente a Norditropin SimpleXx.

La toxicidad de dosis única y dosis repetidas y los estudios de tolerancia local de Norditropin SimpleXx o del producto degradado no revelaron ningún efecto tóxico o daño del tejido muscular.

Se ha valorado la toxicidad de Poloxamer 188 en ratones, ratas, conejos y perros y no se han revelado hallazgos de importancia toxicológica. Poloxamer 188 se absorbió rápidamente en la zona de inyección con una retención no significativa de la dosis en dicha zona. Poloxamer 188 se excretó principalmente por la orina.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol

Histidina

Poloxamer 188

Fenol

Agua para preparaciones inyectables

Ácido clorhídrico para ajuste del pH

Hidróxido sódico para ajuste del pH

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Después del primer uso: conservar durante un máximo de 4 semanas en nevera (entre 2°C y 8°C).

Alternativamente, el producto se puede conservar durante un máximo de 3 semanas por debajo de 25°C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No congelar.

No conservar cerca de la pared ni del componente de enfriamiento de la nevera.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml:

Cartucho (vidrio Tipo I) de 1,5 ml que contiene 5 mg en solución, cerrado en la parte inferior con un tapón de goma (cierre de goma tipo I) en forma de émbolo y en la parte superior por un tapón laminado de goma (cierre de goma tipo I) en forma de disco y sellado con un capuchón de aluminio. El capuchón de aluminio va sellado con un capuchón coloreado (naranja). Presentaciones: 1 y 3 cartuchos y envases múltiples de 5 x 1 cartuchos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml:

Cartucho (vidrio Tipo I) de 1,5 ml que contiene 10 mg en solución, cerrado en la parte inferior con un tapón de goma (cierre de goma tipo I) en forma de émbolo y en la parte superior por un tapón laminado de goma (cierre de goma tipo I) en forma de disco y sellado con un capuchón de aluminio. El capuchón de aluminio va sellado con un capuchón coloreado (azul). Presentaciones: 1 y 3 cartuchos y envases múltiples de 5 x 1 cartuchos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Norditropin SimpleXx 15 mg/1,5 ml:

Cartucho (vidrio Tipo I) de 1,5 ml que contiene 15 mg en solución, cerrado en la parte inferior con un tapón de goma (cierre de goma tipo I) en forma de émbolo y en la parte superior por un tapón laminado de goma (cierre de goma tipo I) en forma de disco y sellado con un capuchón de aluminio. El capuchón de aluminio va sellado con un capuchón coloreado (verde). Presentaciones: 1 y 3 cartuchos y envases múltiples de 5 x 1 cartuchos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Los cartuchos van envasados en un blíster y metidos en una caja de cartón.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml (naranja), 10 mg/1,5 ml (azul) y 15 mg/1,5 ml (verde) sólo se debe prescribir para utilizar con la pluma con código de color NordiPen (NordiPen 5 (naranja), 10 (azul) y 15 (verde), respectivamente). Si no se utiliza el código de colores de NordiPen se realizará una dosificación incorrecta. Las instrucciones de uso de Norditropin SimpleXx en NordiPen se incluyen dentro de los respectivos envases. Se debe advertir a los pacientes de que lean estas instrucciones muy detenidamente.

Se debe recordar a los pacientes que deben lavarse las manos con agua y jabón y/o desinfectante antes de utilizar Norditropin. En ningún momento debe agitarse Norditropin vigorosamente.

No utilizar Norditropin SimpleXx si la solución inyectable de hormona de crecimiento está turbia o coloreada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml - Nº de Registro: 62 978
Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml - Nº de Registro: 62 977
Norditropin SimpleXx 15 mg/1,5 ml - Nº de Registro: 62 979

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 29-Marzo-2000

Fecha de la última renovación: 14-Enero-2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2022