

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI) solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene 5 mg de somatropina*

Un cartucho contiene 10 mg (30 UI) de somatropina.

*Somatropina es una hormona del crecimiento humana producida en células de *Escherichia coli* por tecnología ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Población pediátrica

- Tratamiento de larga duración en niños con trastornos de crecimiento debidos a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento endógena.
- Tratamiento de larga duración de niñas de más de 2 años con trastornos de crecimiento relacionados con el síndrome de Turner.
- Tratamiento de niños prepuberales con trastornos de crecimiento relacionados con insuficiencia renal crónica hasta el momento del transplante del riñón.

Población adulta

- Sustitución de la hormona del crecimiento endógena en adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento con origen en la infancia o en la edad adulta. La deficiencia de hormona del crecimiento debe confirmarse adecuadamente antes de comenzar el tratamiento. En adultos con deficiencia de hormona de crecimiento el diagnóstico debe establecerse dependiendo de la etiología:
Inicio en la edad adulta: El paciente debe tener deficiencia de hormona de crecimiento consecuente a enfermedad hipotalámica o hipofisaria, y al menos una deficiencia hormonal diagnosticada (excepto para prolactina).
La prueba para diagnosticar deficiencia de hormona de crecimiento no debe realizarse hasta que se haya instaurado una adecuada terapia de sustitución para otras deficiencias hormonales.
Inicio en la infancia: Los pacientes que han tenido deficiencia de hormona de crecimiento en la infancia deben volver a evaluarse para confirmar deficiencia de hormona en la edad adulta antes de iniciar la terapia de sustitución con NutropinAq.

4.2 Posología y forma de administración

El diagnóstico y el tratamiento con somatropina deben ser iniciados y controlados por médicos con suficiente cualificación y experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con la indicación terapéutica de uso.

Posología

La dosificación y la pauta posológica de NutropinAq se adaptarán de forma individual a cada paciente.

Población pediátrica

Trastornos de crecimiento debidos a una secreción insuficiente de la hormona del crecimiento en niños:

0,025-0,035 mg/kg de peso corporal administrados diariamente en inyección subcutánea.

El tratamiento con somatropina ha de continuarse en niños y adolescentes hasta el cierre de sus epífisis.

Trastornos de crecimiento relacionados con el síndrome de Turner:

Hasta 0,05 mg/kg de peso corporal administrados diariamente en inyección subcutánea.

El tratamiento con somatropina ha de continuarse en niños y adolescentes hasta el cierre de sus epífisis.

Trastornos de crecimiento relacionados con insuficiencia renal crónica:

Hasta 0,05 mg/kg de peso corporal administrados diariamente en inyección subcutánea.

El tratamiento con somatropina ha de continuarse en niños y adolescentes hasta el cierre de sus epífisis, o hasta el momento del transplante del riñón.

Población adulta

Deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos:

Al inicio del tratamiento con somatropina, se recomiendan dosis iniciales bajas de 0,15-0,3 mg, administradas diariamente en inyección subcutánea. La dosis se aumentará paulatinamente en función del valor sérico del factor IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I). La dosis final recomendada rara vez supera 1,0 mg/día. En general, se administrará la dosis mínima eficaz. En pacientes mayores o con sobrepeso puede ser necesario administrar dosis más bajas.

Las mujeres pueden precisar dosis más altas que los hombres, mostrando los hombres un incremento de la sensibilidad al IGF-I 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.

Forma de administración

La solución inyectable tiene que ser administrada diariamente por vía subcutánea, eligiendo cada vez una zona de inyección diferente.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

NutropinAq se suministra como solución multi-dosis. Después de retirarlo del frigorífico, si la solución está turbia, no debe inyectarse el contenido. Agitar suavemente. No agitar vigorosamente, ya que se puede desnaturalizar la proteína. NutropinAq debe usarse sólo con NutropinAq Pen.

Para consultar las instrucciones de uso y manipulación del medicamento, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. La somatropina no se debe emplear para estimular el crecimiento en pacientes con epífisis cerradas. No se debe emplear somatropina cuando existe cualquier evidencia de actividad de un tumor. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y antes de empezar la terapia con GH se debe haber completado la terapia antitumoral. El tratamiento se debe interrumpir si existe evidencia de crecimiento tumoral.

No debe iniciarse el tratamiento con hormona del crecimiento en pacientes afectados por una enfermedad crítica aguda debida a complicaciones después de una operación a corazón abierto o del abdomen, o con múltiples traumas a consecuencia de un accidente, o con fallo respiratorio agudo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Neoplasia

En pacientes con enfermedad maligna previa, ha de prestarse especial atención a los signos y síntomas de recidiva.

Los pacientes con tumores preexistentes o con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a una lesión intracraneal deben controlarse de forma rutinaria para descartar la progresión o recurrencia del proceso patológico subyacente. Entre los supervivientes de cáncer en la infancia, en aquellos pacientes tratados con somatropina después de la primera neoplasia se ha notificado un incremento del riesgo de padecer una segunda neoplasia. En los pacientes tratados con radiación en la cabeza para su primera neoplasia, las segundas neoplasias más frecuentes fueron los tumores intracraneales, en particular los meningiomas.

Síndrome de Prader-Willi

A menos que los pacientes con síndrome de Prader-Willi también presenten diagnóstico de deficiencia de hormona del crecimiento, Nutropin Aq no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que presenten retraso del crecimiento debido a síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente. Ha habido comunicaciones de casos de apnea del sueño y de muerte súbita tras el inicio de la terapia con hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que presentaban uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad grave, historia de obstrucción de las vías respiratorias superiores o de apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Enfermedad crítica aguda

Los efectos de la hormona del crecimiento sobre la recuperación han sido analizados en dos estudios clínicos controlados con placebo en los que participaron 522 pacientes adultos afectados por una enfermedad crítica aguda debida a complicaciones después de una operación a corazón abierto o del abdomen, múltiples traumas a consecuencia de un accidente, o una insuficiencia respiratoria aguda. La mortalidad fue más alta (41,9 % frente a un 19,3 %) en los pacientes tratados con hormona del crecimiento (dosis de 5,3 - 8 mg/día) que en los pacientes que recibieron un placebo.

No se ha confirmado la seguridad de la continuación del tratamiento sustitutivo con somatropina para las indicaciones aprobadas, en pacientes internados en una unidad de cuidados intensivos por padecer una enfermedad crítica aguda debida a complicaciones después de una operación a corazón abierto o del abdomen, múltiples traumas a consecuencia de un accidente, o una insuficiencia respiratoria aguda. Por tal razón, es necesario sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos de proseguir el tratamiento.

Insuficiencia renal crónica

Los pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento secundaria a insuficiencia renal crónica (IRC) deben ser examinados periódicamente para descartar la aparición o la progresión de la osteodistrofia renal. Se han descrito deslizamiento de las epífisis femorales y necrosis aséptica de la cabeza del fémur, tanto en niños con osteodistrofia renal avanzada, como con déficit de hormona del crecimiento, por lo que no se sabe con seguridad si estos problemas tienen relación con el tratamiento con hormona del crecimiento. El médico y los padres deben prestar especial atención a aquellos pacientes tratados con Nutropin Aq que empiecen a cojear o presenten dolor en la cadera o rodilla.

Escoliosis

La escoliosis puede progresar en cualquier niño que sufre un crecimiento rápido. Durante el tratamiento debería monitorizarse la aparición de signos indicativos de escoliosis. Sin embargo, el tratamiento con hormona del crecimiento no ha demostrado aumentar la incidencia o severidad de la escoliosis.

Control glucémico

Dado que la somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, se ha de controlar si existe intolerancia a la glucosa en los pacientes tratados. En los pacientes con diabetes mellitus, posiblemente tenga que reajustarse la dosis de insulina después de comenzar el tratamiento con NutropinAq. Los pacientes con diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa han de someterse a un control minucioso durante el tratamiento con somatropina. La terapia con somatropina no está indicada en pacientes diabéticos con retinopatía proliferativa activa o retinopatía no proliferativa severa.

Hipertensión intracraneal

En un número reducido de pacientes tratados con somatropina se ha descrito la aparición de hipertensión intracraneal acompañada de papiledema, alteraciones de la vista, dolor de cabeza, náuseas y/o vómitos. Normalmente, los síntomas aparecen durante las primeras ocho semanas del tratamiento con NutropinAq. En todos los casos descritos, los signos y síntomas relacionados con la hipertensión intracraneal remitieron tras reducirse la dosis de somatropina o bien al concluirse el tratamiento. Se aconseja realizar un examen funduscópico al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el curso del mismo.

Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con somatropina se puede originar hipotiroidismo, que debe ser tratado para así evitar que se vea afectada la respuesta óptima a NutropinAq. Por ello, los pacientes deben someterse a controles periódicos de la función de la glándula tiroidea y ser tratados con hormonas tiroideas si fuera necesario. Los pacientes que presentan un grado grave de hipotiroidismo deben ser tratados convenientemente antes de comenzar el tratamiento con NutropinAq.

Transplante renal

Dado que no existen estudios adecuados sobre el tratamiento con somatropina después de un transplante de riñón, se ha de suspender el tratamiento con NutropinAq después de la intervención quirúrgica.

Uso de glucocorticoides

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de NutropinAq. En los pacientes con deficiencia de ACTH debe reajustarse cuidadosamente el tratamiento de sustitución con glucocorticoides, con el fin de evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento. El empleo de NutropinAq en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con glucocorticoides no se ha estudiado aún.

Leucemia

Se han notificado casos de leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con hormona de crecimiento. No se ha establecido una relación causal con la terapia con somatropina.

Pancreatitis en niños

Los niños tratados con somatropina presentan un aumento del riesgo de desarrollar pancreatitis en comparación con los adultos tratados con somatropina. A pesar de que la pancreatitis es rara, debe ser considerada en niños tratados con somatropina que presentan dolor abdominal.

Uso con terapia de estrógenos vía oral

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

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cartucho, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El número limitado de datos publicados indica que el tratamiento con hormona del crecimiento incrementa el aclaramiento de antipirina mediado por el citocromo P450 en el ser humano. Es aconsejable realizar controles cuando se administra somatropina en combinación con medicamentos, los cuales se sabe que son metabolizados por las enzimas hepáticas CYP450, como por ejemplo los corticoesteroides, esteroides gonadales, anticonvulsivos y la ciclosporina.

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 4.4).

En pacientes con diabetes mellitus que precisan terapia farmacológica, al iniciar la terapia con somatropina puede ser necesario realizar un ajuste de la dosis de insulina y/o del hipoglucemiante oral (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).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de somatropina en mujeres embarazadas. Por este motivo, se desconoce el riesgo para el ser humano.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar somatropina durante el embarazo, en caso de embarazo se suspenderá el tratamiento con NutropinAq. Durante el embarazo, la somatropina materna será sustituida en gran parte por la hormona del crecimiento placentaria.

Lactancia

Se desconoce si la somatropina/metabolitos se excreta en la leche materna. No se dispone de datos en animales.

Se debe tener precaución mientras se está dando el pecho durante el tratamiento con NutropinAq.

Fertilidad

El efecto de NutropinAq no se ha evaluado en estudios de fertilidad animal convencionales (ver sección 5.3) o estudios clínicos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La somatropina no tiene ningún efecto conocido sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas tanto en adultos como en niños tratados con Nutropin, Nutropin Aq, Nutropin Depot o Protropin (somatrem) se listan en la siguiente tabla, y se basan en la experiencia de los ensayos clínicos para todas las indicaciones autorizadas (642 pacientes) y otras fuentes post-comercialización que incluyen un estudio de farmacovigilancia (Nacional Cooperative Growth Study

[NCGS] en 35.344 pacientes). Aproximadamente el 2,5 % de los pacientes del NCGS han experimentado reacciones adversas relacionadas con el fármaco.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente de los ensayos clínicos pivotaes y de soporte fueron hipotiroidismo, alteración de la tolerancia a la glucosa, cefalea, hipertensión, artralgia, mialgia, edema periférico, edema, astenia, reacción en el lugar de la inyección y presencia de anticuerpos específicos al fármaco.

Las reacciones adversas más graves de los ensayos clínicos y de soporte fueron neoplasias e hipertensión intracraneal.

Las neoplasias (malignas y benignas) se notificaron en los ensayos clínicos pivotaes y de soporte y en la farmacovigilancia postcomercialización (ver secciones 4.3 y 4.4). La mayoría de neoplasias notificadas fueron recurrencias de neoplasias anteriores y segundas neoplasias.

La hipertensión intracraneal se notificó en la farmacovigilancia postcomercialización. Típicamente se asocia con papiloedema, cambios visuales, cefalea, náuseas, y /o vómitos y los síntomas habitualmente se producen en las 8 semanas siguientes al inicio de la terapia con NutropinAq.

NutropinAq reduce la sensibilidad a la insulina; tanto en los ensayos clínicos pivotaes y de soporte como en la farmacovigilancia postcomercialización se notificó alteración de la tolerancia a la glucosa. En la farmacovigilancia postcomercialización se notificaron casos de diabetes mellitus e hiperglucemia (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos pivotaes y de soporte y/o en la farmacovigilancia postcomercialización se han notificado reacciones en la zona de inyección, como hemorragia, atrofia, urticaria y prurito. Estas reacciones pueden evitarse con una técnica de inyección correcta y rotación de los lugares de inyección.

Un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar anticuerpos a la proteína somatotropina. La capacidad de unión de los anticuerpos de la hormona de crecimiento fue inferior a 2 mg/l en los sujetos con NutropinAq analizados, lo que no se asoció con una afectación adversa de la tasa de crecimiento.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La tabla 1 contiene las reacciones adversas ocurridas en los ensayos clínicos y durante la farmacovigilancia postcomercialización: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, <1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000, <1/100$); raras ($\geq 1/10.000, <1/1000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Durante el uso postautorización de NutropinAq se han identificado otras reacciones adversas. Debido a que estas reacciones son notificaciones voluntarias de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar fiablemente su frecuencia.

Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones observadas en el ensayo clínico pivotal y en los ensayos de soporte (en 642 pacientes)	Reacciones observadas en el ámbito postcomercialización
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	<u>Poco frecuentes</u> : neoplasia maligna, neoplasia benigna	<u>Raras</u> : recurrencia de neoplasia maligna, nevus melanocítico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Poco frecuentes</u> : anemia	
Trastornos endocrinos	<u>Frecuentes</u> : hipotiroidismo	<u>Raras</u> : hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Frecuentes</u> : tolerancia a la glucosa alterada <u>Poco frecuentes</u> : hipoglucemia,	<u>Raras</u> : diabetes mellitus, hiperglucemia, hipoglucemia, tolerancia a la glucosa alterada

	hiperfosfatemia	
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes</u> : trastorno de la personalidad	<u>Raras</u> : comportamiento anormal, depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<u>Frecuentes</u> : cefalea, hipertonía <u>Poco frecuentes</u> : síndrome del túnel carpiano, somnolencia, nistagmo	<u>Poco frecuentes</u> : cefalea <u>Raras</u> : hipertensión intracraneal benigna, aumento de la presión intracraneal, migraña, síndrome del túnel carpiano, parestesia, mareo
Trastornos oculares	<u>Poco frecuentes</u> : papiloedema, diplopia	<u>Raras</u> : papiloedema, visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Poco frecuentes</u> : vértigo	
Trastornos cardíacos	<u>Poco frecuentes</u> : taquicardia	
Trastornos vasculares	<u>Poco frecuentes</u> : hipertensión	<u>Raras</u> : hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		<u>Raras</u> : hipertrofia tonsilar <u>Desconocidas</u> : hipertrofia adenoidal
Trastornos gastrointestinales	<u>Poco frecuentes</u> : dolor abdominal, vómitos, náuseas, flatulencia	<u>Raras</u> : dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Poco frecuentes</u> : dermatitis exfoliativa, atrofia de la piel, hipertrofia de la piel, hirsutismo, lipodistrofia, urticaria,	<u>Raras</u> : prurito generalizado, urticaria, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes en adultos</u> , <u>frecuentes en niños</u> : artralgia, mialgia. <u>Poco frecuentes</u> : atrofia muscular, dolores óseos	<u>Poco frecuentes</u> : epifisiolisis de la cabeza femoral, progresión de la escoliosis, artralgia <u>Raras</u> : desarrollo óseo anormal, osteocondrosis, debilidad muscular, dolor en extremidades
Trastornos renales y urinarios	<u>Poco frecuentes</u> : incontinencia urinaria, polaquiuria, poliuria, alteraciones en la orina	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Poco frecuentes</u> : hemorragia uterina, secreción genital	<u>Raras</u> : ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes en adultos</u> , <u>frecuentes en niños</u> : edema periférico, edema <u>Frecuentes</u> : astenia, reacción en la zona de inyección. <u>Poco frecuentes</u> : hemorragia en la zona de inyección, atrofia en la zona de inyección, tumefacción en la zona de inyección, hipertrofia.	<u>Poco frecuentes</u> : edema periférico, edema, reacción en la zona de inyección (irritación, dolor) <u>Raras</u> : astenia, edema facial, fatiga, irritabilidad, dolor, pirexia, reacción en la zona de inyección (hemorragia, hematoma, atrofia, urticaria, prurito, hinchazón, eritema)
Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes</u> : aparición de anticuerpos específicos frente al fármaco	<u>Raras</u> : aumento de glucosa en sangre, aumento de peso

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neoplasias:

Existe riesgo de neoplasia a causa del tratamiento con GH. El riesgo subyacente varía según la causa de deficiencia de hormona de crecimiento (p.ej. secundaria a lesión intracraneal), las comorbilidades asociadas y los tratamientos seguidos. La terapia con NutropinAq no debe iniciarse cuando existe actividad tumoral. Los pacientes con tumores preexistentes o deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a lesión intracraneal deben examinarse de forma rutinaria para controlar la progresión o recurrencia del proceso patológico subyacente. El tratamiento debe interrumpirse si existe evidencia de crecimiento tumoral.

Hipertensión intracraneal

En todos los casos notificados, los signos y síntomas asociados a la hipertensión intracraneal se resolvieron tras la reducción de la dosis de NutropinAq o la finalización de la terapia (ver sección 4.4). Se recomienda el examen fundoscópico al inicio y periódicamente durante el curso del tratamiento.

Hipotiroidismo

Durante el tratamiento con NutropinAq puede desarrollarse hipotiroidismo y el hipotiroidismo no tratado puede impedir la óptima respuesta a NutropinAq. Los pacientes deben realizarse exámenes periódicos de la función tiroidea y deben tratarse con hormona tiroidea cuando sea necesario. Los pacientes con hipotiroidismo preexistente deben tratarse antes del inicio de la terapia con NutropinAq.

Control glucémico

Debido a que NutropinAq puede reducir la sensibilidad a la insulina, los pacientes deben monitorizarse para evidenciar si hay intolerancia a la glucosa. Para los pacientes con diabetes mellitus, puede ser necesario ajustar la dosis de insulina tras el inicio de la terapia con NutropinAq. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben monitorizarse estrechamente durante la terapia con somatropina.

Reacciones en la zona de inyección

Las reacciones en la zona de inyección deben evitarse utilizando una técnica de inyección correcta y una rotación de los puntos de inyección.

Epifisiolisis de la cabeza femoral

Los pacientes con endocrinopatías son más propensos a desarrollar epifisiolisis de la cabeza femoral.

Reacciones adversas específicas a una indicación observadas en Ensayos Clínicos

Población pediátrica:

Niños con trastorno de crecimiento producido por una secreción insuficiente de hormona del crecimiento (n=236)

Frecuentes: neoplasia del sistema nervioso central (2 pacientes presentaron un meduloblastoma recurrente, 1 paciente presentó un histiocitoma). Ver también sección 4.4.

Niñas con trastorno de crecimiento relacionado con el síndrome de Turner (n=108)

Frecuentes: menorragia.

Niños con trastorno de crecimiento relacionado con insuficiencia renal crónica (n=171)

Frecuentes: fallo renal, peritonitis, osteonecrosis, aumento de creatinina en sangre. Los niños con insuficiencia renal crónica tratados con NutropinAq son más propensos a desarrollar un aumento de la presión intracraneal, aunque los niños con DGH orgánica y síndrome de Turner también presentan un aumento de la incidencia. El mayor riesgo existe al comienzo del tratamiento.

Población adulta:

Deficiencia de hormona del crecimiento en adultos (n=127)

Muy frecuentes: parestesia

Frecuentes: hiperglucemia, hiperlipidemia, insomnio, trastornos sinoviales, artrosis, debilidad muscular, dolor de espalda, mastalgia, ginecomastia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 nacional de notificación** incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Una sobredosis aguda puede producir hiperglucemia. Una sobredosis prolongada puede dar lugar a signos y síntomas de gigantismo y/o acromegalia, consistentes con los efectos conocidos de un exceso de hormona del crecimiento.

Tratamiento

El tratamiento es sintomático y de soporte. No hay antídoto para la sobredosis de somatropina. Tras una sobredosis se recomienda monitorizar la función tiroidea.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 0Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y sus análogos: Somatropina y análogos, Código ATC: H01 AC 01

Mecanismo de acción

La somatropina estimula la tasa de crecimiento y aumenta la talla adulta en niños con deficiencia de la hormona del crecimiento endógena y en niños con fallo de crecimiento debido a síndrome de Turner o IRC. Los adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento sometidos al tratamiento con somatropina presentan una reducción del tejido graso, un aumento de la masa magra y un aumento de la densidad mineral ósea en la espina dorsal. Entre las alteraciones metabólicas en estos pacientes se incluye la normalización de los niveles séricos del IGF-I.

Efectos farmacodinámicos

Los estudios preclínicos y clínicos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que, desde el punto de vista terapéutico, la somatropina es equivalente a la hormona del crecimiento humana de origen hipofisario.

La hormona del crecimiento humana ha demostrado tener, entre otros, los siguientes efectos:

Crecimiento histológico

1. Crecimiento del esqueleto: La hormona del crecimiento y su mediador, el IGF-I, estimulan el crecimiento esquelético en niños con deficiencia de hormona del crecimiento, mediante un efecto sobre las placas epifisarias de los huesos largos. Esto conlleva un aumento apreciable de la talla corporal que cesa cuando estas placas se fusionan al final de la pubertad.
2. Crecimiento celular: El tratamiento con somatropina provoca un aumento tanto del número como del tamaño de las células del músculo esquelético.
3. Crecimiento de los órganos: La hormona del crecimiento provoca un aumento del tamaño de los órganos internos, incluyendo los riñones, así como un aumento de la masa eritrocitaria.

Metabolismo proteico

El crecimiento lineal es facilitado en parte por la síntesis de proteínas estimulada por la hormona del crecimiento. Esto se refleja en una retención de nitrógeno, que se demuestra por la disminución del nitrógeno eliminado por la orina, y del nitrógeno ureico en sangre durante el tratamiento con hormona del crecimiento.

Metabolismo de los carbohidratos

Los pacientes con una secreción insuficiente de hormona del crecimiento experimentan a veces hipoglucemia en ayunas, que mejora al ser tratados con somatropina. El tratamiento con hormona del crecimiento puede reducir la sensibilidad a la insulina y alterar la tolerancia a la glucosa.

Metabolismo mineral

La somatropina provoca una retención del sodio, potasio y fósforo. Después de ser tratados con NutropinAq, los pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento manifestaron un aumento de la concentración sérica del fósforo inorgánico debido a la actividad metabólica relacionada con el crecimiento de los huesos y un incremento de la reabsorción tubular en los riñones. El nivel de calcio sérico no se ve alterado significativamente por la somatropina.

Los adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento muestran una baja densidad mineral ósea en los huesos, y en los pacientes de comienzo infantil se ha observado que NutropinAq aumenta la densidad mineral ósea en la espina dorsal en función de la dosis administrada.

Metabolismo del tejido conjuntivo

La somatropina estimula la síntesis del condroitín sulfato y del colágeno, así como la eliminación de hidroxiprolina por la orina.

Composición corporal

Los pacientes adultos con deficiencia de hormona del crecimiento tratados con una dosis media diaria de somatropina de 0,014 mg/kg de peso corporal manifiestan una reducción del tejido graso y un aumento de la masa magra. Cuando estas alteraciones van acompañadas de un aumento de la cantidad total de agua corporal y del tejido óseo, el efecto global del tratamiento con somatropina radica en la modificación de la composición corporal - un efecto que puede mantenerse con un tratamiento continuo.

Eficacia clínica y seguridad

Trastornos del crecimiento en niños

Se han realizado dos estudios pivotaes multicéntricos, abiertos, no controlados, uno exclusivamente en pacientes no tratados previamente (n=67), y el otro tanto en pacientes no tratados previamente (n=63) como en niños previamente tratados con somatropina (n=9). La dosis en ambos estudios fue 0,043 mg/kg/día, administrados por vía subcutánea (s.c.). Las dosis utilizadas en estos estudios realizados en EEUU son consistentes con la posología autorizada en EEUU. De los 139 pacientes incluidos, 128 completaron los primeros 12 meses de terapia con un promedio de tiempo de tratamiento de 3,2 y 4,6 años y una exposición total de 542 pacientes años. En ambos estudios hubo una mejora significativa en la tasa de crecimiento en los pacientes no tratados previamente, aumentando de 4,2 a 10,9 cm/año en un estudio y de 4,8 a 11,2 cm/año en el otro a los 12 meses. La tasa de crecimiento disminuyó después del primer año en ambos estudios, pero siguió siendo superior a los niveles pretratamiento durante los 48 meses de tratamiento (7,1 cm/año). La talla en desviación estándar (DE) mejoró cada año aumentando de -3,0 a -2,7 en el valor basal hasta -1,0 a -0,8 en el mes 36. La mejora en el crecimiento no se acompañó de un progreso indebido de la edad ósea, que pueda poner en riesgo el futuro potencial de crecimiento. La talla adulta prevista (PAH) aumentó de 157,7-161,0 cm en el nivel basal a 161,4-167,4 cm en el mes 12 y 166,2-171,1 cm en el mes 36.

Los datos de soporte los aportan otros dos estudios, en que se administraron a los pacientes, dosis de 0,3 a 0,6 mg/kg/semana bien como inyección diaria, o tres veces por semana, o 0,029 mg/kg/día. Los datos sobre la tasa de crecimiento y la SDS de la altura fueron muy similares a los observados en los estudios pivotaes.

Para 51 pacientes que alcanzaron una talla cercana a la adulta tras un promedio de duración del tratamiento de 6 años en hombres y 5 años en mujeres, la media de las DE de la talla cercana a la adulta fue -0,7 en hombres y -1,2 en mujeres.

Los niveles de IGF-I aumentaron desde un valor basal de 43 ng/ml a 252 ng/ml a los 36 meses, que se aproximan a los niveles normales esperados en niños de esta edad.

Los efectos adversos (EA) más frecuentes observados en los estudios pivotaes fueron infección, cefalea, otitis media, fiebre, faringitis, rinitis y gastroenteritis y vómitos.

Trastornos del crecimiento asociados con insuficiencia renal crónica

Se han llevado a cabo dos estudios pivotaes, multicéntricos y controlados en pacientes con deficiencia de crecimiento asociada con insuficiencia renal crónica (IRC). Cada estudio abarcó un periodo de tratamiento de 2 años e incluyó un grupo de placebo, seguido de una extensión abierta, no controlada en la que todos los pacientes recibieron somatropina. La dosis fue de 0,05 mg/kg/día s.c. en ambos estudios. Los resultados de ambos estudios fueron similares.

En total, 128 pacientes recibieron somatropina durante los 24 meses de la fase controlada de los 2 estudios, y 139 pacientes se trataron con somatropina en las fases de extensión abiertas. En general, 171 pacientes se expusieron a somatropina durante una media de 3,5 a 2,8 años.

Ambos estudios demostraron un incremento estadísticamente significativo en la tasa de crecimiento en comparación con placebo durante el primer año (9,1-10,9 cm/año vs 6,2-6,6 cm/año), lo que disminuyó ligeramente en el segundo año (7,4-7,9 cm/año vs. 5,5-6,6 cm/año). Hubo también un incremento significativo en la DE de la talla en los pacientes tratados con somatropina, de -2,9 a -2,7 en el valor basal a -1,6 a -1,4 a los 24 meses. El aumento de la talla se mantuvo en los pacientes tratados durante 36 ó 48 meses. Un total del 58 % y 65 % de pacientes tratados con somatropina, que estaban por debajo del rango normal en el nivel basal, alcanzaron tallas dentro del rango normal en el mes 24.

Los resultados en el mes 60 demuestran una mejora continua, y más pacientes alcanzaron la DE de la talla en el rango normal. El promedio de cambio en la DE de la talla después de 5 años de tratamiento estuvo cerca de las 2 desviaciones estándar (DE). Se observó un aumento estadísticamente significativo en la DE de la PAH, de -1,6 o -1,7 en el nivel basal a -0,7 o -0,9 en el mes 24, lo que siguió aumentando en aquellos pacientes tratados durante 36 y 48 meses.

Los niveles de IGF-I, que eran bajos al inicio del estudio, se restablecieron hasta el rango normal con la terapia con somatropina.

Los EA notificados más frecuentemente se asociaron tanto con NutropinAq como con placebo y fueron fiebre, infección, vómitos, aumento de la tos, faringitis, rinitis y otitis media. Hubo una elevada incidencia de infecciones en el tracto urinario.

Deficiencia de crecimiento asociada al síndrome de Turner

Se realizó un estudio pivotal, multicéntrico, abierto y controlado en síndrome de Turner. Las pacientes recibieron una dosis s.c. de 0,125 mg/kg tres veces por semana o 0,054 mg/kg/día, dando ambos regímenes una dosis semanal acumulada de 0,375 mg/kg. Las pacientes de menos de 11 años también se aleatorizaron para recibir terapia estrogénica, bien en la adolescencia temprana (12 años) o tardía (15 años).

Un total de 117 pacientes se trataron con somatropina; 36 recibieron somatropina 0,125 mg/kg tres veces por semana y 81 pacientes recibieron 0,054 mg/kg de somatropina diariamente. El promedio de tiempo de tratamiento fue 4,7 años en el grupo tratado con somatropina tres veces por semana y 4,6 años en el grupo de somatropina diaria.

La tasa de crecimiento incrementó significativamente de 3,6-4,1 cm/año en el valor basal a 6,7-8,1 cm/año en el mes 12, 6,7-6,8 cm/año en el mes 24 y 4,5-5,1 cm/año en el mes 48. Esto se acompañó de un incremento significativo en la DE de la talla de -0,1 a 0,5 en el valor basal a 0,0 a 0,7 en el mes 12 y 1,6 a 1,7 en el mes 48. En comparación con los controles históricos aparejados, la terapia con somatropina de inicio temprano (duración media de 5,6 años) combinada con la sustitución de estrógenos a los 12 años dio lugar a un aumento de la talla adulta de 5,9 cm (n=26), mientras que las

niñas que iniciaron el estrógeno a la edad de 15 años (duración media de la terapia con somatropina 6,1 años) presentaron una media de aumento de la talla adulta de 8,3 cm (n=29). Por tanto, la mayor mejora en la edad adulta se observó en las pacientes que recibieron tratamiento temprano de GH y estrógenos después de los 14 años.

Los EA más frecuentemente notificados fueron síntomas tipo gripe, infección, cefalea, faringitis, rinitis y otitis media. Estos efectos son esperados en niños y fueron leves/moderados.

Deficiencia de hormona de crecimiento en adultos

Se han realizado dos estudios pivotaes, multicéntricos, controlados con placebo, a doble ciego en pacientes diagnosticados con deficiencia de hormona de crecimiento en la edad adulta (DGHA), uno con DGHA de inicio en la edad adulta (n=166) y el otro con DGHA con inicio en la infancia (n=64). La dosis de somatropina fue de 0,0125 mg/kg/día sc en DGHA de inicio en la edad adulta y 0,0125 ó 0,025 mg/kg/día en DGHA de inicio en la infancia.

En ambos estudios, el tratamiento con somatropina dio lugar a cambios significativos en comparación con placebo en el % total de grasa en el organismo (-6,3 % a -3,6 vs +0,2 a 0,1), % de grasa en el tronco (-7,6 % a -4,3 vs +0,6 a 0,0) y el % total de masa magra corporal (+3,6 a +6,4 vs -0,2 a +0,2). Estos cambios fueron muy significativos en el mes 12 en ambos estudios, y en el mes 24 en el estudio de inicio en la infancia. A los 12 meses, el porcentaje de cambio en el estudio de inicio en la infancia fue superior al estudio de inicio en la edad adulta. No se observaron cambios significativos en la densidad mineral ósea (DMO) en los pacientes con DGHA de inicio en la edad adulta, sin embargo, en el estudio de inicio en la infancia, todos los grupos presentaron un incremento de la DMO a los 24 meses, aunque no hubo una respuesta a la dosis estadísticamente significativa para la DMO corporal total. La DMO de la columna lumbar presentó aumentos estadísticamente significativos en ambos grupos tratados, y el aumento fue dependiente de la dosis.

Los datos de soporte de un estudio en pacientes con DGH de inicio en la edad adulta fue generalmente consistente con los de los estudios pivotaes, con algunas mejoras en la DMO.

Los EA más frecuentemente notificados en los dos estudios pivotaes fueron cefalea, edema, artralgia/artrosis, tenosinovitis, parestesia y reacciones alérgicas/exantema. La incidencia de estos EA también fue elevada en los grupos de placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de NutropinAq únicamente se han investigado en varones adultos sanos.

Características generales

Absorción: La biodisponibilidad absoluta de la hormona del crecimiento humana recombinante después de la administración por vía subcutánea es del 80 % aproximadamente.

Distribución: Los estudios con somatropina efectuados en animales han demostrado que la hormona del crecimiento se concentra en los órganos muy irrigados, particularmente en el hígado y el riñón. El volumen de distribución de somatropina en estado estacionario en varones adultos sanos es de aproximadamente 50 ml/kg de peso corporal, un valor que se acerca al volumen sérico.

Biotransformación: Tanto el hígado como el riñón han demostrado ser importantes órganos catabolizantes de proteínas para la hormona del crecimiento. Los estudios efectuados en animales muestran que el riñón es el principal órgano de aclaramiento. La hormona del crecimiento es filtrada en los glomérulos y reabsorbida en los túbulos proximales. A continuación, se disocia en las células renales en sus aminoácidos constituyentes, que regresan posteriormente a la circulación sistémica.

Eliminación: Después de la administración de un bolo subcutáneo, la media de la semivida de eliminación $t_{1/2}$ terminal de somatropina es de aprox. 2,3 horas. Después de la administración intravenosa de un bolo de somatropina, la media de la semivida de eliminación $t_{1/2}\beta$ ó $t_{1/2}\gamma$ terminal es de aprox. 20 minutos y el aclaramiento medio oscila entre los 116-174 ml/h/kg. Los datos bibliográficos disponibles demuestran que el aclaramiento de somatropina en adultos es similar al aclaramiento en niños.

Poblaciones especiales

La información sobre la farmacocinética de somatropina en poblaciones pediátricas y de edad avanzada, en diferentes razas o sexos y en pacientes con insuficiencia hepática o renal es incompleta.

Población pediátrica

Los datos disponibles de la literatura sugieren que los aclaramientos de somatropina son similares en adultos y niños.

Pacientes de edad avanzada

Los datos limitados publicados sugieren que el aclaramiento plasmático y el promedio de la concentración plasmática en estado estacionario de somatropina puede no ser diferente entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada.

Raza

Los valores notificados para las semividas de la GH endógena en hombres adultos de raza negra no son diferentes de los observados para los hombres adultos de raza blanca. No se dispone de datos para otras razas.

Deficiencia de hormona de crecimiento

El aclaramiento, así como la media de la semivida de eliminación $t_{1/2}$ terminal de somatropina en adultos y pacientes pediátricos con deficiencia de la hormona del crecimiento es similar a la observada en personas sanas.

Insuficiencia renal

Los niños y adultos con insuficiencia renal crónica y enfermedad renal en estado terminal generalmente tienen un aclaramiento menor que las personas normales. En algunos individuos con enfermedad renal en estado terminal también puede aumentar la producción de la hormona del crecimiento endógena. Sin embargo, no se ha observado acumulación de somatropina en niños con insuficiencia renal crónica o con enfermedad renal en estado terminal que son tratados con las dosis actualmente prescritas.

Síndrome de Turner

Los limitados datos publicados sobre somatropina administrada exógenamente demuestran que las semividas de absorción y eliminación, así como el tiempo de máxima concentración t_{max} en pacientes con síndrome de Turner son similares a las observadas en la población normal y con deficiencia de hormona del crecimiento.

Insuficiencia hepática

En pacientes con grave disfunción hepática se ha observado una reducción del aclaramiento de somatropina. El significado clínico de esta reducción se desconoce.

Género

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos al género con NutropinAq. La bibliografía disponible indica que la farmacocinética de la somatropina es similar en hombres y en mujeres.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad aguda y a dosis repetidas.

Potencial carcinogénico

No se han realizado estudios de carcinogenicidad y genotoxicidad con NutropinAq. En los estudios de genotoxicidad con otros preparados con hormona de crecimiento recombinante, no hubo evidencia de mutación genética en los ensayos de mutación reversa en bacterias, daño cromosómico en linfocitos humanos y células de médula ósea de ratón, conversión genética en levaduras o en la síntesis de ADN no programada en células de carcinoma humano. En los estudios de carcinogenicidad que analizan la hormona de crecimiento recombinante biológicamente activa en ratas y ratones, no se demostró incremento en la incidencia de tumores.

Toxicidad en la reproducción y el desarrollo

No se han realizado estudios convencionales de reproducción. Se sabe que somatropina se asocia con la inhibición de la reproducción en ratas macho y hembra a dosis de 3 UI/kg/día (1 mg/kg/día) o más, con tasas reducidas de copulación y concepción, ciclos de celo ampliados o ausentes, y a 10 UI/kg/día (3,3 mg/kg/día). El tratamiento de larga duración en monos durante el embarazo y la lactancia y en animales recién nacidos hasta la adolescencia, madurez sexual y reproducción, no han revelado evidencia de alteración sustancial de la fertilidad, embarazo, parto, lactancia o desarrollo de la progenie.

Evaluación del riesgo ambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

En las indicaciones propuestas, el uso de somatropina no se espera que produzca un riesgo inaceptable para el medioambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico, Fenol licuado, Polisorbato 20, Citrato de sodio dihidrato, Ácido cítrico anhidro, Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

2 años

La estabilidad física y química ha sido demostrada durante un periodo de uso de 28 días a 2°C - 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede ser almacenado durante un máximo de 28 días a 2°C - 8°C. Nutropin Aq está diseñado para soportar fuera de la nevera, un período de tiempo nominal (una hora máximo) al día.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Mantener el blister en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación del medicamento durante su uso, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

2 ml de solución en un cartucho (vidrio tipo I) cerrado con un tapón (goma butílica) y un precinto (goma).

Envases de 1, 3 y 6 cartuchos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

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.

Instrucciones de uso y manipulación

NutropinAq se suministra como solución multi-dosis.

Después de sacarla de la nevera, si la solución muestra un aspecto turbio, no se debe inyectar el contenido. Agitar suavemente. No agitar con fuerza, ya que se podría desnaturalizar la proteína.

NutropinAq está diseñado para usarlo sólo con la pluma precargada NutropinAq Pen. Limpie el precinto de goma de NutropinAq frotándolo con alcohol o con una solución antiséptica para evitar una posible contaminación microbiana al insertar repetidamente la aguja. Se recomienda administrar NutropinAq con agujas estériles y desechables.

La pluma precargada NutropinAq Pen permite la administración de una dosis mínima de 0,1 mg y una dosis máxima de 4,0 mg, en incrementos de 0,1 mg.

Durante las inyecciones, no debe retirarse el cartucho que está insertado en la pluma precargada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse,
92100 Boulogne-Billancourt,
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/164/003
EU/1/00/164/004
EU/1/00/164/005

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

Fecha de la primera autorización: 16 febrero 2001

Fecha de la última renovación: 16 febrero 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

DD/MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DE LO(S) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DE LO(S) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio biológico activo

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco
CA 94080-4990
Estados Unidos de América

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

IPSEN PHARMA BIOTECH, SAS
Parc d'Activités du Plateau de Signes
Chemin Départemental no 402
83870 Signes
Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Sistema de farmacovigilancia

El titular de la autorización de comercialización (TAC) debe asegurarse de que el sistema de farmacovigilancia presentado en el Módulo 1.8.1 de la autorización de comercialización está implementado y en funcionamiento antes y durante el tiempo que el producto está en el mercado.

- **Informes Periódicos de Seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO {CAJA - 1 CARTUCHO}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI) solución inyectable

Somatropina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml contiene 5 mg de somatropina.

Un cartucho contiene 10 mg (30 UI) de somatropina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los demás componentes son cloruro sódico, fenol licuado, polisorbato 20, citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico anhidro y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 cartucho con 2 ml de solución inyectable.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {fecha}

Tras la primera apertura, utilizar antes de 28 días a 2°C – 8°C

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar.

Mantener el blister en el embalaje exterior.

La estabilidad física y química ha sido demostrada durante un periodo de uso de 28 días entre 2°C - 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede ser almacenado durante un máximo de 28 días entre 2°C - 8°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

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.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/164/003 1 cartucho

EU/1/00/164/004 3 cartuchos

EU/1/00/164/005 6 cartuchos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

NutropinAq 10 mg/2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO {CAJA - 3 CARTUCHOS}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI) solución inyectable

Somatropina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml contiene 5 mg de somatropina

Un cartucho contiene 10 mg (30 UI) de somatropina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los demás componentes son cloruro sódico, fenol licuado, polisorbato 20, citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico anhidro y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

3 cartuchos con 2 ml de solución inyectable.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {fecha}

Tras la primera apertura, utilizar antes de 28 días a 2°C – 8°C

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener el blister en el embalaje exterior.

La estabilidad física y química ha sido demostrada durante un periodo de uso de 28 días entre 2°C - 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede ser almacenado durante un máximo de 28 días entre 2°C - 8°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

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.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/164/003 1 cartucho

EU/1/00/164/004 3 cartuchos

EU/1/00/164/005 6 cartuchos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

NutropinAq 10 mg/2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO {CAJA - 6 CARTUCHOS}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI) solución inyectable

Somatropina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml contiene 5 mg de somatropina

Un cartucho contiene 10 mg (30 UI) de somatropina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Los demás componentes son cloruro sódico, fenol licuado, polisorbato 20, citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico anhidro y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

6 cartuchos con 2 ml de solución inyectable.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD { fecha }

Tras la primera apertura, utilizar antes de 28 días a 2°C – 8°C

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar.

Mantener el blister en el embalaje exterior.

La estabilidad física y química ha sido demostrada durante un periodo de uso de 28 días entre 2°C - 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, una vez abierto, el producto puede ser almacenado durante un máximo de 28 días entre 2°C - 8°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA)

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.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/164/003 1 cartucho
EU/1/00/164/004 3 cartuchos
EU/1/00/164/005 6 cartuchos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

NutropinAq 10 mg/2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS
{BLÍSTER}**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI) solución inyectable

Somatropina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

Ipsen Pharma

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {fecha}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. OTROS

Vía subcutánea.

Lea el prospecto antes de usar el medicamento.

Conservar en nevera.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
{CARTUCHO}**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

NutropinAq 10 mg/2 ml
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {fecha}

4. NÚMERO DE LOTE

Lot {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI), solución inyectable Somatropina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es NutropinAq y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar NutropinAq
3. Cómo usar NutropinAq
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de NutropinAq
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es NutropinAq y para qué se utiliza

NutropinAq contiene somatropina que es una hormona de crecimiento recombinante similar a la hormona de crecimiento humana natural que fabrica su organismo. Es recombinante, lo que significa que se fabrica fuera del organismo por un proceso especial. La hormona de crecimiento (GH) es un mensajero químico fabricado por una pequeña glándula de su cerebro que se denomina pituitaria. En niños, le dice al organismo que crezca, ayuda a los huesos a desarrollarse normalmente y, posteriormente en la edad adulta, la GH ayuda a mantener una forma y un metabolismo normal en el cuerpo.

En niños, NutropinAq se utiliza:

- Cuando su cuerpo no fabrica suficiente hormona de crecimiento y, por este motivo, no está creciendo de una manera adecuada.
- Cuando padecen síndrome de Turner. El síndrome de Turner es una anomalía genética en niñas (ausencia de cromosoma(s) sexual(es) femenino(s)) que impide el crecimiento.
- Cuando los riñones están dañados y pierden su capacidad para funcionar normalmente con un impacto en el crecimiento.

En adultos, NutropinAq se utiliza:

- Si su organismo no fabrica suficiente hormona de crecimiento como un adulto. Esto puede empezar durante la vida adulta o continuar desde la infancia.

Beneficios de utilizar este medicamento

En niños, ayuda al organismo y a los huesos a desarrollarse normalmente.

En adultos, ayuda a mantener la forma y el metabolismo normal del organismo por ejemplo, el perfil lipídico y los niveles de glucosa.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar NutropinAq

No use NutropinAq:

- si es alérgico a la somatropina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- en niños, si los huesos ya han parado de crecer.
- si tiene un tumor activo (cáncer). Informe a su médico si tiene o ha tenido un tumor activo. Los tumores deben estar inactivos y debe haber finalizado su tratamiento antitumoral antes de iniciar el tratamiento con NutropinAq.
- Si ha tenido complicaciones tras una cirugía mayor (cirugía abdominal o a corazón abierto), un trauma múltiple, insuficiencia respiratoria aguda o patologías similares.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar NutropinAq.

- Si experimenta cambios visuales, dolor de cabeza intenso o frecuente, asociado con sensación de encontrarse mal (náuseas) o vómitos, especialmente al inicio del tratamiento, contacte con su médico inmediatamente. Estos pueden ser signos de un incremento temporal de la presión en el cerebro (hipertensión intracraneal).
- Si durante el crecimiento, experimenta cojera o dolor en la cadera o en la rodilla, consulte con su médico.
- Si presenta un encorvamiento de la columna (escoliosis) es necesario que le visite un médico con frecuencia ya que la escoliosis puede progresar en los niños durante el crecimiento rápido.
- Su médico debe monitorizar los niveles de azúcar elevados (hiperglucemia) durante el tratamiento con NutropinAq. Si se está tratando con insulina, puede ser necesario que su médico le ajuste la dosis de insulina. Si padece diabetes y enfermedad ocular asociada grave o que está empeorando, no debe tratarse con NutropinAq.
- Su médico debe verificar su función tiroidea periódicamente, y si es necesario, prescribir el tratamiento adecuado. Si tiene una glándula tiroidea poco activa que produce niveles bajos de hormona tiroidea (hipotiroidismo), debe tratarse antes del inicio con la terapia con NutropinAq. Si su hipotiroidismo no se trata, puede provocar que NutropinAq no funcione.
- Si está recibiendo una terapia de sustitución con glucocorticoides, debe consultar con su médico regularmente ya que puede ser necesario un ajuste de su dosis de glucocorticoide.
- Si ha tenido un tumor (cáncer) en el pasado, especialmente un tumor que afecta el cerebro, su médico debe prestar especial atención y examinarle regularmente ante una posible reaparición del tumor.
- Un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento han presentado leucemia (cáncer en la sangre). No obstante, no se ha demostrado la relación causa-efecto con el tratamiento con hormona de crecimiento.
- Si se somete a un trasplante renal debe interrumpir el tratamiento con NutropinAq.
- Si presenta complicaciones después de una cirugía mayor (cirugía abdominal o a corazón abierto), traumatismo múltiple, insuficiencia respiratoria aguda, o patologías similares, su médico debe decidir si es seguro continuar el tratamiento con NutropinAq.
- Puede haber un incremento del riesgo de desarrollar una inflamación del páncreas (pancreatitis) en niños, en comparación con adultos tratados con hormona de crecimiento. En caso de dolor abdominal severo y persistente, consulte a su médico.
- Si padece síndrome de Prader-Willi no debe ser tratado con NutropinAq a menos que presente deficiencia de hormona de crecimiento.

Otros medicamentos y NutropinAq

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente, o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Si se está tratando con una terapia de sustitución con glucocorticoides, se puede ver reducido el efecto de NutropinAq en el crecimiento. Debe consultar a su médico regularmente, ya que puede ser necesario un ajuste de la dosis de glucocorticoides.

- Si se está tratando con insulina, su médico puede ajustarle la dosis de insulina.
- Si se está tratando con esteroides sexuales, anticonvulsivos, o ciclosporina, consulte a su médico. Si le han diagnosticado una insuficiencia adrenal durante el tratamiento con NutropinAq, necesita tratamiento con esteroides. Si ya le están tratando para una insuficiencia adrenal, puede requerir un ajuste de su dosis de esteroides.
- En particular, informe a su médico si está tomando o recientemente ha tomado alguno de los siguientes medicamentos. Puede que su médico necesite ajustar la dosis de NutropinAq o de los otros medicamentos:
 - Estrógenos administrados por vía oral u otras hormonas sexuales

Embarazo y lactancia

Si está embarazada debe interrumpir el tratamiento con NutropinAq.

Debe tener precaución cuando está dando el pecho durante el tratamiento con NutropinAq.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se ha detectado ningún efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas mientras se está utilizando NutropinAq.

NutropinAq está esencialmente “exento de sodio”

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, está esencialmente exento de sodio.

3. Cómo usar NutropinAq

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La terapia con NutropinAq debe realizarse bajo la supervisión regular de un médico con experiencia en deficiencia de hormona de crecimiento.

La dosis de NutropinAq a inyectar la decidirá su médico. No cambie la dosificación sin consultar a su médico. La dosis recomendada es:

En niños con deficiencia de hormona de crecimiento:

0,025-0,035 mg/kg de peso corporal inyectados cada día debajo de la piel (inyección subcutánea).

En niñas con síndrome de Turner:

Hasta 0,05 mg/kg de peso corporal inyectados cada día debajo de la piel (inyección subcutánea).

En niños con insuficiencia renal crónica:

Hasta 0,05 mg/kg de peso corporal inyectados cada día debajo de la piel (inyección subcutánea). El tratamiento con NutropinAq puede continuarse hasta el momento del trasplante de riñón.

En adultos con deficiencia de hormona de crecimiento:

Dosis iniciales bajas de 0,15-0,3 mg inyectadas cada día debajo de la piel (inyección subcutánea).

Posteriormente el médico puede aumentar la dosis dependiendo de su respuesta. La dosis final rara vez supera 1,0 mg/día. En general, se ha de administrar la dosis mínima que genere una respuesta.

El tratamiento con NutropinAq es una terapia a largo plazo. Para más información, consulte con su médico.

Cómo inyectar NutropinAq

La dosis de NutropinAq a inyectar la decidirá su médico. Tiene que inyectarse NutropinAq cada día debajo de la piel (inyección subcutánea). Es importante cambiar cada día el lugar donde se va a inyectar, a fin de evitar dañar la piel.

NutropinAq se suministra en una solución multi-dosis. Después de sacarlo de la nevera, si la solución está turbia, el contenido no debe inyectarse. Agitar suavemente. No agitar vigorosamente ya que se puede desnaturalizar la proteína.

Para inyectar NutropinAq debe utilizar NutropinAq Pen. Para cada inyección debe utilizar una nueva aguja de inyección estéril. Leer con atención todas las instrucciones de uso (al reverso de este prospecto) antes de empezar a utilizar NutropinAq Pen. Al comienzo del tratamiento se aconseja que un médico o una enfermera le administren la inyección y le enseñen a utilizar la pluma precargada NutropinAq Pen. Después de este aprendizaje, podrá inyectarse usted mismo o podrá inyectarle su cuidador

Si usa más NutropinAq del que debe

Si se ha inyectado más NutropinAq del que debiera, consulte con su médico. Si se ha inyectado demasiado NutropinAq, sus niveles de azúcar en sangre pueden disminuir y llegar a un nivel demasiado bajo y a continuación demasiado alto (hiperglicemia).

Si se inyecta demasiado NutropinAq durante un periodo de tiempo prolongado (años), puede experimentar un cierto exceso de crecimiento de partes de su cuerpo, como las orejas, la nariz, los labios, la lengua y los pómulos (gigantismo y/o acromegalia).

Si olvidó usar NutropinAq

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Al día siguiente siga con su dosis habitual y coménteselo a su médico en la próxima visita.

Si interrumpe el tratamiento con NutropinAq

Consulte con su médico antes de interrumpir el uso de NutropinAq. Si interrumpe el tratamiento demasiado pronto o demasiado tarde, los resultados no serán los esperados.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte a su médico inmediatamente si nota cualquier cambio o incremento en el crecimiento de marcas de nacimiento y/o pecas (nevus melanocíticos). En caso de tumor o recidiva de tumores anteriores (confirmado por su médico), el tratamiento con NutropinAq debe interrumpirse inmediatamente. Este efecto adverso es poco frecuente, puede afectar a 1 de cada 100 pacientes.

Consulte a su médico inmediatamente si experimenta cambios visuales, dolores de cabeza intensos o frecuentes, asociados con malestar (náuseas) o vómitos. Estos síntomas podrían ser un incremento temporal de la presión en el cerebro (hipertensión intracraneal). Si experimenta hipertensión intracraneal, su médico puede reducir temporalmente o interrumpir la terapia con NutropinAq. Posteriormente la terapia puede empezar de nuevo cuando el episodio haya finalizado. Estos efectos adversos son raros, pueden afectar a 1 de cada 1.000 pacientes.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

Hinchazón de las manos y de los pies debido a una acumulación de líquido (edema periférico), algunas veces asociado con dolor muscular (mialgia) y dolor en articulaciones (artralgia). Estos efectos adversos parecen ser más habituales en adultos y son de corta duración. El edema se ha comunicado como frecuente en niños.

Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes)

Hipoactividad de la glándula tiroides que deriva en niveles bajos de hormonas tiroideas (hipotiroidismo). Si su hipotiroidismo no se trata, puede hacer que NutropinAq deje de funcionar. Su médico debe monitorizar periódicamente su función tiroidea, y si resulta necesario, prescribir el tratamiento adecuado.

Capacidad reducida de su organismo de absorber azúcar (glucosa) de la sangre, generando niveles demasiado elevados de azúcar en sangre (hiperglicemia). Su médico debe monitorizarle para descartar posibles signos de este efecto durante el tratamiento con NutropinAq. Si se está tratando con insulina, puede ser necesario que su médico le ajuste la dosis de insulina.

Sensación de debilidad (astenia) y aumento de la tensión muscular (hipertonía).

Dolor, sangrado, hematomas (cardenales), erupciones y picor en la zona de inyección. Estos efectos pueden evitarse utilizando una correcta técnica de inyección y cambiando los puntos de inyección.

Algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos (un tipo de proteína producida por el organismo) frente a la somatropina. Cuando estos anticuerpos están presentes en los pacientes, no les impide continuar con el crecimiento.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 personas)

Descenso en el número de glóbulos rojos en sangre (anemia), descenso en el nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia) e incremento de los niveles de fosfato (hiperfosfatemia).

Cambios en la personalidad o comportamiento anormal.

Escozor persistente, sensación de quemazón, dolor y/o entumecimiento de la palma de la mano debido al pinzamiento del nervio de la muñeca (síndrome de túnel carpiano).

Movimientos involuntarios de los ojos (nistagmo), inflamación del nervio óptico en el ojo (papiloedema), visión doble (diplopia), dolor de cabeza (cefalea), somnolencia y vértigo.

Incremento de la frecuencia cardíaca (taquicardia) y presión sanguínea elevada (hipertensión).

Vómitos, dolor de estómago, gases (flatulencia) y sensación de malestar (náuseas).

Piel seca y sensible (dermatitis exfoliativa), cambios en el grosor de la piel, crecimiento excesivo de pelo en la cara y el cuerpo (hirsutismo), ronchas (urticaria).

Curvatura de la columna (escoliosis). Si padece escoliosis, necesitará ser monitorizado frecuentemente para comprobar si hay aumento de la curvatura.

Alteración de los huesos tales como la separación de la parte superior de la pierna (fémur) de la cadera (deslizamiento de la cabeza femoral). Esto sucede generalmente en pacientes que crecen rápidamente. Los pacientes con alteraciones endocrinas son más propensos a desarrollar deslizamiento de la cabeza del fémur.

Disminución del tamaño muscular (atrofia muscular), dolor en articulaciones (artralgia) y dolor óseo.

Dificultad para retener la orina (incontinencia urinaria), aumento de la frecuencia (poliaquiuria) y del volumen (poliuria).

Sangrado del útero (hemorragia uterina) y secreción genital.

Aumento/pérdida de grasa localizada de la piel (lipodistrofia, atrofia/hipertrofia en el punto de inyección)

Aumento de las adenoides con síntomas similares al aumento de las amígdalas (ver raros).

Raros (pueden afectar a 1 de cada 1.000 pacientes)

Aumento del nivel de azúcar en sangre (hiperglicemia, diabetes mellitus). La diabetes mellitus puede provocar un aumento de la frecuencia al orinar, la sed y el hambre. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, debe informar a su médico.

Agrandamiento de las amígdalas que provoca ronquidos, dificultad para respirar o tragar, interrupción de la respiración durante el sueño (apnea del sueño), o líquido en los oídos, así como infecciones del oído. Si esto resulta particularmente molesto, debe comentarlo con su médico.

Sensación anormal de hormigueo, pinchazos y entumecimiento (parestesia), desarrollo óseo anormal, enfermedad que afecta el progreso del crecimiento óseo (osteocondrosis) y debilidad muscular.

Otros efectos adversos raros del tratamiento con NutropinAq incluyen picor en todo el cuerpo, erupción, visión borrosa, aumento de peso, mareos, diarrea, hinchazón de la cara, fatiga, dolor, fiebre, aumento de las mamas (ginecomastia), depresión y dificultad para dormir (insomnio).

Efectos adversos específicos por indicación, observados en los ensayos clínicos

En niños con deficiencia de hormona del crecimiento frecuentemente se han notificado tumores en el cerebro (sistema nervioso central). De los 236 pacientes incluidos en los ensayos clínicos, 3 pacientes presentaron un tumor del sistema nervioso central, 2 pacientes experimentaron un meduloblastoma recurrente y 1 paciente experimentó un histiocitoma. Ver también la sección “advertencias y precauciones”.

En niñas con Síndrome de Turner, frecuentemente se notificó hemorragia anormalmente fuerte durante la menstruación.

En niños con insuficiencia renal crónica, frecuentemente se comunicaron inflamación del recubrimiento del abdomen llamado peritoneo (peritonitis), necrosis ósea y un aumento del nivel de creatinina en sangre. Presentan una mayor probabilidad de desarrollar un aumento de la presión en el cerebro (hipertensión intracraneal), con un mayor riesgo al inicio del tratamiento, aunque los niños con deficiencia de hormona de crecimiento y síndrome de Turner también presentan un incremento en la incidencia.

En adultos con deficiencia de hormona del crecimiento frecuentemente se comunicaron sensaciones de hormigueo, pinchazos o adormecimiento (parestesia), niveles anormalmente elevados de glucosa en sangre, exceso de lípidos (grasa) en sangre, insomnio, trastornos de las articulaciones, artrosis (enfermedad degenerativa de las articulaciones), debilidad muscular, dolor de espalda, dolor de las mamas y aumento del tamaño de las mamas (ginecomastia).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de NutropinAq

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del cartucho después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
Mantener el blister en el embalaje exterior.

Después de usarse por primera vez, el cartucho puede ser almacenado hasta 28 días entre 2°C-8°C. No retire el cartucho en uso de la pluma precargada NutropinAq Pen entre inyecciones.

No utilice NutropinAq si observa que la solución se ha enturbiado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene NutropinAq?

- El principio activo de NutropinAq es la somatropina*.
- * Somatropina es una hormona del crecimiento humana producida en células de *Escherichia coli* por tecnología ADN recombinante.
- Los demás componentes (excipientes) son cloruro sódico, fenol licuado, polisorbato 20, citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico anhidro y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

NutropinAq es una solución inyectable (en un cartucho (10 mg/2 ml)- envases de 1, 3 y 6). La solución para múltiples dosis es transparente e incolora.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización :
Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francia

Responsable de la fabricación:
IPSEN PHARMA BIOTECH S.A.S., Parc d'Activités du Plateau de Signes, CD no 402, 83870 Signes, Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
Ipsen NV
Guldensporenpark 87
B-9820 Merelbeke
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

Latvija
Ipsen Pharma pārstāvniecība
Kalnciema iela 33-5
Rīga LV 1046
Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Olbrachtova 2006/9,140 00 Praha 4
Česká republika
Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower Färögatan 33
SE- 164 51 KistaSverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstraße 174D-81677 München
Tel: + 49 89 2620 432 89

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Selise 26-11, 13522, Tallinn
Estonia
Tel: +372 6015540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Αγ. Δημητρίου 63 Άλιμος
GR-17456 Αθήνα Ελλάδα
Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

España

Ipsen Pharma S.A.
Torre Realia, Plaza de Europa 41-43
08908 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona
Tel: + 34 - 936 - 858 100

France

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
F-92100 Boulogne-Billancourt
Tél: + 33 - 1 - 58 33 50 00

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.
Blanchardstown Industrial Park
Blanchardstown
IRL-Dublin 15
Tel: +353-1-809-8200

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
T. Narbuto g. 5,
08103 Vilnius
Tel. +370 700 33305

Magyarország

Ipsen Pharma Hungary Kft.
Váci út 33. IX. em.
H- 1134 Budapest
Tel.: + 36-1-555-5930

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Taurusavenue 33b
NL-2132 LS Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 55 41 600

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, nº 16A, 1ºB
1495-190 Algés
Portugal Tel: + 351 - 21 - 412 3550

România

Ipsen Pharma România SRL
Sectorul 1, Strada Grigore
Alexandrescu nr. 59, Etai 1
București, 010623
Tel: + 40 (021) 231 27 20

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Brodišče 32
SI-1236 Trzin
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka
Zámocká 3
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 420 242 481 821

Italia

Ipsen SpA
Via del Bosco Rinnovato n. 6
Milanofiori Nord Palazzo U7
20090 Assago (Mi)
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

United Kingdom

Ipsen Ltd.
190 Bath Road Slough,
Berkshire
SL1 3XE
Tel: + 44 (0)1753 - 62 77 00

България

PharmaSwiss EOOD
16, Troyanski Prohod Street
Floor 3, Office 8, Lagera
1612 Sofia
Тел.: +359 2 8952 110

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Pluma precargada NutropinAq Pen Instrucciones de uso con NutropinAq

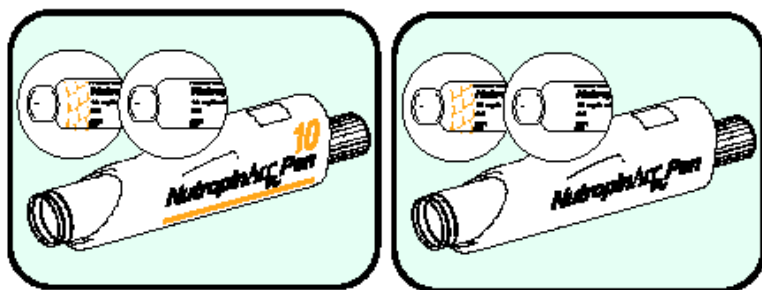
ESTE MEDICAMENTO NO DEBE INYECTARSE HASTA QUE EL MÉDICO O ENFERMERO/A LE HAYA ENSEÑADO LA TÉCNICA EXACTA

Precaución:

Antes de usar la pluma precargada NutropinAq Pen, lea detenidamente las siguientes instrucciones. También le recomendamos que solicite a su médico o enfermero/a que le enseñen cómo emplearlo.

La pluma precargada NutropinAq Pen está diseñada para usarla sólo con cartuchos de NutropinAq (para uso en vía subcutánea exclusivamente).

Como muestran las siguientes ilustraciones, la pluma NutropinAq Pen y los cartuchos están disponibles en dos diseños (con o sin el color amarillo adicional). El funcionamiento de la pluma y el contenido de los cartuchos es el mismo para ambos diseños. Cualquiera de los diseños del cartucho puede emplearse con cualquiera de los diseños de la pluma NutropinAq Pen.



Utilice sólo las agujas de pluma recomendadas por su médico o enfermero/a.

La escala de dosis situada junto a la ventana del portacartuchos no se debe utilizar como medida de dosificación. Sólo se debe utilizar para calcular la dosis que queda en el cartucho. Consulte siempre la pantalla LCD (pantalla de cristal líquido) en vez de guiarse por los clics perceptibles para preparar una inyección de NutropinAq. Los clics son sólo una confirmación sonora de que se ha movido la ruedecilla negra de dosificación.

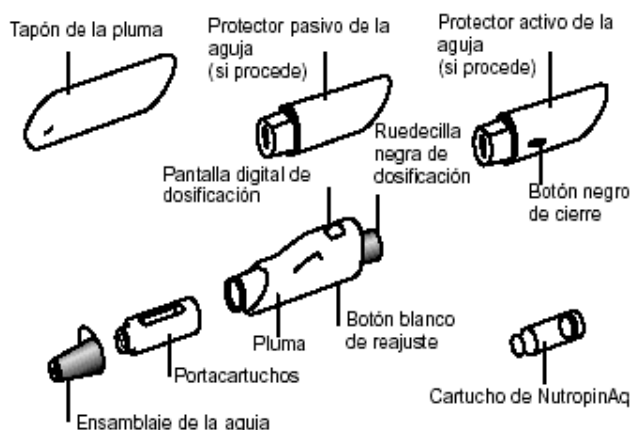
Guarde siempre la pluma y los cartuchos en un lugar limpio y seguro de la nevera, a una temperatura comprendida entre 2 y 8°C y mántengalos fuera del alcance y de la vista de los niños. Protéjalos de la luz intensa. Utilice una nevera portátil para guardar su pluma precargada NutropinAq Pen cuando viaje. NutropinAq está formulado para soportar un plazo máximo de una hora al día fuera de la nevera. Evite zonas con temperaturas extremas. Compruebe la fecha de caducidad del cartucho antes del uso.

Para evitar que se produzca una infección, siga estas medidas de seguridad:

- Lávese bien las manos con agua y jabón antes de utilizar la pluma.
- Limpie el tapón de goma del cartucho con un algodón o una torunda, impregnados con alcohol.
- Evite en todo momento tocar el tapón de goma del cartucho.
- Si toca el tapón de goma del cartucho por accidente, límpielo de nuevo con una torunda impregnada en alcohol.
- No utilice la misma aguja para más de una persona.
- Utilice las agujas sólo una vez.

Componentes de la pluma precargada NutropinAq Pen:

La siguiente lista incluye los elementos necesarios para poner una inyección. Reúna todos estos componentes antes del uso.



El cartucho y la pluma de NutropinAq se suministran separadamente.

Parte I: preparación e inyección

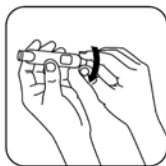
Siga las instrucciones de esta sección si utiliza la pluma por primera vez o va a cambiar un cartucho vacío.

Inspeccione todos los cartuchos nuevos antes del uso. En ocasiones, después de la refrigeración, es posible que observe la presencia de pequeñas partículas incoloras en la solución de NutropinAq, lo cual no es infrecuente en soluciones que contienen proteínas como NutropinAq y no indica que se haya modificado la concentración del producto. Deje que el cartucho adquiera la temperatura ambiente y muévelo suavemente. No lo agite. Si la solución está turbia, poco clara o contiene materia sólida, no se deberá utilizar el cartucho. Devuelva el cartucho a su farmacéutico o médico de cabecera.



1. Retire el tapón verde de la pluma y desenrosque el portacartuchos de la misma. Si es necesario, retire el cartucho vacío y deséchelo de forma adecuada.

2. Apriete el botón blanco de reajuste.



3. Gire la ruedecilla negra de dosificación en el sentido contrario a las agujas del reloj para colocarlo en su posición inicial hasta que deje de girar (*véase la ilustración*). A continuación, gire la ruedecilla de dosificación en el sentido de las agujas del reloj hasta alcanzar la primera posición en la que se oiga un clic (aproximadamente $\frac{1}{4}$ de giro). Esto garantiza el reajuste de la vara de empuje del émbolo, que vuelve a la posición inicial. Si no se lleva a cabo este paso, cuando se apriete la ruedecilla de dosificación por primera vez, NutropinAq se podría salir o el cartucho se podría romper.



4. Introduzca el cartucho en el portacartuchos y luego enrosque el portacartuchos de nuevo en la pluma (*tenga cuidado de no tocar el tapón de goma.*)

5. Retire el precinto de papel de la nueva aguja y enrósquela en el portacartuchos.

6. Retire con cuidado los dos tapones de protección de la aguja tirando ligeramente de ellos. No deseche el tapón más grande, puesto que se usará más tarde para extraer y desechar la aguja de forma adecuada.



7. Mientras sujeta la pluma con la aguja apuntando hacia arriba, toque con cuidado el portacartuchos para desplazar las burbujas de aire que pueda haber hacia la parte

superior. Mientras continúa sujetando la pluma precargada hacia arriba, ajuste la ruedecilla negra de dosificación introduciéndola hasta que haga clic. Verá aparecer una gota de solución.

Tenga paciencia: si no aparece el medicamento a los pocos segundos, es posible que tenga que apretar el botón de reajuste de nuevo.



8. Si no aparece una gota de medicamento, apriete el botón blanco de reajuste de nuevo. A continuación, gire la ruedecilla negra de dosificación en el sentido de las agujas del reloj (*véase la ilustración*) hasta que se oiga un clic (0,1 mg). Si, por accidente, la gira demasiado, gírela al revés hasta que oiga un clic (0,1 mg).

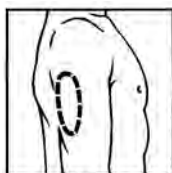
9. Mientras continúa sujetando la pluma hacia arriba, ajuste la ruedecilla negra de dosificación introduciéndola de nuevo y observe la punta de la aguja para comprobar si aparece una gota de medicina. Repita los pasos 8 y 9 hasta que aparezca.

10. Apriete el botón blanco de reajuste.



11. Seleccione la dosis requerida girando la ruedecilla negra de dosificación. Si no puede seleccionar la dosis completa, empiece un cartucho nuevo (como se describe en la Parte I) o inyecte la dosis parcial. Después, empiece un cartucho nuevo (como se describe en la Parte I) para administrar la cantidad restante de su medicación. Su médico o enfermero/a le aconsejarán sobre el procedimiento de administración de la última dosis del cartucho.

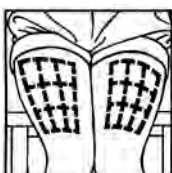
Limpie el lugar de la inyección con un algodón o gasa impregnada en solución aséptica. Los puntos de inyección incluyen la parte superior de los brazos, el abdomen y la parte superior de los muslos. Alterne los puntos de inyección para evitar molestias. Aunque tenga preferencia por un punto, deberá alternar los puntos de inyección.



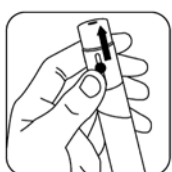
Parte superior del brazo



Abdomen



Muslo



12. Si utiliza el protector pasivo (o no utiliza el protector) continúe en el paso 13. Si utiliza el protector activo, deslice el protector en la pluma precargada y empuje los dos botones negros de cierre del protector de la aguja hacia la punta.

13. Coloque la punta de la pluma precargada en el punto de inyección preparado e introduzca la aguja en la piel empujando la pluma hacia abajo hasta que el protector esté totalmente presionado. Su médico o enfermero/a le mostrarán cómo hacerlo. En este momento estará preparado para administrar la dosis. Apriete la ruedecilla negra de dosificación. Espere 5 segundos después de apretar el botón y luego retire la pluma de la piel. Podría aparecer una gota de sangre. Si lo desea, ponga una tirita en el punto de inyección.

14. Retire el protector de la aguja de la pluma (si lo ha utilizado) y coloque el tapón de aguja más grande sobre una superficie plana. Deslice la aguja hacia adentro del tapón para recogerla y empuje hacia abajo cerrándolo del todo. Desenrosque la aguja y deséchela de forma adecuada. Su médico o enfermero/a le dirán cómo desechar los elementos empleados para la inyección. Guarde siempre el recipiente de recogida de las agujas fuera del alcance de los niños.

15. Ponga el tapón de la pluma y vuelva a colocarla en su funda con la ruedecilla negra de dosificación presionada hacia adentro. Siempre debe guardar la pluma en una nevera. No retire el cartucho entre las inyecciones. **NO CONGELAR.**

Para administrar otras inyecciones con la pluma precargada NutropinAq Pen, ponga una aguja nueva, apriete el botón blanco de reajuste y seleccione su dosis.

Parte II: conservación y mantenimiento

Siga estos consejos para garantizar el cuidado adecuado de la pluma precargada NutropinAq Pen:

- Mantenga siempre la pluma precargada y el cartucho NutropinAq en una nevera y protéjalos de la luz cuando no los esté usando.
- Puede sacar la pluma y el cartucho de la nevera hasta 45 minutos antes del uso.
- No permita que se congele la pluma y/o el cartucho NutropinAq. Póngase en contacto con su médico o enfermero/a para cambiarlo si la pluma o el cartucho no funcionan.
- Evite temperaturas extremas. La solución en el cartucho es estable durante 28 días después de usarlo por primera vez cuando se conserva entre 2 y 8°C.
- Si necesita limpiar la pluma no la ponga en agua. Utilice un paño húmedo para eliminar la suciedad. No use alcohol.
- Al iniciar un cartucho nuevo, es posible que tenga que repetir los pasos 8 y 9 de la Parte I hasta un total de 6 veces (0,6 mg) para eliminar las burbujas de aire que pueda haber. Pueden quedar pequeñas burbujas sin que la dosis se vea afectada.
- La pluma precargada debe contener la solución NutropinAq en uso. No retire el cartucho entre inyecciones.
- El cartucho de NutropinAq puede usarse durante un máximo de 28 días.
- No guarde la pluma precargada NutropinAq Pen con la aguja puesta.

Parte III: agujas para la pluma precargada NutropinAq Pen

Su médico o enfermero/a le recomendará una aguja que sea adecuada para Vd. Utilice siempre las agujas recomendadas.

Es posible que las agujas procedentes de otras regiones o países no sirvan para su pluma precargada NutropinAq Pen. Si viaja fuera de la Unión Europea, asegúrese de llevar consigo agujas suficientes para el tiempo que dure su estancia.

Parte IV: preguntas frecuentes

P: ¿Debo cambiar la aguja cada vez que utilizo la pluma precargada NutropinAq Pen?

R: Sí. Debe utilizarse una aguja nueva para cada inyección. La aguja sólo es estéril la primera vez que se usa.

P: ¿Dónde debo guardar la pluma precargada NutropinAq Pen?

R: La pluma precargada NutropinAq Pen se debe guardar en su funda y en una nevera cuando haya un cartucho insertado. Al viajar, lleve la pluma precargada en una nevera portátil. **NO CONGELAR.**

P: ¿Por qué conservo la medicación en la nevera?

R: Para mantener su concentración.

P: ¿Puedo almacenar la pluma precargada NutropinAq Pen en el congelador?

R: No. La congelación dañaría la pluma y al medicamento.

P: ¿Durante cuánto tiempo puedo dejar la pluma precargada NutropinAq Pen y el cartucho NutropinAq fuera de la nevera?

R: Recomendamos que no sea más de una hora. Su médico o enfermero/a le aconsejará acerca de la conservación de la pluma.

P: ¿Cuál es la dosis máxima que puede administrar la pluma precargada NutropinAq Pen en una inyección?

R: La pluma precargada NutropinAq Pen puede administrar una dosis mínima de 0,1 mg hasta una dosis máxima de 4,0 mg (40 clicks). Si usted intenta dosificar más de 4 mg de una sola vez, o bien se verterá el medicamento fuera de la aguja y se perderá, o bien se ejercerá un exceso de presión en el cartucho y puede romperse.

P: ¿Puedo girar la ruedecilla negra de dosificación hacia atrás si la he girado demasiado?

R: Sí. Puede girar la ruedecilla negra de dosificación hacia atrás hasta que aparezca el número correcto en la pantalla LCD.

P: ¿Qué debo hacer si la solución que queda en el cartucho no es suficiente para mi próxima dosis?

R: Su médico o enfermero/a le aconsejará qué hacer para la última dosis del cartucho.

P: ¿Por qué tengo que girar hacia atrás la ruedecilla negra de dosificación de la pluma precargada NutropinAq Pen cada vez que cambio el cartucho?

R: Esto garantiza que la vara de empuje del émbolo vuelva a la posición inicial. Si no se hace, el líquido se saldría de la aguja al colocar un cartucho nuevo en la pluma.

P: ¿Puedo utilizar la pluma precargada NutropinAq Pen sin los protectores?

R: Sí. La pluma precargada NutropinAq Pen funciona sin los protectores, ya que son opcionales para ayudarle a administrar la inyección.

P: ¿Qué debo hacer si se me cae la pluma precargada NutropinAq Pen?

R: Si se le cae la pluma precargada NutropinAq Pen, compruebe si el cartucho está dañado. También debe comprobar la pluma para determinar si la ruedecilla negra de dosificación se mueve hacia arriba y hacia abajo de forma adecuada y el contador LCD funciona. Si su cartucho o su pluma están dañados, pida a su médico o enfermero/a que se los cambien.

P: ¿Durante cuánto tiempo puedo utilizar la pluma precargada NutropinAq Pen?

R: La pluma precargada NutropinAq Pen está diseñada para que dure 24 meses desde el momento en que use la pluma por primera vez.

P: ¿Qué significan las letras ‘bt’ que parpadean en la pantalla LCD?

R: Quieren decir que las pilas de la pluma precargada NutropinAq Pen se están descargando. Póngase en contacto con su médico o enfermero/a para que se las cambien. En general, las pilas duran 24 meses y tienen 4 semanas de vida desde el momento en que las letras ‘bt’ comienzan a parpadear.

P: ¿Cómo cambio la pluma precargada NutropinAq Pen?

R: Póngase en contacto con su médico o enfermero/a si necesita una pieza de recambio o si necesita cambiar la pluma entera.

Para más información, por favor contacte con el representante local. Su representante local es el mismo para el dispositivo de administración NutropinAq Pen y para el medicamento, según se detalla al dorso. Para contactar con el representante local, consulte la sección 6, al dorso de este prospecto.

CE 0459

Fabricante: IPSEN PHARMA BIOTECH S.A.S., Parc d'Activités du Plateau de Signes, CD no 402, 83870 Signes, France

Fecha de la última revisión de este prospecto:

NutropinAq es una marca registrada de Genentech, Inc

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LA(S) AUTORIZACIÓN(ES) DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) para somatropina, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Todos los productos:

Según la literatura disponible, generalmente se requieren dosis más altas de hormona de crecimiento durante las fases de inicio y mantenimiento del tratamiento en mujeres con un eje hipotalámico-hipofisario-gonadal intacto y con estrógenos por vía oral. Por tanto, para lograr una respuesta clínica y bioquímica equivalente en comparación con los hombres, es posible que el médico prescriptor deba considerar ajustar la dosis en pacientes mujeres.

Omnitrope (TAC: Sandoz), Zomacton y nombres asociados (TAC: Ferring), Norditropin y nombres asociados (TAC: Novo Nordisk), Genotropin y nombres asociados (TAC: Pfizer)

Según la literatura disponible, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal se puede ver afectado y se debe reevaluar durante la terapia con hormona de crecimiento en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, que previamente no se encontraron deficientes en este eje. Si es necesario, se debe iniciar el reemplazo de glucocorticoides. Además, es posible que los pacientes que ya reciben terapia sustitutiva con glucocorticoides necesiten ajustar la dosis de la terapia sustitutiva después de iniciar el tratamiento con somatropina.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para somatropina, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) somatropina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.