

Norditropin NordiFlex®

somatropina

I. Identificação do medicamento

Norditropin NordiFlex®

somatropina

Forma farmacêutica

Solução injetável de hormônio de crescimento humano biossintético.

Via de administração

Subcutânea

Apresentações

Norditropin NordiFlex® está disponível em três concentrações:

Norditropin NordiFlex® 5 mg/1,5 mL

Norditropin NordiFlex® 10 mg/1,5 mL

Norditropin NordiFlex® 15 mg/1,5 mL

Embalagens contendo uma caneta de aplicação pré-preenchida descartável com 1,5 mL de solução injetável de hormônio de crescimento humano, pronta para o uso.

USO PEDIÁTRICO OU ADULTO

Composição

Cada mL de Norditropin NordiFlex® 10 mg/1,5 mL contém:

somatropina..... 6,7 mg

Excipientes: manitol, histidina, poloxâmer, fenol e água para injetáveis.

1 mg de somatropina corresponde a 3 UI de somatropina

II. Informações ao paciente

1. Ação do medicamento

Norditropin NordiFlex® contém a substância ativa somatropina, que é o hormônio de crescimento humano biossintético, idêntico ao hormônio de crescimento produzido pelo organismo humano.

A somatropina estimula o crescimento em crianças e age no metabolismo de crianças e adultos.

2. Indicação do medicamento

Norditropin NordiFlex® é usado em crianças para tratar a deficiência de crescimento causada por:

- Ausência ou baixa produção de hormônio de crescimento;
- Síndrome de Turner (problema genético que pode afetar o crescimento);
- Função renal reduzida;
- Crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG).

Norditropin NordiFlex® é usado em adultos para repor o hormônio de crescimento se a sua produção manteve-se baixa desde a infância ou está prejudicada na fase adulta devido a um tumor, tratamento de um tumor ou uma doença que afete a glândula que produz o hormônio de crescimento.

3. Riscos do medicamento

Contra-indicações

Você não deve usar Norditropin NordiFlex® se você:

- For alérgico ao fenol ou a qualquer outro componente do medicamento;
- Tiver feito transplante renal;
- Estiver grávida;
- Estiver amamentando;
- Tiver um tumor ativo (câncer). O tumor deve estar inativo e você deve ter finalizado seu tratamento anti-tumoral antes de iniciar seu tratamento com Norditropin NordiFlex®;
- Tiver uma doença aguda crítica, por exemplo, cirurgia de peito aberto, cirurgia abdominal, trauma múltiplo acidental ou falência respiratória aguda;
- Tiver parado de crescer (epífises fechadas) e você não tiver deficiência de hormônio de crescimento.

Não deixe de informar ao seu médico se você:

- For portador de diabetes;
- Teve câncer ou outro tipo de tumor;
- Tiver dores de cabeça recorrentes, problemas na visão, náusea ou vômito;
- Tiver função tireoidiana anormal;
- Tiver manqueira ou dor na lombar, que podem ser sinais de coluna curvada (escoliose);
- Tem mais de 60 anos de idade ou fez tratamento com somatropina quando adulto por mais de 10 anos, visto que a experiência é limitada;
- Tiver problema renal, sua função renal deve ser monitorada pelo seu médico.

Se qualquer um dos casos acima se aplicar a você, Norditropin NordiFlex® pode não ser adequado. Seu médico lhe dará orientação.

Seu médico medirá sua altura, peso e sua capacidade de produzir hormônio de crescimento, antes de prescrever Norditropin NordiFlex®.

Advertências e Precauções

Seu médico discutirá os benefícios e riscos de Norditropin NordiFlex® com você.

Leia toda esta bula cuidadosamente, pois ela contém informações importantes para você.

Se você tiver mais perguntas, pergunte a seu médico ou farmacêutico.

Norditropin NordiFlex® foi prescrito para você e você não deve oferecê-lo para outras pessoas.

Não use Norditropin NordiFlex® se a solução de hormônio de crescimento na caneta pré-preenchida não estiver límpida e incolor. Verifique isso virando a caneta de cabeça para baixo uma ou duas vezes.

A fim de evitar o risco de transmissão de doenças, Norditropin NordiFlex® deve ser utilizado somente por uma pessoa.

Para garantir a aplicação da dose correta e evitar a injeção de ar, verifique o fluxo da solução antes de realizar a primeira injeção com um Norditropin NordiFlex® novo. Não use Norditropin NordiFlex® se uma gota do hormônio de crescimento não aparecer na ponta da agulha.

Norditropin NordiFlex® não deve ser agitado vigorosamente em nenhum momento e deve ser manuseado com cuidado.

Em casos muito raros, crianças tratadas com somatropina apresentaram dor no quadril, no joelho ou começaram a mancar. Estes sintomas podem ser causados pela doença de Legg-Calvé-Perthes (doença na extremidade do osso da coxa) ou pela epífise femoral deslocada (a extremidade do osso se desloca da cartilagem) e podem não estar relacionados com o medicamento.

As seguintes doenças foram relatadas em pacientes tratados com somatropina, entretanto, não há evidência de que a somatropina seja responsável por causar:

- Leucemia;
- Reincidência de tumores cerebrais.

Se você achar que sofre de alguma dessas doenças, informe seu médico.



O uso de Norditropin NordiFlex[®] não se destina a crianças que são pequenas devido à baixa estatura idiopática ou estatura familiar baixa.

Se você ficar grávida durante o uso de Norditropin NordiFlex[®], pare o tratamento e informe a situação ao seu médico. Não é recomendado o uso de Norditropin NordiFlex[®] durante a amamentação, porque a somatropina pode passar para o seu leite.

Principais interações medicamentosas

Informe ao seu médico todos os medicamentos que você está usando, especialmente os seguintes:

- Glicocorticoides ou esteroides sexuais (por exemplo, esteroides anabólicos e estrogênio): sua altura na fase adulta pode ser afetada se você usar Norditropin NordiFlex[®] e glicocorticoides ou esteroides sexuais ao mesmo tempo;
- Ciclosporina (imunossupressor): sua dose pode precisar de ajuste;
- Insulina: sua dose pode precisar de ajuste;
- Hormônio da tireoide: sua dose pode precisar de ajuste;
- Anticonvulsivantes: sua dose pode precisar de ajuste.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. Modo de uso

Norditropin NordiFlex[®] é uma solução límpida e incolor.

Você deve injetar Norditropin NordiFlex[®] sob a pele todas as noites antes de deitar. Você deve variar os locais de aplicação para não prejudicar a sua pele.

As agulhas da Novo Nordisk foram desenvolvidas para serem usadas com Norditropin NordiFlex[®].

Se você esquecer de aplicar uma dose, aplique a próxima normalmente, sem duplicar sua dose.

Siga cuidadosamente as instruções de uso descritas no final desta bula conforme a concentração de seu Norditropin NordiFlex[®].

Posologia

Seu médico informará a quantidade de Norditropin NordiFlex[®] que você deve aplicar.

Em crianças a quantidade dependerá do peso corpóreo ou da área da superfície corpórea.

As doses usuais recomendadas estão indicadas a seguir.

- Em crianças com baixa produção ou falta de hormônio de crescimento:
25 a 35 microgramas/Kg/dia ou 0,7 a 1,0 mg/m²/dia
- Em crianças com Síndrome de Turner ou doenças renais:
50 microgramas/Kg/dia ou 1,4 mg/m²/dia
- Em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional:
33 a 67 microgramas/Kg/dia ou 1 a 2 mg/m²/dia
- Em adultos com baixa produção ou falta de hormônio de crescimento:
Uma dose inicial normal é de 0,1 a 0,3 mg/dia. Esta dose é aumentada a cada mês até que você receba a dose necessária. A dose diária varia de pessoa para pessoa, mas normalmente é de até 1,0 mg/dia. Seu médico decidirá qual dose diária você necessita.

Se você se esquecer de aplicar uma dose, aplique a próxima normalmente, sem duplicar sua dose.

Se você usa Norditropin NordiFlex[®] para o tratamento da deficiência do crescimento devido à Síndrome de Turner ou a uma doença renal, ou se você nasceu pequeno para a idade gestacional, você deve continuar o tratamento até que você pare de crescer.

Se você sofre de insuficiência de hormônio de crescimento, você se beneficiará do tratamento tanto durante a infância quanto na fase adulta. Você pode interromper o uso de Norditropin NordiFlex® a qualquer momento, mas antes de fazer isso consulte o seu médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. Reações adversas

Efeitos observados em adultos e crianças (frequência desconhecida):

- Erupção cutânea, chiado no peito, inchaço nos olhos, face ou lábios; colapso completo. Qualquer um desses efeitos podem ser sinais de reações alérgicas;
- Dor de cabeça, problemas na visão, mal-estar (náusea) e vômito. Estes podem ser sinais de aumento da pressão no cérebro;
- Os níveis séricos de tiroxina podem diminuir;
- Hiperglicemia (níveis elevados de glicose sanguínea).

Se você tiver algum desses efeitos, consulte um médico assim que possível. Pare de utilizar Norditropin® até que seu médico diga que você pode continuar o tratamento.

A formação de anticorpos contra somatotropina foi raramente observada durante o tratamento com Norditropin®. Níveis aumentados de enzimas hepáticas foram relatados.

Os efeitos colaterais em **crianças** são incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$) ou raros ($>1/10.000$ e $<1/1.000$). As crianças podem apresentar:

- Vermelhidão, coceira e dor no local da injeção;
- Dor de cabeça;
- Dores musculares e nas articulações;
- Mãos e pés inchados devido à retenção de líquido;
- Erupção cutânea.

Em crianças com Síndrome de Turner:

- Alguns casos de crescimento aumentado das mãos e pés comparados com a altura foram observados.
- Altas doses de Norditropin® possivelmente podem aumentar o risco de infecções no ouvido.

Os **adultos** podem apresentar:

Reação muito comum ($>1/10$)

- Mãos e pés inchados devido à retenção de líquido.

Reação comum ($>1/100$ e $1<10$)

- Dor de cabeça;
- Formigamento e dormência ou dor, principalmente nos dedos;
- Dores e rigidez nas articulações; dores musculares.

Reação incomum ($>1/1.000$ e $<1/100$)

- Diabetes mellitus tipo 2;
- Síndrome do túnel do carpo, formigamento e dor nos dedos e nas mãos;
- Coceira (pode ser intensa) e dor no local da injeção;
- Rigidez nos músculos.

Avise seu médico se você apresentar algum destes sintomas, pois pode ser necessário reduzir a sua dose. Converse com seu médico sobre isso.

Em casos raros ($>1/10.000$ e $<1/1.000$) podem ocorrer os seguintes efeitos colaterais em **crianças e adultos**:

- Reações alérgicas.

Você também deve informar ao seu médico se perceber qualquer outro efeito colateral não mencionado nesta bula.

6. Conduta em caso de superdose

Se você injetar uma quantidade muito grande de Norditropin NordiFlex®, procure orientação do seu médico. A aplicação de uma superdose por muitos anos pode resultar em sinais e sintomas do uso excessivo do hormônio de crescimento.

7. Cuidados de conservação e uso

Você deve conservar a solução injetável de Norditropin NordiFlex® à temperatura de 2 °C a 8 °C (no refrigerador), dentro de sua embalagem original. Você não deve congelar ou expor o produto ao calor.

Este medicamento, depois de aberto, somente poderá ser consumido em até 28 dias à temperatura de 2 °C a 8 °C (no refrigerador). Opcionalmente, no caso de Norditropin NordiFlex® 10 mg/1,5 mL, depois de aberto, o produto pode ser mantido à temperatura de até 25 °C por um período máximo de 21 dias.

Use sempre uma agulha nova a cada injeção.

Não deixe a agulha rosqueada ao Norditropin NordiFlex® e mantenha sempre a tampa da caneta bem fechada quando não estiver em uso.

Não use Norditropin NordiFlex® caso tenha sido congelado ou exposto a temperaturas excessivas.

Nunca use Norditropin NordiFlex® após o prazo de validade impresso na embalagem.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III. Informações técnicas aos profissionais de saúde

1. Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas

A somatropina é um hormônio endócrino com efeito metabólico e promotor do crescimento.

Os principais efeitos de Norditropin NordiFlex® são a estimulação do crescimento somático e esquelético e a influência pronunciada nos processos metabólicos do corpo.

Quando a deficiência de hormônio de crescimento é tratada, ocorre a normalização da composição corporal, resultando em aumento na massa corporal magra e decréscimo na massa gordurosa.

A somatropina exerce a maior parte de suas ações através do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), que é produzido nos tecidos de todo o corpo, mas predominantemente pelo fígado. Mais de 90% do IGF-I apresenta-se ligado a proteínas ligantes (IGFBPs), das quais a IGFBP-3 é a mais importante.

Um efeito lipolítico e poupador de proteínas do hormônio torna-se de particular importância durante o estresse.

A somatropina também aumenta a formação óssea, constatada por um aumento nos níveis plasmáticos dos marcadores bioquímicos ósseos. Em adultos, a massa óssea é levemente reduzida durante os meses iniciais de tratamento devido à reabsorção óssea mais pronunciada, entretanto a massa óssea aumenta com o tratamento prolongado.

Propriedades farmacocinéticas

A infusão intravenosa de Norditropin® (33 ng/Kg/min por 3 horas) em 9 pacientes com deficiência de hormônio de crescimento apresentou os seguintes resultados: meia-vida sérica de $21,1 \pm 1,7$ min, taxa de *clearance* metabólico de $2,33 \pm 0,58$ mL/Kg/min e volume de distribuição de $67,6 \pm 14,6$ mL/Kg.

2. Resultados de eficácia

Uma importante melhoria no diagnóstico e tratamento da deficiência de hormônio de crescimento (GH - growth hormone) pôde ser observada nas últimas décadas. Em 2000 foi publicado um consenso¹ onde diversas sociedades médicas de todo o mundo participaram ativamente revisando e discutindo tudo que havia sido publicado até então. Devido à alta eficácia do GH recombinante, está estabelecido que crianças com deficiência devem receber doses diárias no período noturno. Em 2001, mais um consenso² foi realizado e com toda a revisão foi comprovada a segurança do GH recombinante.

Em 2001 foi publicado um estudo mostrando que após a introdução de GH existe rápida retomada do crescimento³. Considera-se uma resposta adequada se a velocidade de crescimento atinge 8 a 10 cm/ano ou, pelo menos, 2 cm ou mais por ano, em relação à fase pré-tratamento e, preferencialmente, que seja superior à velocidade de crescimento para a idade óssea da criança. O tratamento deve ser iniciado precocemente, buscando-se otimizar o esquema terapêutico já no início da puberdade, pois a altura final tem forte relação com a altura da puberdade⁴. Em 2002 foi publicado um estudo mostrando que a eficácia e a segurança do uso de GH podem ser otimizadas quando se analisam os níveis de fatores de crescimento⁵.

1. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the Growth Hormone Research Society. **J Clin Endocrinol Metab** 2000 Nov;85(11):3990-3
2. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. **J Clin Endocrinol Metab** 2001 May;86(5):1868-70.
3. De Muinck Keizer-Schrama S, Rikken B, Hokken-Koelega A, Wit JM, Drop S. Terapia com hormônio de crescimento recombinante em crianças com deficiência de GH e crianças com baixa altura idiopática. – Estudo comparativo por 6 anos. **Arq Bras Endocr Metab** 2001; 45(Suppl2) S215.
4. Rochiccioli P, et al. Final height and pubertal development in children with growth hormone deficiency after long-term treatment. **Horm Res** 1995;43(4):132-4.
5. Cohen P, et al. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to growth hormone (GH) in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. **J Clin Endocrinol Metab** 2002 Jan;87(1):90-98.

3. Indicações

Crianças:

Deficiência de crescimento causada por insuficiência de hormônio de crescimento, deficiência de crescimento em meninas causada por disgenesia gonadal (Síndrome de Turner), atraso do crescimento em crianças pré-púberes devido à doença renal crônica e crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG).

Adultos:

Pronunciada deficiência de hormônio de crescimento em disfunção hipotálamo-hipofisária conhecida (um outro eixo deficiente além da prolactina), demonstrada por meio de dois testes provocativos, após a instituição da terapia de reposição adequada para qualquer outro eixo deficiente.

Insuficiência de hormônio de crescimento no início da infância, reconfirmada por meio de dois testes provocativos.

Em adultos, o teste de tolerância à insulina é o teste provocativo de escolha. Quando o teste de tolerância à insulina é contra-indicado, testes provocativos alternativos devem ser utilizados. A combinação arginina-hormônio de liberação do hormônio de crescimento é recomendada. Um teste de arginina ou glucagon também pode ser considerado. Contudo, estes testes apresentam menor valor diagnóstico do que o teste de tolerância à insulina.

4. Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

A somatotropina não deve ser usada quando há evidência de atividade tumoral.

O tumor intracraniano deve estar inativo e a terapia antitumoral deve ser finalizada antes do início da terapia com hormônio de crescimento. O tratamento deve ser descontinuado se houver evidência de crescimento tumoral.

Gravidez e lactação.

A somatotropina não deve ser usada para promoção do crescimento longitudinal em crianças com a epífise fechada.

Pacientes portadores de doença aguda crítica sofrendo complicações subsequentes a uma cirurgia cardíaca por toracotomia, cirurgia abdominal, trauma múltiplo acidental, insuficiência respiratória aguda ou condições semelhantes, não devem ser tratados com Norditropin NordiFlex®.

Para crianças com doença renal crônica, o tratamento com Norditropin NordiFlex® deve ser interrompido em caso de transplante renal.

5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Norditropin NordiFlex® é uma caneta pré-preenchida desenvolvida para ser usada com as agulhas da Novo Nordisk.

A dose é individual. Geralmente, a injeção subcutânea diária é recomendada à noite. Deve-se variar o local das injeções para evitar lipoatrofia. Para aplicar o produto, consultar as instruções de uso no final desta bula correspondentes à concentração de Norditropin NordiFlex®.

Os pacientes devem ser alertados a lavar bem as mãos com água e sabão antes de manusear Norditropin NordiFlex®.

Norditropin NordiFlex® não deve ser agitado vigorosamente em nenhum momento.

Uma vez aberto, Norditropin NordiFlex® pode ser armazenado por, no máximo, 28 dias à temperatura de 2 °C a 8 °C (no refrigerador). **Opcionalmente, no caso de Norditropin NordiFlex® 10 mg/1,5 mL**, depois de aberto, pode-se armazenar à temperatura de até 25 °C por, no máximo, 21 dias.

Não usar se o produto tiver sido congelado ou exposto a temperaturas excessivas.

Nunca usar Norditropin NordiFlex® após o prazo de validade impresso na embalagem.

6. Posologia

As doses usuais recomendadas estão indicadas a seguir:

Crianças:

- Insuficiência de hormônio de crescimento:
25 a 35 microgramas/Kg/dia ou 0,7 a 1,0 mg/m²/dia
- Doença renal crônica ou Síndrome de Turner:
50 microgramas/Kg/dia ou 1,4 mg/m²/dia
- Em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional:
33 a 67 microgramas/Kg/dia ou 1 a 2 mg/m²/dia

Adultos:

- Terapia de reposição: É recomendado começar o tratamento com uma dose baixa de 0,1 a 0,3 mg/dia e aumentar gradualmente a dose, a intervalos mensais, para atender a necessidade individual do paciente. A determinação sérica do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) pode servir de guia para a titulação da dose. A dose necessária declina com a idade. As doses de manutenção variam de pessoa para pessoa, mas raramente excedem 1,0 mg/dia (3 UI/dia).

7. Advertências

Não usar Norditropin NordiFlex® se a solução da caneta pré-preenchida não estiver límpida e incolor. Verifique isso virando a caneta de cabeça para baixo uma ou duas vezes.

Para garantir a dosagem apropriada e evitar injeção de ar, verifique o fluxo da caneta antes da primeira injeção de uma nova caneta Norditropin NordiFlex®.

Não usar Norditropin NordiFlex® se uma gota da solução de hormônio de crescimento não aparecer na ponta da agulha. Crianças tratadas com somatropina devem ser avaliadas regularmente por um especialista em crescimento infantil.

O tratamento com somatropina sempre deve ser iniciado por um médico especialista na deficiência do hormônio de crescimento e seu tratamento. O mesmo se aplica ao controle da Síndrome de Turner, da doença renal crônica e da criança nascida pequena para a idade gestacional.

A dose máxima recomendada não deve ser excedida.

O estímulo do crescimento longitudinal em crianças somente pode ser realizado até que os discos epifisários estejam fechados.

Deficiência do hormônio de crescimento em adultos:

A deficiência do hormônio de crescimento em adultos é uma doença para a vida toda e precisa ser tratada de acordo. No entanto, a experiência em pacientes acima de 60 anos de idade e em pacientes tratados por mais de 10 anos na fase adulta com hormônio de crescimento ainda é limitada.

Síndrome de Turner:

Recomenda-se o monitoramento do crescimento das mãos e dos pés nos pacientes com Síndrome de Turner tratados com hormônio de crescimento e deve-se considerar uma redução da dose para a menor dose recomendada se for observado crescimento elevado.

Meninas com Síndrome de Turner geralmente apresentam um risco aumentado de otite média, razão pela qual se recomenda avaliação otológica cuidadosa.

Doença renal crônica:

O atraso do crescimento em crianças com doença renal crônica deve ser claramente estabelecido antes do tratamento com somatropina, através da monitoração do crescimento acompanhada do tratamento ideal para doença renal ao longo de um ano. O controle tradicional da uremia com a medicação habitual e, se necessário, diálise devem ser mantidos durante a terapia com somatropina.

Pacientes com doença renal crônica normalmente apresentam declínio da função renal como parte da evolução natural da doença. Contudo, como medida de precaução, durante o tratamento com somatropina, a função renal deve ser monitorada quanto a um declínio excessivo ou um aumento na taxa de filtração glomerular (o que pode ser atribuído à hiperfiltração).

Neoplasias:

Não há evidência de aumento de risco de malignidade *de novo* em crianças ou adultos tratados com somatropina.

Não há evidências de risco aumentado de recorrência de malignidades em crianças ou adultos tratados com somatropina.

Um ligeiro aumento global de neoplasias secundárias tem sido observado em crianças tratadas com hormônio de crescimento, sendo os tumores intracranianos os mais frequentes. O fator de risco dominante para as neoplasias secundárias parece ser a exposição prévia à radiação.

Pacientes com doenças malignas anteriores devem ser cuidadosamente monitorados para recorrência de doença maligna. O tratamento com somatropina deve ser interrompido em caso de qualquer desenvolvimento ou recorrência de doença maligna.

A ocorrência de leucemia foi relatada em um pequeno número de pacientes com deficiência do hormônio de crescimento, alguns dos quais haviam sido tratados com somatropina. Com base nas evidências atuais, é improvável que a somatropina seja responsável pelo aparecimento de leucemia. Em pacientes em remissão completa de tumores ou doenças malignas, a terapia com o hormônio de crescimento não foi associada a um aumento na taxa de recidiva da doença. Contudo, pacientes que atingiram a remissão completa da doença maligna devem ser cuidadosamente monitorados quanto à recidiva da doença, após o início da terapia com Norditropin NordiFlex®.

Hipertensão intracraniana benigna:

Casos muito raros de hipertensão intracraniana benigna foram relatados. Quando apropriado, o tratamento com somatropina deve ser descontinuado.

No caso de dor de cabeça grave ou recorrente, sintomas visuais, náuseas e/ou vômitos, a fundoscopia para detecção de papiledema é recomendada. Se o papiledema for confirmado, o diagnóstico de hipertensão intracraniana benigna deve ser considerado e, se necessário, o tratamento com somatropina deve ser descontinuado.

Atualmente, não há provas suficientes para orientar a tomada de decisão clínica em pacientes com hipertensão intracraniana resolvida. Se o tratamento com somatropina for reiniciado, monitorização cuidadosa dos sintomas de hipertensão intracraniana é necessária.

Pacientes com deficiência do hormônio de crescimento secundária a uma lesão intracraniana devem ser examinados com frequência para a progressão ou recorrência subjacente da doença.

Função tireoidiana:

A somatropina aumenta a conversão extratireoidal de T4 para T3 e pode desmascarar hipotireoidismo incipiente. Como o hipotireoidismo interfere na resposta à terapia com somatropina, os pacientes devem ser submetidos a avaliações periódicas da função tireoidiana e receber terapia de reposição com hormônios tireoidianos, quando indicado.

Pacientes com Síndrome de Turner apresentam um aumento no risco de desenvolvimento de hipotireoidismo primário associado com anticorpos antitireoidianos.

Escoliose:

A escoliose pode progredir durante o rápido crescimento em crianças. Os sinais de escoliose devem ser monitorados durante o tratamento. Entretanto, o tratamento com hormônio de crescimento não demonstrou aumentar a incidência ou gravidade da escoliose.

O deslocamento da epífise femoral proximal pode ocorrer mais frequentemente em pacientes com distúrbios endócrinos e a doença de Legg-Calvé-Perthes (osteochondrose juvenil da cabeça do fêmur) pode ocorrer mais frequentemente em pacientes de baixa estatura. Estas doenças podem manifestar-se pelo aparecimento de manqueira ou queixas de dor no quadril ou nos joelhos, de modo que os médicos e pais devem ser alertados quanto a essa possibilidade.

Metabolismo dos carboidratos:

O tratamento com somatropina pode diminuir a sensibilidade à insulina, particularmente com altas doses em pacientes suscetíveis e consequentemente pode ocorrer hiperglicemia em pacientes com capacidade inadequada de secreção de insulina.

Como resultado, a deficiência de tolerância à glicose não diagnosticada previamente e diabetes mellitus podem ser desmascarados durante o tratamento com somatropina.

Assim, os níveis de glicose devem ser monitorados periodicamente em todos os pacientes tratados com somatropina, especialmente naqueles com fatores de risco para diabetes mellitus, como obesidade, Síndrome de Turner ou histórico familiar de diabetes mellitus. Pacientes com diabetes tipo 1 ou 2 pré-existente ou tolerância a glicose comprometida

devem ser monitorados de perto durante a terapia com somatropina. As doses de hipoglicemiantes (por exemplo, insulina ou agentes orais) podem necessitar de ajuste quando a terapia com somatropina for necessária a estes pacientes.

IGF-I:

Recomenda-se medir o nível de IGF-I antes do início do tratamento e regularmente após o início do mesmo.

Houve relatos de óbitos após o início da terapia com hormônio de crescimento em pacientes pediátricos com Síndrome de Prader-Willi, para a qual o Norditropin® não é aprovado. Os óbitos foram relatados em pacientes que apresentavam um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade grave, histórico de obstrução das vias aéreas superiores ou apneia do sono, ou infecção respiratória não identificada.

A terapia de reposição com Norditropin NordiFlex® em adultos com deficiência de hormônio de crescimento deve ser, preferencialmente, monitorada por um endocrinologista com experiência particular em doença hipofisária.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O medicamento não exerce nenhuma influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Idosos: A experiência com o uso de hormônio de crescimento em pacientes acima de 60 anos de idade ainda é limitada.

Crianças: O uso em crianças deve se restringir unicamente às indicações do produto.

Grávidas e lactantes: Até o momento, não há dados suficientes sobre a segurança do uso da somatropina durante a gravidez. A possibilidade da somatropina ser secretada no leite materno não pode ser descartada.

9. Interações medicamentosas

O tratamento concomitante com glicocorticoides inibe o efeito do crescimento promovido pela somatropina.

Os pacientes com deficiência do hormônio adrenocorticotrópico devem ter sua terapia de reposição de glicocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar a inibição do efeito da somatropina.

Dados de um estudo de interação realizado em adultos com deficiência do hormônio de crescimento, sugerem que a administração de somatropina pode aumentar o clearance de compostos conhecidos por serem metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450. O clearance de compostos metabolizados pelo citocromo P450 3A4 (por exemplo, esteroides sexuais, corticosteroides, anticonvulsivantes e ciclosporina) podem ser especialmente aumentados, resultando na diminuição do nível plasmático desses compostos. A significância clínica disto é desconhecida.

Para pacientes tratados com insulina, pode ser necessário um ajuste de dose da insulina após o início do tratamento com somatropina.

10. Reações adversas a medicamentos

Pacientes com deficiência do hormônio de crescimento são caracterizados pela deficiência do volume extracelular.

Quando o tratamento com a somatropina é iniciado, a deficiência é corrigida. A retenção de fluidos com edema periférico pode ocorrer especialmente em adultos. Artralgia moderada, dor muscular e parestesia também podem ocorrer, porém, são geralmente autolimitadas. Os sintomas são geralmente passageiros, dose dependentes e podem requerer redução temporária da dose.

Os efeitos colaterais em **crianças** são incomuns ($>1/1.000$ e $< 1/100$) ou raros ($>1/10.000$ e $<1/1.000$). As crianças podem apresentar:

- Edema periférico;
- Reação no local de aplicação;
- Dor no local de aplicação;
- Cefaleia;
- Artralgia e mialgia;
- Erupção cutânea.

Em crianças com Síndrome de Turner, aumento no crescimento das mãos e dos pés foi relatado durante a terapia com Norditropin®.

Uma tendência ao aumento da incidência de otite média e otite externa em pacientes com Síndrome de Turner tratados com altas doses de Norditropin® foi observada em dois estudos clínicos abertos randomizados. No entanto, o aumento de infecções auditivas não resultou em mais cirurgias nos ouvidos/inserções de tubo comparado a um grupo com dosagem menor no estudo clínico.

Os **adultos** podem apresentar:
Reação muito comum (>1/10):

- Edema periférico.

Reação Comum (>1/100 e <1/10):

- Cefaleia e parestesia;
- Artralgia e mialgia;

Reação Incomum (>1/1.000 e <1/100)

- Síndrome do Túnel do Carpo;
- Reação e dor no local da injeção;
- Prurido;
- Rigidez muscular;
- Diabetes mellitus tipo 2.

Em casos raros (>1/10.000 e <1/1.000) podem ocorrer os seguintes efeitos colaterais em **crianças e adultos**:

- Reações de hipersensibilidade generalizada.

Desenvolvimento de anticorpos contra o hormônio de crescimento tem sido observado raramente durante a terapia com Norditropin®.

Aumento do nível de fosfatase alcalina no sangue pode ser observado.

11. Superdose

A superdose aguda pode levar, inicialmente, à hipoglicemia e subsequentemente à hiperglicemia. A hipoglicemia foi detectada apenas bioquimicamente (ou seja, sem sinais clínicos). A superdose a longo prazo pode resultar em sinais e sintomas consistentes com os efeitos conhecidos do hormônio de crescimento humano em excesso.

12. Armazenagem

Norditropin NordiFlex® deve ser armazenado à temperatura de 2 °C a 8 °C (no refrigerador) dentro da embalagem original. Não congelar. Uma vez aberto, Norditropin NordiFlex® pode ser armazenado por, no máximo, 28 dias à temperatura de 2 °C a 8 °C. **Opcionalmente**, no caso de **Norditropin NordiFlex® 10 mg/1,5 mL**, depois de aberto, pode-se armazenar à temperatura de até 25 °C por, no máximo, 21 dias. Não usar se o produto foi congelado ou exposto a temperaturas excessivas.

Para data de fabricação, validade e número de lote, vide embalagem e rótulo.

IV. Dizeres legais

Registro MS 1.1766.0006

Farmacêutico responsável: Luciane M. H. Fernandes – CRF/PR nº 6002

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S

DK-2820 Gentofte, Dinamarca.



Importado e distribuído por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683
CEP: 83707-660 – Araucária – PR
CNPJ: 82.277.955/0001-55

Serviço de Atendimento ao Consumidor:

Disk Novo Nordisk: 0800 144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Norditropin Nordiflex[®] é marca registrada de propriedade da Novo Nordisk Health Care AG, Suíça.

© 2013 Novo Nordisk A/S

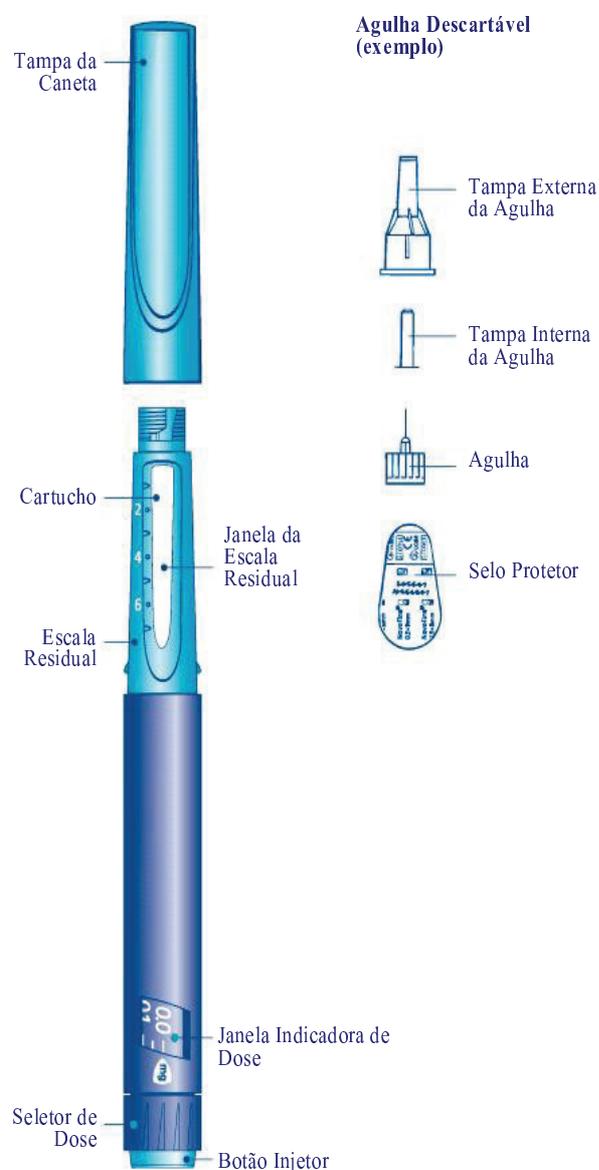
Norditropin NordiFlex®

somatropina 10 mg/1,5 mL

Instruções de uso

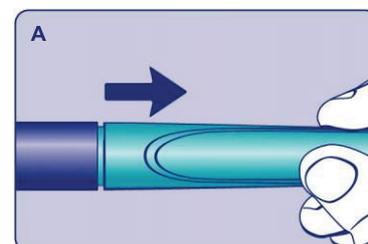
Norditropin NordiFlex® 10 mg/1,5 mL é uma caneta pré-preenchida com solução injetável de hormônio de crescimento humano. Em cada injeção, você pode selecionar doses de 0,05 a 3,0 mg. Simplesmente selecione a dose e injete. Norditropin NordiFlex® foi desenhado para ser usado com as agulhas descartáveis da Novo Nordisk de até 8 mm de comprimento.

Leia atentamente as instruções a seguir antes de utilizar Norditropin NordiFlex®. Seu médico determinará a dose correta para você. A dose está em miligramas (mg).



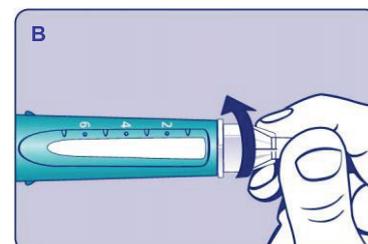
1. Preparando Norditropin NordiFlex® 10 mg/1,5 mL para injeção

A. Retire a tampa da caneta

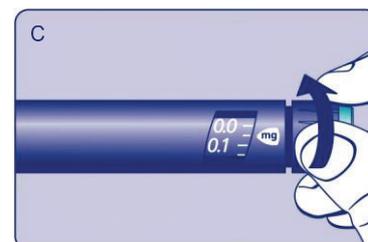


B. Remova o selo protetor de uma agulha descartável da Novo Nordisk e rosqueie a agulha firmemente na Norditropin NordiFlex®. Retire as tampas externa e interna da agulha. Separe a tampa externa da agulha para ser usada após a injeção.

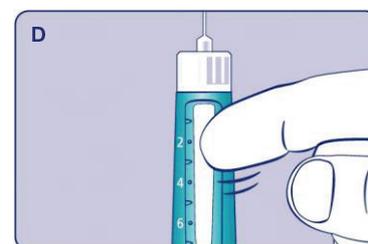
Sempre use uma agulha descartável da Novo Nordisk nova para cada injeção. Isso proporciona vários benefícios, incluindo a minimização do risco de injeção incorreta.



C. Para garantir a aplicação da dose apropriada e evitar a injeção de ar, verifique o fluxo da solução antes da primeira injeção, conforme mostrado a seguir: Selecione 0,05 mg.



D. Segure Norditropin NordiFlex® com a agulha apontada para cima e bata levemente no cartucho com seu dedo algumas vezes.

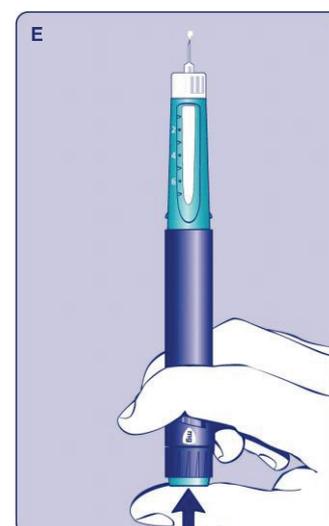


E. Segurando Norditropin NordiFlex® com a agulha para cima, pressione o botão injetor até o fim.

Repita o procedimento dos itens C a E até que uma gota do hormônio de crescimento apareça na ponta da agulha. Não use Norditropin NordiFlex® se uma gota do hormônio de crescimento não aparecer.

Sempre verifique o fluxo da solução antes das próximas injeções se Norditropin NordiFlex® tiver caído ou batido contra superfícies duras, ou se você não tiver certeza de que Norditropin NordiFlex® está funcionando corretamente.

Não use Norditropin NordiFlex® se a solução de hormônio de crescimento na caneta pré-preenchida não estiver límpida e incolor. Verifique isso virando a caneta de cabeça para baixo uma ou duas vezes.



2. Selecionando a dose

- F.** Verifique se o seletor de dose está ajustado em 0,0. Selecione o número de miligramas que precisa ser injetado.

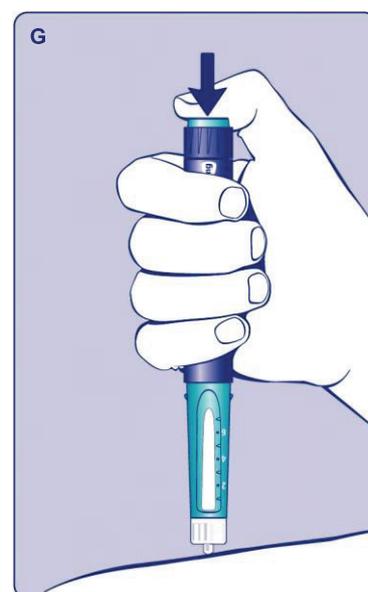
A dose pode ser corrigida para cima ou para baixo girando o seletor de dose em qualquer direção. Ao girar para trás deve-se ter cuidado para não pressionar o botão injetor, pois o hormônio de crescimento será liberado. Você não pode selecionar uma dose superior ao número de miligramas que restam no cartucho.



3. Aplicando a injeção

- G.** Use a técnica de injeção recomendada por seu médico. Insira a agulha em sua pele. Libere a dose pressionando o botão injetor até o fim. Tome cuidado para pressionar o botão somente quando estiver injetando.

Após a injeção, a agulha deve permanecer sob a pele por no mínimo 6 segundos. Mantenha o botão injetor totalmente pressionado até que a agulha seja retirada da pele. Isso garantirá a liberação de toda a dose.



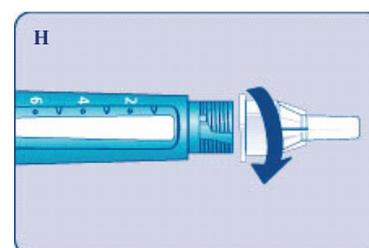
4. Removendo a agulha

- H.** Coloque a tampa externa da agulha. Desrosqueie a agulha e descarte-a com cuidado.

Sempre retire a agulha usada imediatamente após a injeção. Se você não retirar a agulha, pode entrar ar no cartucho e levar à aplicação de dose incorreta.

É importante que uma nova agulha seja usada para cada injeção. Os responsáveis pela aplicação da injeção devem seguir as medidas gerais de precaução para a remoção e descarte das agulhas, para eliminar o risco de acidentes.

Quando Norditropin NordiFlex® esvaziar, descarte a caneta cuidadosamente sem a agulha rosqueada.



5. Manutenção

Norditropin NordiFlex® foi desenvolvido para funcionar com precisão e segurança e deve ser manuseado com cuidado. Evite situações que podem danificá-lo. Proteja da poeira, sujeira e luz solar direta. Você pode limpar a parte externa de Norditropin NordiFlex® usando um algodão umedecido com álcool. Não encharque com álcool, lave ou lubrifique, uma vez que isso pode danificar o mecanismo.

(8-2041-68-001-1)