



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

SOMATROPINA

NORDITROPIN 5 mg/1,5 mL SOLUCION INYECTABLE P.B.968

NORDITROPIN 10 mg/1,5 mL SOLUCION INYECTABLE P.B.967

NORDITROPIN 15 mg/1,5 mL SOLUCION INYECTABLE P.B.1.373

2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y análogos. Somatropina y agonistas de somatropina.

Código ATC: H01AC01.

3.1. Farmacodinamia

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

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

Efectos farmacodinámicos

Cuando se trata la deficiencia de hormona de crecimiento, se logra una normalización de la composición corporal lo que da como resultado un aumento del tejido muscular y una disminución del tejido adiposo.

La somatropina ejerce la mayor parte de sus acciones a través del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1), que se produce en los tejidos de todo el cuerpo, pero predominantemente por el hígado.

Más del 90 % de IGF-1 se liga a las proteínas ligadoras (IGFBPs) de las cuáles la más importante es la IGFBP-3.

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

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

3.2. Farmacocinética

Después de la perfusión intravenosa de Norditropin a nueve pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento (33 ng/kg/min durante 3 horas), se observaron los siguientes resultados: la vida media en suero fue de $21,1 \pm 1,7$ min, la tasa de



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

aclaramiento metabólico de $2,33 \pm 0,58$ mL/kg/min y el espacio de distribución fue de $67,6 \pm 14,6$ mL/kg.

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

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

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Se han investigado en ratones y ratas los efectos farmacológicos generales sobre el SNC, sistemas cardiovascular y respiratorio después de la administración de Norditropin con y sin degradación forzada; también se ha evaluado la función renal. El producto degradado no mostró diferencia en su efecto cuando se comparó con las diferentes concentraciones de Norditropin. Los tres preparados mostraron que la disminución en el volumen de orina y la retención de los iones sodio y cloruro es, como se esperaba, dependiente de la dosis.

En ratas, se ha demostrado una farmacocinética similar entre los productos Norditropin.

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

4. INDICACIONES

Niños

Retraso en el crecimiento debido a deficiencia de hormona de crecimiento (GHD).
Retraso del crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner).
Retraso de crecimiento en niños prepuberales debido a enfermedad renal crónica.
Retraso del crecimiento en niños con talla baja nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), que no lograron mostrar recuperación del crecimiento a los 2 años de edad.

Adultos

Reemplazo de la hormona de crecimiento endógena en pacientes que presentan deficiencia de hormona del crecimiento, ya sea por sí sola o asociada con deficiencias hormonales múltiples (hipopituitarismo) como resultado de enfermedad pituitaria, enfermedad del hipotálamo, cirugía, terapia con radiación o trauma.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

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

Adultos

Hipopituitarismo de cualquier etiología con deficiencia de hormona de crecimiento: Al inicio del tratamiento con somatropina, se recomiendan dosis bajas de 0,15 - 0,3 mg/día, administrados mediante una inyección subcutánea diaria. La dosis debería ajustarse gradualmente, en función de los valores del factor de crecimiento de tipo insulínico 1 (IGF-1). La dosis final de hormona de crecimiento (GH) recomendada raramente excede de 1,0 mg/día. En general, debería administrarse la dosis mínima eficaz. En pacientes ancianos o con sobrepeso, pueden requerirse dosis menores.

Niños y adolescentes

Tratamiento a largo plazo en niños con déficit de crecimiento por secreción inadecuada de hormona de crecimiento: 0,7 - 1,0 mg/m² de superficie corporal por día o 0,025 - 0,035 mg/kg de peso corporal por día, mediante administración subcutánea.

Tratamiento a corto plazo (hasta 36 meses), de la talla baja en pacientes con Síndrome de Turner: 1,3 - 2 mg/m²/día o hasta una dosis de 0,045 - 0,067 mg/Kg/día por vía subcutánea.

0,050 mg/kg/día o 1,4 mg/m²/día.

Retraso del crecimiento en niños con talla baja nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), que no lograron mostrar recuperación del crecimiento a los 2 años de edad: Dosis 0,033 - 0,067 mg/kg/día o 1,0 - 2,0 mg/m² subcutánea/día

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Modo de empleo o forma de administración

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

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: En adultos, diabetes mellitus Tipo 2.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: En adultos, dolor de cabeza y parestesia.

Poco frecuentes: En adultos, síndrome del túnel carpiano. En niños, dolor de cabeza.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: En adultos, prurito.

Raras: En niños, erupción cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: En adultos, artralgia, rigidez de articulaciones y mialgia.

Poco frecuentes: En adultos, rigidez muscular.

Raras: En niños; artralgia y mialgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: En adultos, edema periférico (ver texto anterior).

Poco frecuentes: En adultos y niños, dolor en la zona de inyección. En niños, reacciones en la zona de inyección.

Raras: En niños, edema periférico.

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

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

La hormona de crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal de origen central previamente no

descubierta o hacer que las dosis bajas de sustitución de glucocorticoides sean inefectivas.

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.

Los datos de un estudio de interacción realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, sugieren que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos que se metabolizan por las isoenzimas del citocromo P-450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por la isoenzima CYP3A4 (p.ej., esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivos y ciclosporina) puede aumentar de forma especial dando lugar a niveles plasmáticos más bajos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

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

Los pacientes tratados con insulina pueden necesitar un ajuste de la dosis de insulina tras el inicio del tratamiento con somatropina.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento debe ser verificado antes de iniciar el tratamiento con el producto. Para ello hay que realizar el examen clínico del paciente con una anamnesis detallada, especialmente con respecto a las valoraciones auxológicas y la realización de exámenes de laboratorio, incluidos en el test de estímulo, para evaluar la funcionalidad hipotálamo-hipofisiaria.

Se considera necesario que un médico, experto en diagnóstico y terapia de pacientes con problemas relacionados con el déficit de crecimiento y de hormona crecimiento, controle la terapia.

Los pacientes que presenten neoplasia intra o extracraneana en remisión que estén recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento deben ser examinados cuidadosa y regularmente por el médico.

Los pacientes que presenten deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a un tumor intracraneano deben someterse a exámenes frecuentes para detectar la progresión o recurrencia del proceso de patología de base.

Síndrome de Prader-Willi: La somatropina no está indicado para el tratamiento de larga duración de pacientes pediátricos con retraso en el crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a menos que también tengan un diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han comunicado casos de apnea del



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

sueño y muerte súbita después de iniciar un tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historia de obstrucción de las vías respiratorias altas o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Sensibilidad a la Insulina: Debido a que la somatropina podría reducir la sensibilidad a la insulina, los pacientes deberían ser monitorizados para evidenciar la intolerancia a la glucosa. En los pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina podría requerir un ajuste después de que se inicie el tratamiento con somatropina.

Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento con somatropina.

El antecedente de una retinopatía estable no debería conllevar a la interrupción del tratamiento sustitutivo con somatropina. En caso de que se produzcan cambios pre-proliferativos y la presencia de retinopatía proliferativa, el tratamiento sustitutivo con somatropina debería interrumpirse.

Función tiroidea: La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3, por lo que puede desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Es preciso evaluar la función tiroidea antes de comenzar con el tratamiento somatropina y evaluarla regularmente durante el tratamiento. En los pacientes con hipopituitarismo, la terapia de sustitución estándar debe ser estrechamente monitorizada cuando se administra somatropina.

Hipertensión intracraneal benigna: En caso de cefalea intensa o recurrente, problemas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar examen del fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila, debería considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna (o pseudotumor cerebral) y suspender si es necesario el tratamiento con Norditropin. Actualmente, no existe un criterio establecido sobre la actitud clínica que debe adoptarse en los pacientes cuya hipertensión intracraneal ha remitido. Si se reinstaura el tratamiento con hormona de crecimiento, es necesario vigilar cuidadosamente la aparición de síntomas de hipertensión intracraneal.

Leucemia: Algunos niños con deficiencia de hormona de crecimiento han presentado leucemia (aumento del número de glóbulos blancos), hubiere o no recibido tratamiento con hormona de crecimiento. Sin embargo, no existe ninguna evidencia que muestre que la incidencia de leucemia está aumentada en quienes reciben la hormona de crecimiento en ausencia de factores predisponentes. No se ha probado ninguna relación causa efecto con el tratamiento con la hormona de crecimiento.

En el enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG), antes de iniciar la terapia, deberá descartarse otras causas o tratamientos médicos que podrían explicar el trastorno del crecimiento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En enanismo debido a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda medir los niveles plasmáticos de insulina y glucosa y repetir cada año dichos análisis antes de iniciar la terapia.

En pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus (p.ej., predisposición familiar a la diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, grave resistencia a la insulina, *acantosis nigrans*) debe realizarse una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO). En el caso de que exista una diabetes manifiesta, no debe administrarse la hormona de crecimiento.

En baja estatura debida a crecimiento intrauterino retardado (PEG) se recomienda determinar el nivel de IGF-1 en suero y luego repetir su medición dos veces al año. En el caso de que el nivel de IGF-1 supere, de manera repetida, los valores normales referidos a la edad y al estado puberal en más de +2 desviación estándar, se podrá considerar la relación IGF-1/IGFBP-3 para el cálculo de ajuste de dosis.

La ganancia en el crecimiento estatura que se logra en la baja estatura debida al crecimiento intrauterino retardado (PEG) con el tratamiento con hormona de crecimiento, puede perderse parcialmente si se concluye el tratamiento antes de que alcance la talla final.

Si se inyecta el medicamento en el mismo lugar durante mucho tiempo, puede dañar esta zona. Por tanto, es importante ir cambiando el lugar de inyección.

Al producirse la fusión epifisiaria, es preciso volver a confirmar la existencia de una deficiencia de GH con análisis endocrinológicos, y de estar presente, debe continuarse el tratamiento a las dosis indicadas para la deficiencia de GH en el adulto.

Es previsible que en el curso del tratamiento de reemplazo hormonal con hormona de crecimiento los adultos presenten retención de líquidos. Puede aparecer como edema y dolor articular o muscular.

Pacientes con insuficiencia renal crónica deben ser examinados para evidenciar la progresión de la osteodistrofia renal.

Aquellos sujetos que en edad pediátrica habían sido tratados con hormona de crecimiento hasta que fue obtenida la altura final, deben ser reevaluados para determinar deficiencia de hormona de crecimiento después del cierre de las epífisis y antes de comenzar la terapia de reemplazo a las dosis recomendadas para los adultos. Si el paciente no responde al tratamiento con Norditropin, puede haber desarrollado anticuerpos a la hormona de crecimiento. Su médico le realizará los exámenes apropiados para evaluarlo.

Si su edad es de más de 60 años o está en tratamiento con Norditropin durante un período largo, su médico lo controlará con frecuencia, puesto que los datos relativos al tratamiento en pacientes ancianos o de larga duración, son limitados.

8.2. Embarazo

Los estudios en animales relativos a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo posnatal son insuficientes. No existen datos clínicos disponibles en embarazadas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Por tanto, los medicamentos que contienen somatropina no están recomendados durante el embarazo ni en mujeres fértiles que no utilicen métodos anticonceptivos. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

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

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con Norditropin.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes de la fórmula.

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

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

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

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

Embarazo y lactancia.

10. SOBREDOSIS

Una sobredosis aguda podría producir inicialmente hipoglucemia seguido por hiperglucemia.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospecha su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Septiembre de 2020