



NORDITROPIN NORDIFLEX[®]

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

SISTEMA DE APLICAÇÃO 1,5 ML

SOLUÇÃO INJETÁVEL

5 mg/ 1,5 mL

Norditropin NordiFlex® **somatropina 5 mg/1,5 mL**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Norditropin NordiFlex® 5 mg/1,5 mL
somatropina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de somatropina

As embalagens de Norditropin NordiFlex® contêm:

- 1 sistema de aplicação pré-preenchido descartável multidose que contém um cartucho de 1,5 mL, vedado permanentemente em um sistema de aplicação de plástico.

O botão injetor do sistema de aplicação possui cor de acordo com a concentração: 5 mg/1,5 mL (laranja).

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

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

somatropina..... 3,3 mg

Excipientes: manitol, histidina, poloxâmer, fenol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

1 mg de somatropina corresponde a 3 UI de somatropina.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Deficiência de crescimento causada por insuficiência de hormônio de crescimento;

Deficiência de crescimento em meninas, causada por disgenesia gonadal (Síndrome de Turner);

Deficiência de crescimento em crianças pré-púberes devido a doença renal crônica;

Deficiência de crescimento em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) e que não conseguiram recuperar a estatura até os 2 anos de idade.

Adultos:

Pronunciada deficiência de hormônio de crescimento em disfunção hipotálamo-hipofisária conhecida (um outro eixo deficiente além da prolactina), demonstrada por meio de um teste provocativo, 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma importante melhora 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, do qual 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 deste hormônio 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 estatura final tem forte relação com a estatura 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. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Norditropin® contém somatropina, que é o hormônio do crescimento humano produzido por tecnologia de DNA recombinante. É um peptídeo anabólico de 191 aminoácidos estabilizados por duas pontes de dissulfeto com um peso molecular de aproximadamente 22.000 Daltons.

Os principais efeitos de Norditropin® 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-1), que é produzido nos tecidos de todo o corpo, mas predominantemente pelo fígado.

Mais de 90% do IGF-1 apresenta-se ligado a proteínas ligantes (IGFBPs), das quais a IGFBP-3 é a mais importante.

Os efeitos lipolítico e poupador de proteínas do hormônio de crescimento tornam-se de particular importância durante o estresse.

A somatropina também aumenta a remodelação 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 depuração metabólica de $2,33 \pm 0,58$ mL/Kg/min e volume de distribuição de $67,6 \pm 14,6$ mL/Kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

A somatropina não deve ser usada quando há evidência de atividade tumoral. Tumores intracranianos devem estar inativos 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.

A somatropina não deve ser usada para promoção do crescimento longitudinal em crianças com epífises fechadas.

Pacientes que sofrem de doença aguda crítica, a partir de complicações devido a cirurgia de peito aberto, cirurgia abdominal, trauma múltiplo acidental, insuficiência respiratória aguda ou condições similares, não devem ser tratados com Norditropin®.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 de criança nascida pequena para a idade gestacional.

A dose máxima recomendada não deve ser excedida (ver o item “8. Posologia e Modo de usar”).

O estímulo do crescimento longitudinal em crianças somente pode ser esperado antes que os discos epifisários se fechem.

A deficiência de hormônio de crescimento em adultos é uma doença para toda a vida e precisa ser tratada adequadamente. No entanto, a experiência de tratamento da deficiência de hormônio de crescimento em pacientes acima de 60 anos de idade e em adultos com mais de 10 anos de tratamento com hormônio do 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 somatropina 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 aumento de risco de otite média, razão pela qual se recomenda avaliação otológica cuidadosa.

Há necessidade de alguns cuidados durante o tratamento, incluindo a necessidade de monitorizar periodicamente o metabolismo glicídico através da dosagem de glicemia de jejum e pós-prandial, insulinemia de jejum e hemoglobina glicada. Em caso de alterações deve-se avaliar individualmente a necessidade de alteração ou suspensão da terapia com Norditropin®. Os níveis de IGF1 também devem ser mantidos dentro da faixa de normalidade e exame otológico periódico deve ser incluído no seguimento clínico. Medidas auxológicas para avaliar eficácia e monitorar proporções corporais devem ser realizadas em toda consulta durante o seguimento destes pacientes.

Doença renal crônica:

O atraso do crescimento deve ser claramente estabelecido antes do tratamento com somatropina através do monitoramento do crescimento, acompanhado do tratamento ideal para a 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 evidência de risco aumentado de recorrência de malignidade 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 deverá ser interrompido em caso de qualquer desenvolvimento ou recorrência de doença maligna.

Hipertensão intracraniana benigna:

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

Na ocorrência de cefaleia intensa ou recorrente, problemas visuais, náusea e/ou vômito, recomenda-se a realização de fundoscopia para a averiguação de papiledema. Se o papiledema for confirmado, deve ser considerado o diagnóstico de hipertensão intracraniana e, se apropriado, o tratamento com somatropina deve ser interrompido.

Atualmente, não há evidência suficiente para orientar a tomada de decisão clínica em pacientes com hipertensão intracraniana resolvida. É necessária cuidadosa monitoração dos sintomas de hipertensão intracraniana se o tratamento com somatropina for reiniciado.

Pacientes com deficiência de hormônio de crescimento devido a uma lesão intracraniana devem ser examinados com frequência quanto à progressão ou recorrência da doença subjacente.

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 a anticorpos antitireoidianos.

Escoliose:

A escoliose pode progredir em qualquer criança durante o rápido crescimento. Durante o tratamento com a somatropina, os sinais de escoliose devem ser cuidadosamente monitorados. Entretanto, o tratamento com somatropina não demonstrou aumentar a incidência ou gravidade da escoliose.

O deslocamento da epífise femoral proximal pode ocorrer mais frequentemente em pacientes com distúrbios endócrinos.

A doença de Legg-Calvé-Perthes (osteocondrose juvenil da cabeça do fêmur) pode ocorrer mais frequentemente em pacientes com baixa estatura.

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, tolerância à glicose diminuída 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 fator 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 à glicose diminuída devem ser monitorados de perto durante a terapia com somatropina (ver o item “6. Interações medicamentosas”). As doses de drogas hipoglicemiantes (por exemplo, insulina ou agentes orais) podem necessitar de ajuste quando a terapia com somatropina for iniciada nestes pacientes.

IGF-1:

Recomenda-se medir o nível de IGF-1 antes do início do tratamento e regularmente após o início do mesmo.

Experiências de estudos clínicos:

Dois estudos placebo-controlados, em pacientes internados em unidades de tratamento intensivo demonstraram um aumento na mortalidade entre pacientes com doença aguda crítica, devido a complicações decorridas de cirurgias abdominais e de peito aberto, trauma múltiplo acidental ou falência respiratória aguda, os quais foram tratados com altas doses de somatropina (5,3 – 8 mg/dia). A segurança da continuidade do tratamento com somatropina em pacientes recebendo doses de reposição para indicações aprovadas que desenvolveram essas doenças concomitantemente não foi estabelecida. Portanto, o potencial benefício na continuidade do tratamento com somatropina em pacientes com doenças agudas críticas deve ser balanceado com o potencial risco.

Gravidez e lactação:

A experiência clínica com somatropina durante a gravidez é limitada. A possibilidade da somatropina ser secretada no leite materno não pode ser descartada. A somatropina somente deve ser administrada a mulheres grávidas se realmente necessário. Nesses casos, Norditropin® pode ser descontinuado a partir do segundo trimestre, uma vez que o hormônio de crescimento placentário se torna suficiente.

Categoria “C” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Não há influência na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Os pacientes com deficiência do hormônio adrenocorticotrófico devem ter sua terapia de reposição de glicocorticoide cuidadosamente ajustada para evitar qualquer efeito inibitório sobre a 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 (ver o item “5. Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Norditropin NordiFlex® deve ser armazenado à temperatura de 2 °C a 8 °C (no refrigerador) dentro da embalagem original. Não congelar.

Após aberto, Norditropin NordiFlex® 5 mg/1,5 mL pode ser utilizado em até 28 dias se conservado à temperatura de 2 °C a 8 °C (em um refrigerador) ou, alternativamente, é válido por 21 dias à temperatura abaixo de 25 °C.

Este medicamento tem validade de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Norditropin NordiFlex® é uma solução límpida e incolor para injeção subcutânea.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A somatropina deve ser prescrita somente por médicos especialistas na indicação terapêutica de seu uso.

A dose é individual e deve ser sempre ajustada de acordo com a resposta terapêutica clínica e bioquímica individual.

Geralmente, a injeção subcutânea diária é recomendada à noite. Deve-se variar o local das injeções para evitar lipoatrofia.

Instruções para uso, manuseio e descarte

Norditropin NordiFlex® é um sistema de aplicação pré-preenchido desenvolvido para ser utilizado com as agulhas descartáveis da Novo Nordisk com até 8 mm de comprimento. A caneta injeta doses máximas de 1,5 mg (para a apresentação de 5 mg/1,5 mL) de somatropina, em incrementos de 0,025 mg.

Para garantir a dose correta e evitar a injeção de ar, verifique o fluxo de hormônio de crescimento antes de realizar a primeira injeção com uma Norditropin NordiFlex®.

A dose é selecionada girando o seletor de dose até que a dose desejada apareça na janela indicadora de dose. Se a dose selecionada estiver errada, corrija a dose girando o seletor na direção oposta. O botão injetor deve ser pressionado para que a dose seja injetada.

Os pacientes devem ser instruídos a lavarem bem as mãos com água e sabão e/ou antissépticos, antes de manusear Norditropin NordiFlex®.

Norditropin NordiFlex® nunca deve ser agitada vigorosamente.

As instruções de uso da Norditropin NordiFlex® estão disponíveis ao final desta bula. Os pacientes devem ser aconselhados a ler as instruções de uso cuidadosamente.

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

Não use Norditropin NordiFlex® se uma gota da solução de hormônio de crescimento não aparecer na ponta da agulha.

Incompatibilidades: na ausência de estudos de compatibilidade, o medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Posologia**Crianças:**

- Deficiência de hormônio de crescimento:

25 a 35 microgramas/Kg/dia ou 0,7 a 1,0 mg/m²/dia

- Síndrome de Turner:
45 a 67 microgramas/Kg/dia ou 1,3 a 2,0 mg/m²/dia
- Doença renal crônica:
50 microgramas/Kg/dia ou 1,4 mg/m²/dia
- Em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG):
33 a 67 microgramas/Kg/dia ou 1,0 a 2,0 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-1) 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).

9. REAÇÕES ADVERSAS

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, em geral, autolimitantes. Os sintomas são geralmente passageiros, dose dependentes e podem requerer redução de dose.

As reações adversas em crianças são incomuns ou raras.

Experiência de estudos clínicos:

Classe do sistema de órgãos	Reação muito comum (>1/10)	Reação comum (>1/100 a <1/10)	Reação incomum (>1/1.000 a <1/100)	Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição			Em adultos, Diabetes mellitus tipo 2 (veja experiência pós-comercialização).	
Distúrbios do sistema nervoso		Em adultos, cefaleia e parestesia.	Em adultos, síndrome do túnel do carpo. Em crianças, cefaleia.	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			Em adultos, prurido.	Em crianças, erupção cutânea (não especificada).
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Em adultos, artralgia, rigidez nas articulações e mialgia.	Em adultos, rigidez nos músculos.	Em crianças, artralgia e mialgia.
Distúrbios gerais e condições do local da administração	Em adultos, edema periférico (veja texto abaixo).		Em adultos e crianças, dor no local da injeção. Em crianças, reação no local da injeção (não especificada).	Em crianças, edema periférico.

Em crianças com Síndrome de Turner, foram relatados alguns casos de crescimento acentuado das mãos e dos pés durante tratamento com hormônio de crescimento.

Em dois estudos clínicos, foi observado que altas doses de Norditropin® em pacientes com Síndrome de Turner podem aumentar a incidência de otite média e otite externa. Porém, o aumento nas infecções de ouvido não resultou em mais cirurgias/inserções de tubo em comparação com o grupo de dose mais baixa.

Experiência pós-comercialização:

Reações de hipersensibilidade generalizada (por exemplo, reações anafiláticas) foram relatadas em casos raros (<1/1.000), ver o item “4. Contraindicações”. Em adição a isso, as reações adversas a seguir foram relatadas espontaneamente e, por um julgamento generalista, consideradas possivelmente relacionadas ao tratamento com Norditropin®.

Distúrbios do sistema imune:

Hipersensibilidade, ver o item “4. Contraindicações”.

A formação de anticorpos contra a somatropina tem sido raramente observada durante o tratamento com Norditropin®.

Os títulos e a capacidade de ligação destes anticorpos têm sido muito baixos, não interferindo na resposta de crescimento promovido pela administração de Norditropin®.

Distúrbios endócrinos:

Hipotireoidismo. Diminuição dos níveis de tiroxina sérica (T4), ver o item “5. Advertências e Precauções”.
Casos muito raros de diminuição dos níveis de tiroxina sérica (T4) foram relatados durante o tratamento com Norditropin®. (Ver o item “5. Advertências e Precauções”) O aumento do nível de fosfatase alcalina pode ser observado durante o tratamento com Norditropin®.

Distúrbios metabólicos:

Hiperglicemia, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Distúrbios do sistema nervoso:

Hipertensão intracraniana benigna, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Distúrbios do ouvido:

Otite média, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético:

Deslocamento da epífise femoral proximal, ver o item “5. Advertências e Precauções”.
Doença de Legg-Calvé-Perthes, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Exames:

Aumento do nível de fosfatase alcalina.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:**Registro MS 1.1766.0006****Farmacêutica responsável:**

Luciane M. H. Fernandes – CRF-PR nº6002

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S
DK-2820 Gentofte, Dinamarca

Importado por:

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

Disk Novo Nordisk: 0800 144488

Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção da receita.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (23/03/2015).



Norditropin® e Norditropin NordiFlex® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk Health Care AG, Suíça.

© 2015

Novo Nordisk A/S

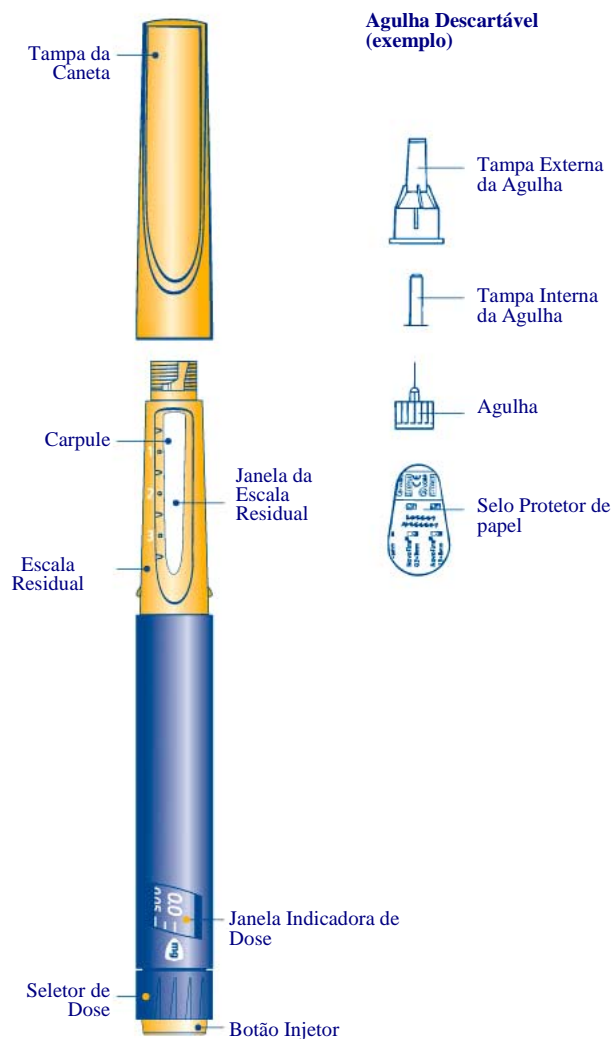
Norditropin NordiFlex®

somatropina 5 mg/1,5 mL

Instruções de uso

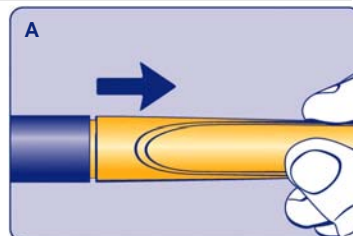
Leia completamente as instruções antes de usar Norditropin NordiFlex®

- Norditropin NordiFlex® 5 mg/1,5 mL é uma caneta descartável multidose e pré-preenchida com solução injetável de hormônio de crescimento humano.
- Norditropin NordiFlex® foi desenvolvida para ser utilizada com as agulhas descartáveis da Novo Nordisk de até 8 mm de comprimento.
- Somente use a caneta se a solução de hormônio estiver límpida e incolor.
- Sempre verifique o fluxo da caneta antes do primeiro uso de uma nova caneta – veja o passo 3 nesta instrução de uso.
- Você pode usar o seletor de dose para selecionar doses de 0,025 a 1,50 mg – seu médico determinará a dose correta para você
- Não compartilhe sua Norditropin NordiFlex® com outras pessoas.



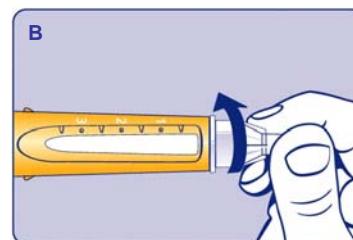
1. Conferir a solução

- Retire a tampa da caneta [A].
- Verifique a solução da caneta virando-a de cabeça para baixo uma ou duas vezes.
- Somente utilize a caneta Norditropin NordiFlex® se a solução estiver límpida e incolor.



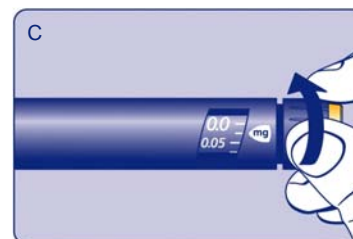
2. Rosquear a agulha

- Sempre use uma agulha nova para cada injeção para garantir a aplicação da dose correta e evitar contaminações.
- Pegue uma agulha nova e **remova o selo protetor de papel**.
- **Rosqueie a agulha** firmemente na caneta [B].



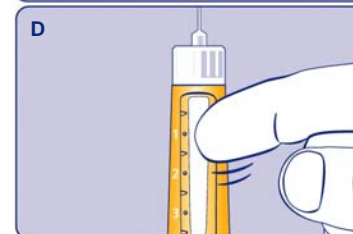
A agulha possui 2 tampas. Você precisa remover ambas as tampas.

- **Retire a tampa externa da agulha** e mantenha-a com você para descartar a agulha usada posteriormente.
- **Remova a tampa interna da agulha** puxando pela ponta central e descarte-a.

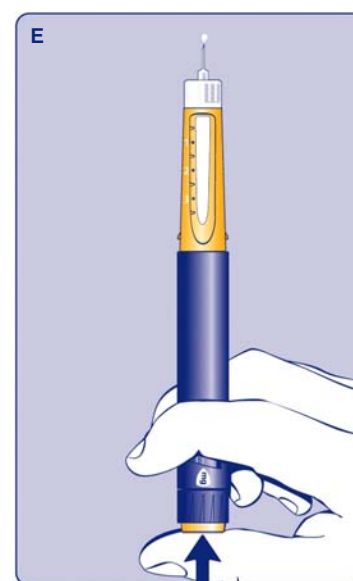


3. Verificar o fluxo

- Antes de utilizar uma caneta nova pela primeira vez, você precisa verificar o fluxo para garantir que receba a dose correta e não injete ar:
- **Selecione 0,025 mg [C]**. Isso é um “clique” depois de 0,0 no seletor de dose.



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



- Segurando Norditropin NordiFlex® com a agulha para cima, pressione o botão injetor completamente[E].
- 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 antes da primeira aplicação com uma nova caneta Norditropin NordiFlex®. Confira o fluxo novamente se a caneta tiver caído ou batido em uma superfície rígida, ou se você não tiver certeza de que a caneta está funcionando apropriadamente.

4. Selecionar a dose

- Verifique se o seletor de dose está ajustado em 0,0. Selecione o número de miligramas que o seu médico recomendou para você **[F]**.
- A dose pode ser aumentada ou diminuída 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 na caneta.



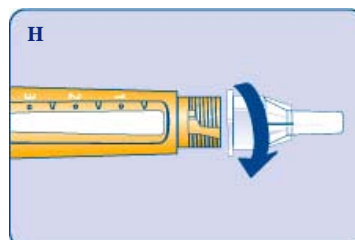
5. Injetar a solução

- Use a técnica de injeção recomendada por seu médico.
- Alterne a área de injeção, assim você não irá machucar a sua pele.
- Insira a agulha na pele. Injete a dose pressionando completamente o botão injetor. Tenha cuidado, pressione o botão injetor somente quando estiver injetando a dose **[G]**.
- 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 que toda a dose foi injetada.



6. Remover a agulha

- Coloque a tampa externa da agulha e desrosqueie a agulha. Descarte-a com cuidado **[H]**.
- Sempre use uma agulha nova para cada injeção e remova-a imediatamente após o uso. Se você não a remover imediatamente, pode permitir a entrada de ar no carpule, o que significa que você receberá uma dose errada na próxima injeção.
- Quando a caneta de Norditropin NordiFlex® estiver vazia, descarte-a cuidadosamente sem a agulha rosqueada.
- Pergunte ao farmacêutico como descartar agulhas usadas e canetas Norditropin NordiFlex® vazias. Cuidadores devem ter muita cautela ao remover e descartar agulhas usadas, evitando ferimentos.



7. Manutenção

- Cuide da sua Norditropin NordiFlex® para que ela continue funcionando com precisão e segurança. Proteja sua caneta da poeira, sujeira e luz solar direta ou qualquer outra situação que possa danificá-la.
- 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 danificá-la.



NORDITROPIN NORDIFLEX®

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

SISTEMA DE APLICAÇÃO 1,5 ML

SOLUÇÃO INJETÁVEL

10 mg/ 1,5 mL

Norditropin NordiFlex® **somatropina 10 mg/1,5 mL**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Norditropin NordiFlex® 10 mg/1,5 mL
somatropina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de somatropina

As embalagens de Norditropin NordiFlex® contêm:

- 1 sistema de aplicação pré-preenchido descartável multidose que contém um cartucho de 1,5 mL, vedado permanentemente em um sistema de aplicação de plástico.
- O botão injetor do sistema de aplicação possui cor de acordo com a concentração: 10 mg/1,5 mL (azul).

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

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

somatropina..... 6,7 mg

Excipientes: manitol, histidina, poloxâmer, fenol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

1 mg de somatropina corresponde a 3 UI de somatropina.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Deficiência de crescimento causada por insuficiência de hormônio de crescimento;

Deficiência de crescimento em meninas, causada por disgenesia gonadal (Síndrome de Turner);

Deficiência de crescimento em crianças pré-púberes devido a doença renal crônica;

Deficiência de crescimento em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) e que não conseguiram recuperar a estatura até os 2 anos de idade.

Adultos:

Pronunciada deficiência de hormônio de crescimento em disfunção hipotálamo-hipofisária conhecida (um outro eixo deficiente além da prolactina), demonstrada por meio de um teste provocativo, 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma importante melhora 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, do qual 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 deste hormônio 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 estatura final tem forte relação com a estatura 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. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Norditropin® contém somatropina, que é o hormônio do crescimento humano produzido por tecnologia de DNA recombinante. É um peptídeo anabólico de 191 aminoácidos estabilizados por duas pontes de dissulfeto com um peso molecular de aproximadamente 22.000 Daltons.

Os principais efeitos de Norditropin® 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-1), que é produzido nos tecidos de todo o corpo, mas predominantemente pelo fígado.

Mais de 90% do IGF-1 apresenta-se ligado a proteínas ligantes (IGFBPs), das quais a IGFBP-3 é a mais importante.

Os efeitos lipolítico e poupador de proteínas do hormônio de crescimento tornam-se de particular importância durante o estresse.

A somatropina também aumenta a remodelação 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 depuração metabólica de $2,33 \pm 0,58$ mL/Kg/min e volume de distribuição de $67,6 \pm 14,6$ mL/Kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

A somatropina não deve ser usada quando há evidência de atividade tumoral. Tumores intracranianos devem estar inativos 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.

A somatropina não deve ser usada para promoção do crescimento longitudinal em crianças com epífises fechadas.

Pacientes que sofrem de doença aguda crítica, a partir de complicações devido a cirurgia de peito aberto, cirurgia abdominal, trauma múltiplo acidental, insuficiência respiratória aguda ou condições similares, não devem ser tratados com Norditropin®.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 de criança nascida pequena para a idade gestacional.

A dose máxima recomendada não deve ser excedida (ver o item “8. Posologia e Modo de usar”).

O estímulo do crescimento longitudinal em crianças somente pode ser esperado antes que os discos epifisários se fechem.

A deficiência de hormônio de crescimento em adultos é uma doença para toda a vida e precisa ser tratada adequadamente. No entanto, a experiência de tratamento da deficiência de hormônio de crescimento em pacientes acima de 60 anos de idade e em adultos com mais de 10 anos de tratamento com hormônio do 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 somatropina 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 aumento de risco de otite média, razão pela qual se recomenda avaliação otológica cuidadosa.

Há necessidade de alguns cuidados durante o tratamento, incluindo a necessidade de monitorizar periodicamente o metabolismo glicídico através da dosagem de glicemia de jejum e pós-prandial, insulinemia de jejum e hemoglobina glicada. Em caso de alterações deve-se avaliar individualmente a necessidade de alteração ou suspensão da terapia com Norditropin®. Os níveis de IGF1 também devem ser mantidos dentro da faixa de normalidade e exame otológico periódico deve ser incluído no seguimento clínico. Medidas auxológicas para avaliar eficácia e monitorar proporções corporais devem ser realizadas em toda consulta durante o seguimento destes pacientes.

Doença renal crônica:

O atraso do crescimento deve ser claramente estabelecido antes do tratamento com somatropina através do monitoramento do crescimento, acompanhado do tratamento ideal para a 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 evidência de risco aumentado de recorrência de malignidade 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 deverá ser interrompido em caso de qualquer desenvolvimento ou recorrência de doença maligna.

Hipertensão intracraniana benigna:

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

Na ocorrência de cefaleia intensa ou recorrente, problemas visuais, náusea e/ou vômito, recomenda-se a realização de fundoscopia para a averiguação de papiledema. Se o papiledema for confirmado, deve ser considerado o diagnóstico de hipertensão intracraniana e, se apropriado, o tratamento com somatropina deve ser interrompido.

Atualmente, não há evidência suficiente para orientar a tomada de decisão clínica em pacientes com hipertensão intracraniana resolvida.

É necessária cuidadosa monitoração dos sintomas de hipertensão intracraniana se o tratamento com somatropina for reiniciado.

Pacientes com deficiência de hormônio de crescimento devido a uma lesão intracraniana devem ser examinados com frequência quanto à progressão ou recorrência da doença subjacente.

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 a anticorpos antitireoidianos.

Escoliose:

A escoliose pode progredir em qualquer criança durante o rápido crescimento. Durante o tratamento com a somatropina, os sinais de escoliose devem ser cuidadosamente monitorados. Entretanto, o tratamento com somatropina não demonstrou aumentar a incidência ou gravidade da escoliose.

O deslocamento da epífise femoral proximal pode ocorrer mais frequentemente em pacientes com distúrbios endócrinos.

A doença de Legg-Calvé-Perthes (osteocondrose juvenil da cabeça do fêmur) pode ocorrer mais frequentemente em pacientes com baixa estatura.

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 tolerância à glicose diminuída 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 fator 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 à glicose diminuída devem ser monitorados de perto durante a terapia com somatropina (ver o item “6. Interações medicamentosas”). As doses de drogas hipoglicemiantes (por exemplo, insulina ou agentes orais) podem necessitar de ajuste quando a terapia com somatropina for iniciada nestes pacientes.

IGF-1:

Recomenda-se medir o nível de IGF-1 antes do início do tratamento e regularmente após o início do mesmo.

Experiências de estudos clínicos:

Dois estudos placebo-controlados, em pacientes internados em unidades de tratamento intensivo demonstraram um aumento na mortalidade entre pacientes com doença aguda crítica, devido a complicações decorridas de cirurgias abdominais e de peito aberto, trauma múltiplo acidental ou falência respiratória aguda, os quais foram tratados com altas doses de somatropina (5.3 – 8 mg/dia). A segurança da continuidade do tratamento com somatropina em pacientes recebendo doses de reposição para indicações aprovadas que desenvolveram essas doenças concomitantemente não foi estabelecida. Portanto, o potencial benefício na continuidade do tratamento com somatropina em pacientes com doenças agudas críticas deve ser balanceado com o potencial risco.

Gravidez e lactação:

A experiência clínica com somatropina durante a gravidez é limitada. A possibilidade da somatropina ser secretada no leite materno não pode ser descartada. A somatropina somente deve ser administrada a mulheres grávidas se realmente necessário. Nesses casos,



Norditropin® pode ser descontinuado a partir do segundo trimestre, uma vez que o hormônio de crescimento placentário se torna suficiente.

Categoria “C” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Não há influência na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Os pacientes com deficiência do hormônio adrenocorticotrópico devem ter sua terapia de reposição de glicocorticoide cuidadosamente ajustada para evitar qualquer efeito inibitório sobre a 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 (ver o item “5. Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Norditropin NordiFlex® deve ser armazenado à temperatura de 2 °C a 8 °C (no refrigerador) dentro da embalagem original. Não congelar.

Após aberto, Norditropin NordiFlex® 10 mg/ pode ser utilizado em até 28 dias se conservado à temperatura de 2 °C a 8 °C (em um refrigerador) ou, alternativamente, é válido por 21 dias à temperatura abaixo de 25 °C.

Este medicamento tem validade de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Norditropin NordiFlex® é uma solução límpida e incolor para injeção subcutânea.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A somatropina deve ser prescrita somente por médicos especialistas na indicação terapêutica de seu uso.

A dose é individual e deve ser sempre ajustada de acordo com a resposta terapêutica clínica e bioquímica individual.

Geralmente, a injeção subcutânea diária é recomendada à noite. Deve-se variar o local das injeções para evitar lipoatrofia.

Instruções para uso, manuseio e descarte

Norditropin NordiFlex® é um sistema de aplicação pré-preenchido desenvolvido para ser utilizado com as agulhas descartáveis da Novo Nordisk com até 8 mm de comprimento. A caneta injeta doses máximas de 3,0 mg (para a apresentação de 10 mg/1,5 mL) de somatropina, em incrementos de 0,050 mg.

Para garantir a dose correta e evitar a injeção de ar, verifique o fluxo de hormônio de crescimento antes de realizar a primeira injeção com uma Norditropin NordiFlex®.

A dose é selecionada girando o seletor de dose até que a dose desejada apareça na janela indicadora de dose. Se a dose selecionada estiver errada, corrija a dose girando o seletor na direção oposta. O botão injetor deve ser pressionado para que a dose seja injetada.

Os pacientes devem ser instruídos a lavarem bem as mãos com água e sabão e/ou antissépticos, antes de manusear Norditropin NordiFlex®.

Norditropin NordiFlex® nunca deve ser agitada vigorosamente.

As instruções de uso da Norditropin NordiFlex® estão disponíveis ao final desta bula. Os pacientes devem ser aconselhados a ler as instruções de uso cuidadosamente.

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

Não use Norditropin NordiFlex® se uma gota da solução de hormônio de crescimento não aparecer na ponta da agulha.

Incompatibilidades: na ausência de estudos de compatibilidade, o medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Posologia

Crianças:

- Deficiência de hormônio de crescimento:

25 a 35 microgramas/Kg/dia ou 0,7 a 1,0 mg/m²/dia

- Síndrome de Turner:

45 a 67 microgramas/Kg/dia ou 1,3 a 2,0 mg/m²/dia

- Doença renal crônica:

50 microgramas/Kg/dia ou 1,4 mg/m²/dia

- Em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG):

33 a 67 microgramas/Kg/dia ou 1,0 a 2,0 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-1) 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).

9. REAÇÕES ADVERSAS

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, em geral, autolimitantes. Os sintomas são geralmente passageiros, dose dependentes e podem requerer redução de dose.

As reações adversas em crianças são incomuns ou raras.

Experiência de estudos clínicos:

Classe do sistema de órgãos	Reação muito comum (>1/10)	Reação comum (>1/100 a <1/10)	Reação incomum (>1/1.000 a <1/100)	Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição			Em adultos, Diabetes mellitus tipo 2 (veja experiência pós-comercialização).	
Distúrbio do sistema nervoso		Em adultos, cefaleia e parestesia.	Em adultos, síndrome do túnel do carpo. Em crianças, cefaleia.	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			Em adultos, prurido.	Em crianças, erupção cutânea (não especificada).
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Em adultos, artralgia, rigidez nas articulações e mialgia.	Em adultos, rigidez nos músculos.	Em crianças, artralgia e mialgia.
Distúrbios gerais e condições do local da administração	Em adultos, edema periférico (veja texto abaixo).		Em adultos e crianças, dor no local da injeção. Em crianças, reação no local da injeção (não especificada).	Em crianças, edema periférico.

Em crianças com Síndrome de Turner, foram relatados alguns casos de crescimento acentuado das mãos e dos pés durante tratamento com hormônio de crescimento.

Em dois estudos clínicos, foi observado que altas doses de Norditropin® em pacientes com Síndrome de Turner podem aumentar a incidência de otite média e otite externa. Porém, o aumento nas infecções de ouvido não resultou em mais cirurgias/inserções de tubo em comparação com o grupo de dose mais baixa.

Experiência pós-comercialização:

Reações de hipersensibilidade generalizada (por exemplo, reações anafiláticas) foram relatadas em casos raros (<1/1.000), ver o item “4. Contraindicações”. Em adição a isso, as reações adversas a seguir foram relatadas espontaneamente e, por um julgamento generalista, consideradas possivelmente relacionadas ao tratamento com Norditropin®.

Distúrbios do sistema imune:

Hipersensibilidade, ver o item “4. Contraindicações”.

A formação de anticorpos contra a somatropina tem sido raramente observada durante o tratamento com Norditropin®.

Os títulos e a capacidade de ligação destes anticorpos têm sido muito baixos, não interferindo na resposta de crescimento promovido pela administração de Norditropin®.

Distúrbios endócrinos:

Hipotireoidismo. Diminuição dos níveis de tiroxina sérica (T4), ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Casos muito raros de diminuição dos níveis de tiroxina sérica (T4) foram relatados durante o tratamento com Norditropin®. (Ver o item “5. Advertências e Precauções”) O aumento do nível de fosfatase alcalina pode ser observado durante o tratamento com Norditropin®.

**Distúrbios metabólicos:**

Hiperglicemia, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Distúrbios do sistema nervoso:

Hipertensão intracraniana benigna, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Distúrbios do ouvido:

Otite média, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético:

Deslocamento da epífise femoral proximal, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Doença de Legg-Calvé-Perthes, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Exames:

Aumento do nível de fosfatase alcalina.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

Registro MS 1.1766.0006

Farmacêutica responsável:

Luciane M. H. Fernandes – CRF-PR n°6002

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S

DK-2820 Gentofte, Dinamarca

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

CEP: 83707-660 – Araucária / PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Disk Novo Nordisk: 0800 144488

Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção da receita.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (23/03/2015).



Norditropin® e Norditropin NordiFlex® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk Health Care AG, Suíça.

© 2015

Novo Nordisk A/S

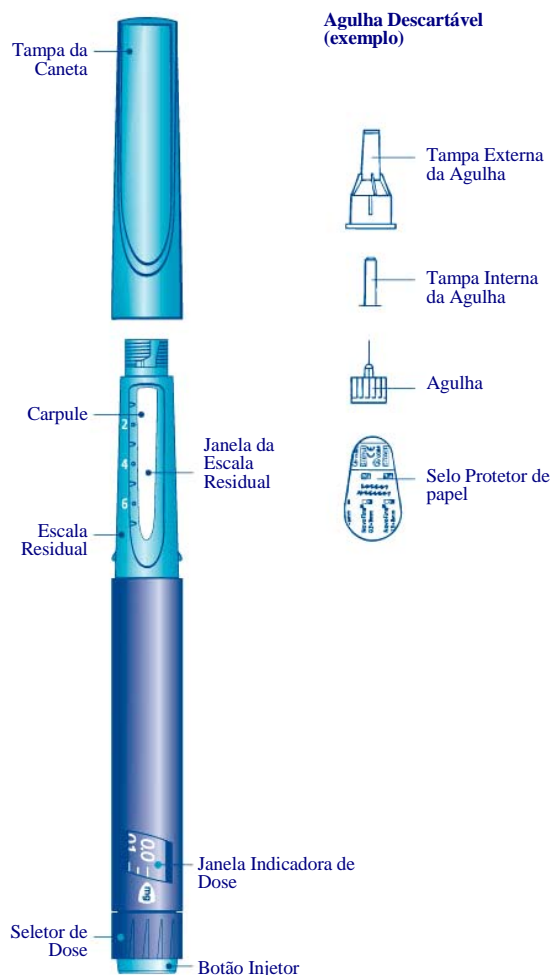
Norditropin NordiFlex®

somatropina 10 mg/1,5 mL

Instruções de uso

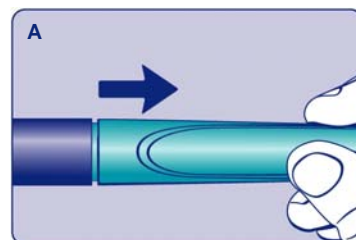
Leia completamente as instruções antes de usar Norditropin NordiFlex®

- Norditropin NordiFlex® 10 mg/1,5 mL é uma caneta descartável multidose e pré-preenchida com solução injetável de hormônio de crescimento humano.
- Norditropin NordiFlex® foi desenvolvida para ser utilizada com as agulhas descartáveis da Novo Nordisk de até 8 mm de comprimento.
- Somente use a caneta se a solução de hormônio estiver límpida e incolor.
- Sempre verifique o fluxo da caneta antes do primeiro uso de uma nova caneta – veja o passo 3 nesta instrução de uso.
- Você pode usar o seletor de dose para selecionar doses de 0,05 a 3,0 mg – seu médico determinará a dose correta para você
- Não compartilhe sua Norditropin NordiFlex® com outras pessoas.



1. Conferir a solução

- Retire a tampa da caneta [A].
- Verifique a solução da caneta virando-a de cabeça para baixo uma ou duas vezes.
- Somente utilize a caneta Norditropin NordiFlex® se a solução estiver límpida e incolor.



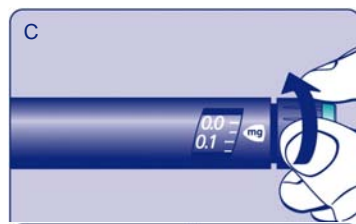
2. Rosquear a agulha

- Sempre use uma agulha nova para cada injeção para garantir a aplicação da dose correta e evitar contaminações.
- Pegue uma agulha nova e **remova o selo protetor de papel**.
- **Rosqueie a agulha** firmemente na caneta [B].



A agulha possui 2 tampas. Você precisa remover ambas as tampas.

- **Retire a tampa externa da agulha** e mantenha-a com você para descartar a agulha usada posteriormente.
- **Remova a tampa interna da agulha** puxando pela ponta central e descarte-a.

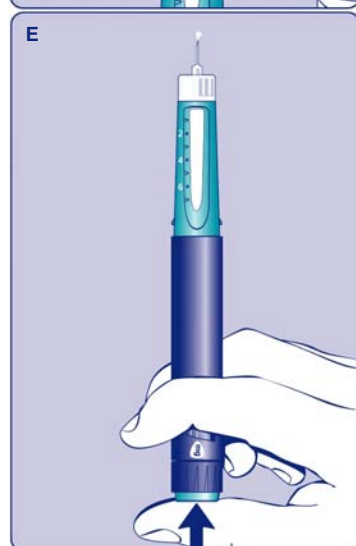


3. Verificar o fluxo

- Antes de utilizar uma caneta nova pela primeira vez, você precisa verificar o fluxo para garantir que receba a dose correta e não injete ar:
- **Selecione 0,05 mg [C]**. Isso é um “clique” depois de 0,0 no seletor de dose.



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



- Segurando Norditropin NordiFlex® com a agulha para cima, pressione o botão injetor completamente [E].
- 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 antes da primeira aplicação com uma nova caneta Norditropin NordiFlex®. Confira o fluxo novamente se a caneta tiver caído ou batido em uma superfície rígida, ou se você não tiver certeza de que a caneta está funcionando apropriadamente.

4. Selecionar a dose

- Verifique se o seletor de dose está ajustado em 0,0. Selecione o número de miligramas que o seu médico recomendou para você **[F]**.
- A dose pode ser aumentada ou diminuída 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 na caneta.



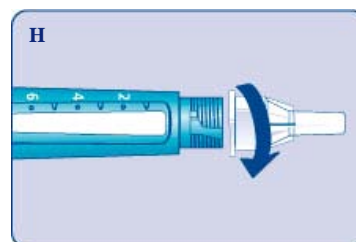
5. Injetar a solução

- Use a técnica de injeção recomendada por seu médico.
- Alterne a área de injeção, assim você não irá machucar a sua pele.
- Insira a agulha na pele. Injete a dose pressionando completamente o botão injetor. Tenha cuidado, pressione o botão injetor somente quando estiver injetando a dose **[G]**.
- 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 que toda a dose foi injetada.



6. Remover a agulha

- Coloque a tampa externa da agulha e desrosqueie a agulha. Descarte-a com cuidado **[H]**.
- Sempre use uma agulha nova para cada injeção e remova-a imediatamente após o uso. Se você não a remover imediatamente, pode permitir a entrada de ar no carpule, o que significa que você receberá uma dose errada na próxima injeção.
- Quando a caneta de Norditropin NordiFlex® estiver vazia, descarte-a cuidadosamente sem a agulha rosqueada.
- Pergunte ao farmacêutico como descartar agulhas usadas e canetas Norditropin NordiFlex® vazias. Cuidadores devem ter muita cautela ao remover e descartar agulhas usadas, evitando ferimentos.



7. Manutenção

- Cuide da sua Norditropin NordiFlex® para que ela continue funcionando com precisão e segurança. Proteja sua caneta da poeira, sujeira e luz solar direta ou qualquer outra situação que possa danificá-la.
- 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 danificá-la.



NORDITROPIN NORDIFLEX[®]

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

SISTEMA DE APLICAÇÃO 1,5 ML

SOLUÇÃO INJETÁVEL

15 mg/ 1,5 mL

Norditropin NordiFlex®
somatropina 15 mg/1,5 mL**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Norditropin NordiFlex® 15 mg/1,5 mL
somatropina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de somatropina

As embalagens de Norditropin NordiFlex® contêm:

- 1 sistema de aplicação pré-preenchido descartável multidose que contém um cartucho de 1,5 mL, vedado permanentemente em um sistema de aplicação de plástico.
- O botão injetor do sistema de aplicação possui cor de acordo com a concentração: 15 mg/1,5 mL (verde).

VIA SUBCUTÂNEA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL de Norditropin NordiFlex® 15 mg/1,5 mL contém:

somatropina..... 10 mg

Excipientes: manitol, histidina, poloxâmer, fenol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

1 mg de somatropina corresponde a 3 UI de somatropina.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Deficiência de crescimento causada por insuficiência de hormônio de crescimento;

Deficiência de crescimento em meninas, causada por disgenesia gonadal (Síndrome de Turner);

Deficiência de crescimento em crianças pré-púberes devido a doença renal crônica;

Deficiência de crescimento em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) e que não conseguiram recuperar a estatura até os 2 anos de idade.

Adultos:

Pronunciada deficiência de hormônio de crescimento em disfunção hipotálamo-hipofisária conhecida (um outro eixo deficiente além da prolactina), demonstrada por meio de um teste provocativo, 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma importante melhora 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, do qual 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 deste hormônio 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 estatura final tem forte relação com a estatura 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(Supl2): 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. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Norditropin® contém somatropina, que é o hormônio do crescimento humano produzido por tecnologia de DNA recombinante. É um peptídeo anabólico de 191 aminoácidos estabilizados por duas pontes de dissulfeto com um peso molecular de aproximadamente 22.000 Daltons.

Os principais efeitos de Norditropin® 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-1), que é produzido nos tecidos de todo o corpo, mas predominantemente pelo fígado.

Mais de 90% do IGF-1 apresenta-se ligado a proteínas ligantes (IGFBPs), das quais a IGFBP-3 é a mais importante.

Os efeitos lipolítico e poupador de proteínas do hormônio de crescimento tornam-se de particular importância durante o estresse.

A somatropina também aumenta a remodelação 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 depuração metabólica de $2,33 \pm 0,58$ mL/Kg/min e volume de distribuição de $67,6 \pm 14,6$ mL/Kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

A somatropina não deve ser usada quando há evidência de atividade tumoral. Tumores intracranianos devem estar inativos 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.

A somatropina não deve ser usada para promoção do crescimento longitudinal em crianças com epífises fechadas.

Pacientes que sofrem de doença aguda crítica, a partir de complicações devido a cirurgia de peito aberto, cirurgia abdominal, trauma múltiplo acidental, insuficiência respiratória aguda ou condições similares, não devem ser tratados com Norditropin®.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 de criança nascida pequena para a idade gestacional.

A dose máxima recomendada não deve ser excedida (Ver o item “8. Posologia e Modo de usar”)

O estímulo do crescimento longitudinal em crianças somente pode ser esperado antes que os discos epifisários se fechem.

A deficiência de hormônio de crescimento em adultos é uma doença para toda a vida e precisa ser tratada adequadamente. No entanto, a experiência de tratamento da deficiência de hormônio de crescimento em pacientes acima de 60 anos de idade e em adultos com mais de 10 anos de tratamento com hormônio do 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 somatropina 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 aumento de risco de otite média, razão pela qual se recomenda avaliação otológica cuidadosa.

Há necessidade de alguns cuidados durante o tratamento, incluindo a necessidade de monitorizar periodicamente o metabolismo glicídico através da dosagem de glicemia de jejum e pós-prandial, insulinemia de jejum e hemoglobina glicada. Em caso de alterações deve-se avaliar individualmente a necessidade de alteração ou suspensão da terapia com Norditropin®. Os níveis de IGF1 também devem ser mantidos dentro da faixa de normalidade e exame otológico periódico deve ser incluído no seguimento clínico. Medidas auxológicas para avaliar eficácia e monitorar proporções corporais devem ser realizadas em toda consulta durante o seguimento destes pacientes.

Doença renal crônica:

O atraso do crescimento deve ser claramente estabelecido antes do tratamento com somatropina através do monitoramento do crescimento, acompanhado do tratamento ideal para a 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 evidência de risco aumentado de recorrência de malignidade 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 deverá ser interrompido em caso de qualquer desenvolvimento ou recorrência de doença maligna.

Hipertensão intracraniana benigna:

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

Na ocorrência de cefaleia intensa ou recorrente, problemas visuais, náusea e/ou vômito, recomenda-se a realização de fundoscopia para a averiguação de papiledema. Se o papiledema for confirmado, deve ser considerado o diagnóstico de hipertensão intracraniana e, se apropriado, o tratamento com somatropina deve ser interrompido.

Atualmente, não há evidência suficiente para orientar a tomada de decisão clínica em pacientes com hipertensão intracraniana resolvida. É necessária cuidadosa monitoração dos sintomas de hipertensão intracraniana se o tratamento com somatropina for reiniciado.

Pacientes com deficiência de hormônio de crescimento devido a uma lesão intracraniana devem ser examinados com frequência quanto à progressão ou recorrência da doença subjacente.

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 a anticorpos antitireoidianos.

Escoliose:

A escoliose pode progredir em qualquer criança durante o rápido crescimento. Durante o tratamento com a somatropina, os sinais de escoliose devem ser cuidadosamente monitorados. Entretanto, o tratamento com somatropina não demonstrou aumentar a incidência ou gravidade da escoliose.

O deslocamento da epífise femoral proximal pode ocorrer mais frequentemente em pacientes com distúrbios endócrinos.

A doença de Legg-Calvé-Perthes (ostecondrose juvenil da cabeça do fêmur) pode ocorrer mais frequentemente em pacientes com baixa estatura.

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, tolerância à glicose diminuída 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 fator 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 à glicose diminuída devem ser monitorados de perto durante a terapia com somatropina (ver o item “6. Interações medicamentosas”). As doses de drogas hipoglicemiantes (por exemplo, insulina ou agentes orais) podem necessitar de ajuste quando a terapia com somatropina for iniciada nestes pacientes.

IGF-1:

Recomenda-se medir o nível de IGF-1 antes do início do tratamento e regularmente após o início do mesmo.

Experiências de estudos clínicos:

Dois estudos placebo-controlados, em pacientes internados em unidades de tratamento intensivo demonstraram um aumento na mortalidade entre pacientes com doença aguda crítica, devido a complicações decorridas de cirurgias abdominais e de peito aberto, trauma múltiplo acidental ou falência respiratória aguda, os quais foram tratados com altas doses de somatropina (5.3 – 8 mg/dia). A segurança da continuidade do tratamento com somatropina em pacientes recebendo doses de reposição para indicações aprovadas que desenvolveram essas doenças concomitantemente não foi estabelecida. Portanto, o potencial benefício na continuidade do tratamento com somatropina em pacientes com doenças agudas críticas deve ser balanceado com o potencial risco.

Gravidez e lactação:

A experiência clínica com somatropina durante a gravidez é limitada. A possibilidade da somatropina ser secretada no leite materno não pode ser descartada. A somatropina somente deve ser administrada a mulheres grávidas se realmente necessário. Nesses casos,



Norditropin® pode ser descontinuado a partir do segundo trimestre, uma vez que o hormônio de crescimento placentário se torna suficiente.

Categoria “C” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Não há influência na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Os pacientes com deficiência do hormônio adrenocorticotrófico devem ter sua terapia de reposição de glicocorticoide cuidadosamente ajustada para evitar qualquer efeito inibitório sobre a 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 (ver o item “5. Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Norditropin NordiFlex® deve ser armazenado à temperatura de 2 °C a 8 °C (no refrigerador) dentro da embalagem original. Não congelar. **Após aberto, Norditropin NordiFlex® 15 mg/ml é válido por 28 dias se conservado à temperatura de 2 °C a 8 °C (em um refrigerador).**

Este medicamento tem validade de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Norditropin NordiFlex® é uma solução límpida e incolor para injeção subcutânea.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A somatropina deve ser prescrita somente por médicos especialistas na indicação terapêutica de seu uso.

A dose é individual e deve ser sempre ajustada de acordo com a resposta terapêutica clínica e bioquímica individual.

Geralmente, a injeção subcutânea diária é recomendada à noite. Deve-se variar o local das injeções para evitar lipodistrofia.

Instruções para uso, manuseio e descarte

Norditropin NordiFlex® é um sistema de aplicação pré-preenchido desenvolvido para ser utilizado com as agulhas descartáveis da Novo Nordisk com até 8 mm de comprimento. A caneta injeta doses máximas de 4,5 mg (para a apresentação de 15 mg/1,5 mL) de somatropina, em incrementos de 0,075 mg.

Para garantir a dose correta e evitar a injeção de ar, verifique o fluxo de hormônio de crescimento antes de realizar a primeira injeção com uma Norditropin NordiFlex®.

A dose é selecionada girando o seletor de dose até que a dose desejada apareça na janela indicadora de dose. Se a dose selecionada estiver errada, corrija a dose girando o seletor na direção oposta. O botão injetor deve ser pressionado para que a dose seja injetada.

Os pacientes devem ser instruídos a lavarem bem as mãos com água e sabão e/ou antissépticos, antes de manusear Norditropin NordiFlex®.

Norditropin NordiFlex® nunca deve ser agitada vigorosamente.

As instruções de uso da Norditropin NordiFlex® estão disponíveis ao final desta bula. Os pacientes devem ser aconselhados a ler as instruções de uso cuidadosamente.

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

Não use Norditropin NordiFlex® se uma gota da solução de hormônio de crescimento não aparecer na ponta da agulha.

Incompatibilidades: na ausência de estudos de compatibilidade, o medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Posologia

Crianças:

- Deficiência de hormônio de crescimento:

25 a 35 microgramas/Kg/dia ou 0,7 a 1,0 mg/m²/dia

- Síndrome de Turner:

45 a 67 microgramas/Kg/dia ou 1,3 a 2,0 mg/m²/dia

- Doença renal crônica:

50 microgramas/Kg/dia ou 1,4 mg/m²/dia

- Em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG):

33 a 67 microgramas/Kg/dia ou 1,0 a 2,0 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-1) 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).

9. REAÇÕES ADVERSAS

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, em geral, autolimitantes. Os sintomas são geralmente passageiros, dose dependentes e podem requerer redução de dose.

As reações adversas em crianças são incomuns ou raras.
Experiência de estudos clínicos:

Classe do sistema de órgãos	Reação muito comum (>1/10)	Reação comum (>1/100 a <1/10)	Reação incomum (>1/1.000 a <1/100)	Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição			Em adultos, Diabetes mellitus tipo 2 (veja experiência pós-comercialização).	
Distúrbios do sistema nervoso		Em adultos, cefaleia e parestesia.	Em adultos, síndrome do túnel do carpo. Em crianças, cefaleia.	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			Em adultos, prurido.	Em crianças, erupção cutânea (não especificada).
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Em adultos, artralgia, rigidez nas articulações e mialgia.	Em adultos, rigidez nos músculos.	Em crianças, artralgia e mialgia.
Distúrbios gerais e condições do local da administração	Em adultos, edema periférico (veja texto abaixo).		Em adultos e crianças, dor no local da injeção. Em crianças, reação no local da injeção (não especificada).	Em crianças, edema periférico.

Em crianças com Síndrome de Turner, foram relatados alguns casos de crescimento acentuado das mãos e dos pés durante tratamento com hormônio de crescimento.

Em dois estudos clínicos, foi observado que altas doses de Norditropin® em pacientes com Síndrome de Turner podem aumentar a incidência de otite média e otite externa. Porém, o aumento nas infecções de ouvido não resultou em mais cirurgias/inserções de tubo em comparação com o grupo de dose mais baixa.

Experiência pós-comercialização:

Reações de hipersensibilidade generalizada (por exemplo, reações anafiláticas) foram relatadas em casos raros (<1/1.000), ver o item “4. Contraindicações”. Em adição a isso, as reações adversas a seguir foram relatadas espontaneamente e, por um julgamento generalista, consideradas possivelmente relacionadas ao tratamento com Norditropin®.

Distúrbios do sistema imune:

Hipersensibilidade, ver o item “4. Contraindicações”.

A formação de anticorpos contra a somatropina tem sido raramente observada durante o tratamento com Norditropin®.

Os títulos e a capacidade de ligação destes anticorpos têm sido muito baixos, não interferindo na resposta de crescimento promovido pela administração de Norditropin®.

Distúrbios endócrinos:



Hipotireoidismo. Diminuição dos níveis de tiroxina sérica (T4), ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Casos muito raros de diminuição dos níveis de tiroxina sérica (T4) foram relatados durante o tratamento com Norditropin®. (Ver o item “5. Advertências e Precauções”) O aumento do nível de fosfatase alcalina pode ser observado durante o tratamento com Norditropin®.

Distúrbios metabólicos:

Hiperglicemia, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Distúrbios do sistema nervoso:

Hipertensão intracraniana benigna, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Distúrbios do ouvido:

Otite média, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético:

Deslocamento da epífise femoral proximal, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Doença de Legg-Calvé-Perthes, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Exames:

Aumento do nível de fosfatase alcalina.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

Registro MS 1.1766.0006

Farmacêutica responsável:

Luciane M. H. Fernandes – CRF-PR nº6002

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S

DK-2820 Gentofte, Dinamarca

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

CEP: 83707-660 – Araucária / PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Disk Novo Nordisk: 0800 144488

Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção da receita.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (23/03/2015).



Norditropin® e Norditropin NordiFlex® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk Health Care AG, Suíça.

© 2015

Novo Nordisk A/S

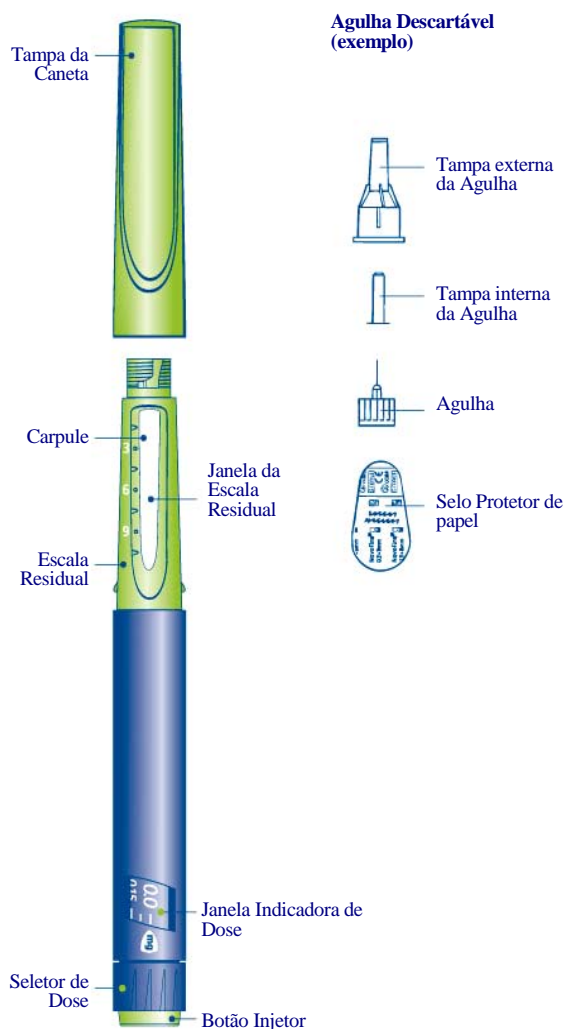
Norditropin NordiFlex®

somatropina 15 mg/1,5 mL

Instruções de uso

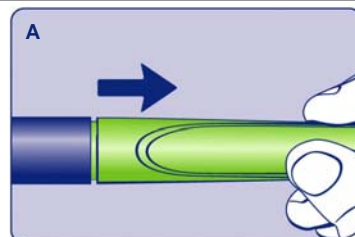
Leia completamente as instruções antes de usar Norditropin NordiFlex®

- Norditropin NordiFlex® 15 mg/1,5 mL é uma caneta descartável multidose e pré-preenchida com solução injetável de hormônio de crescimento humano.
- Norditropin NordiFlex® foi desenvolvida para ser utilizada com as agulhas descartáveis da Novo Nordisk de até 8 mm de comprimento.
- Somente use a caneta se a solução de hormônio estiver límpida e incolor.
- Sempre verifique o fluxo da caneta antes do primeiro uso de uma nova caneta – veja o passo 3 nesta instrução de uso.
- Você pode usar o seletor de dose para selecionar doses de 0,075 a 4,50 mg – seu médico determinará a dose correta para você
- Não compartilhe sua Norditropin NordiFlex® com outras pessoas.



1. Conferir a solução

- Retire a tampa da caneta [A].
- Verifique a solução da caneta virando-a de cabeça para baixo uma ou duas vezes.
- Somente utilize a caneta Norditropin NordiFlex® se a solução estiver límpida e incolor.



2. Rosquear a agulha

- Sempre use uma agulha nova para cada injeção para garantir a aplicação da dose correta e evitar contaminações.
- Pegue uma agulha nova e **remova o selo protetor de papel**.
- **Rosqueie a agulha** firmemente na caneta [B].



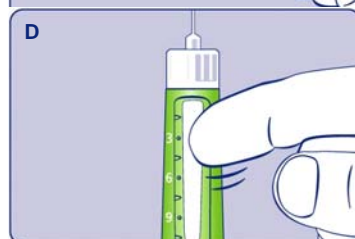
A agulha possui 2 tampas. Você precisa remover ambas as tampas.

- **Retire a tampa externa da agulha** e mantenha-a com você para descartar a agulha usada posteriormente.
- **Remova a tampa interna da agulha** puxando pela ponta central e descarte-a.

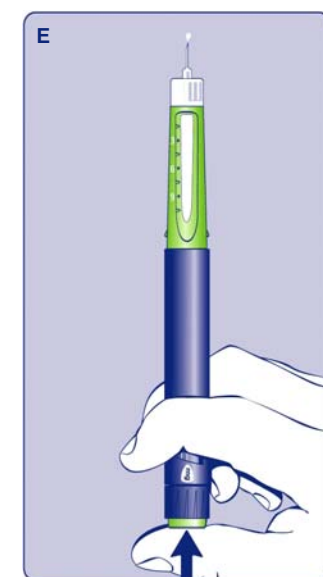


3. Verificar o fluxo

- Antes de utilizar uma caneta nova pela primeira vez, você precisa verificar o fluxo para garantir que receba a dose correta e não injete ar:
- **Selecione 0,075 mg [C]**. Isso é um “clique” depois de 0,0 no seletor de dose.



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



- Segurando Norditropin NordiFlex® com a agulha para cima, pressione o botão injetor completamente [E].
- 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 antes da primeira aplicação com uma nova caneta Norditropin NordiFlex®. Confira o fluxo novamente se a caneta tiver caído ou batido em uma superfície rígida, ou se você não tiver certeza de que a caneta está funcionando apropriadamente.

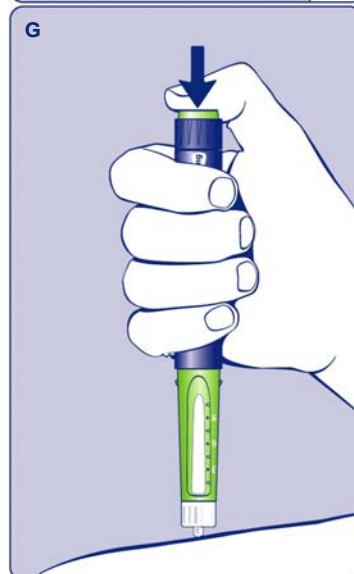
4. Selecionar a dose

- Verifique se o seletor de dose está ajustado em 0,0. Selecione o número de miligramas que o seu médico recomendou para você **[F]**.
- A dose pode ser aumentada ou diminuída 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 na caneta.



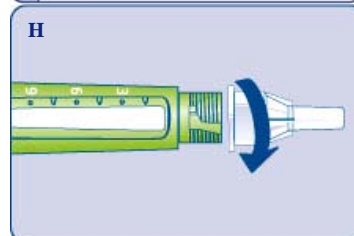
5. Injetar a solução

- Use a técnica de injeção recomendada por seu médico.
- Alterne a área de injeção, assim você não irá machucar a sua pele.
- Insira a agulha na pele. Injete a dose pressionando completamente o botão injetor. Tenha cuidado, pressione o botão injetor somente quando estiver injetando a dose **[G]**.
- 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 que toda a dose foi injetada.



6. Remover a agulha

- Coloque a tampa externa da agulha e desrosqueie a agulha. Descarte-a com cuidado **[H]**.
- Sempre use uma agulha nova para cada injeção e remova-a imediatamente após o uso. Se você não a remover imediatamente, pode permitir a entrada de ar no carpule, o que significa que você receberá uma dose errada na próxima injeção.
- Quando a caneta de Norditropin NordiFlex® estiver vazia, descarte-a cuidadosamente sem a agulha rosqueada.
- Pergunte ao farmacêutico como descartar agulhas usadas e canetas Norditropin NordiFlex® vazias. Cuidadores devem ter muita cautela ao remover e descartar agulhas usadas, evitando ferimentos.



7. Manutenção

- Cuide da sua Norditropin NordiFlex® para que ela continue funcionando com precisão e segurança. Proteja sua caneta da poeira, sujeira e luz solar direta ou qualquer outra situação que possa danificá-la.
- 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 danificá-la.



NORDITROPIN[®]
NORDILET[®]

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

SISTEMA DE APLICAÇÃO 1,5 ML

SOLUÇÃO INJETÁVEL

10 mg/ 1,5 mL

Norditropin® NordiLet®
somatropina 10 mg/1,5 mL**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Norditropin® NordiLet® 10 mg/1,5 mL
somatropina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de somatropina.

As embalagens de Norditropin® NordiLet® contêm:

- 1 sistema de aplicação pré-preenchido descartável multidose que contém um carpule de 1,5 mL, vedado permanentemente em um sistema de aplicação de plástico.
- O botão injetor do sistema de aplicação possui cor de acordo com a concentração: 10 mg/1,5 mL (azul).

VIA SUBCUTÂNEA**USO PEDIÁTRICO E ADULTO****COMPOSIÇÃO**

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

somatropina..... 6,7 mg

Excipientes: manitol, histidina, poloxâmer, fenol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

1 mg de somatropina corresponde a 3 UI de somatropina.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Deficiência de crescimento causada por insuficiência de hormônio de crescimento;

Deficiência de crescimento em meninas, causada por disgenesia gonadal (Síndrome de Turner);

Deficiência de crescimento em crianças pré-púberes devido a doença renal crônica;

Deficiência de crescimento em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) e que não conseguiram recuperar a estatura até os 2 anos de idade.

Adultos:

Pronunciada deficiência de hormônio de crescimento em disfunção hipotálamo-hipofisária conhecida (um outro eixo deficiente além da prolactina), demonstrada por meio de um teste provocativo, 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma importante melhora 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, do qual 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 deste hormônio 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 estatura final tem forte relação com a estatura 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. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Norditropin® contém somatropina, que é o hormônio do crescimento humano produzido por tecnologia de DNA recombinante. É um peptídeo anabólico de 191 aminoácidos estabilizados por duas pontes de dissulfeto com um peso molecular de aproximadamente 22.000 Daltons.

Os principais efeitos de Norditropin® 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-1), que é produzido nos tecidos de todo o corpo, mas predominantemente pelo fígado.

Mais de 90% do IGF-1 apresenta-se ligado a proteínas ligantes (IGFBPs), das quais a IGFBP-3 é a mais importante.

Os efeitos lipolítico e poupador de proteínas do hormônio de crescimento tornam-se de particular importância durante o estresse.

A somatropina também aumenta a remodelação 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 depuração metabólica de $2,33 \pm 0,58$ mL/Kg/min e volume de distribuição de $67,6 \pm 14,6$ mL/Kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

A somatropina não deve ser usada quando há evidência de atividade tumoral. Tumores intracranianos devem estar inativos 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.

A somatropina não deve ser usada para promoção do crescimento longitudinal em crianças com epífises fechadas.

Pacientes que sofrem de doença aguda crítica, a partir de complicações devido a cirurgia de peito aberto, cirurgia abdominal, trauma múltiplo acidental, insuficiência respiratória aguda ou condições similares, não devem ser tratados com Norditropin®.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 de criança nascida pequena para a idade gestacional.

A dose máxima recomendada não deve ser excedida (ver o item "8. Posologia e Modo de usar").

O estímulo do crescimento longitudinal em crianças somente pode ser esperado antes que os discos epifisários se fechem.

A deficiência de hormônio de crescimento em adultos é uma doença para toda a vida e precisa ser tratada adequadamente. No entanto, a experiência de tratamento da deficiência do hormônio de crescimento em pacientes acima de 60 anos de idade e em adultos com mais de 10 anos de tratamento 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 somatropina 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 aumento de risco de otite média, razão pela qual se recomenda avaliação otológica cuidadosa.

Há necessidade de alguns cuidados durante o tratamento, incluindo a necessidade de monitorizar periodicamente o metabolismo glicídico através da dosagem de glicemia de jejum e pós-prandial, insulinemia de jejum e hemoglobina glicada. Em caso de alterações deve-se avaliar individualmente a necessidade de alteração ou suspensão da terapia com Norditropin®. Os níveis de IGF1 também devem ser mantidos dentro da faixa de normalidade e exame otológico periódico deve ser incluído no seguimento clínico. Medidas auxológicas para avaliar eficácia e monitorar proporções corporais devem ser realizadas em toda consulta durante o seguimento destes pacientes.

Doença renal crônica:

O atraso do crescimento deve ser claramente estabelecido antes do tratamento com somatropina através do monitoramento do crescimento, acompanhado do tratamento ideal para a 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 evidência de risco aumentado de recorrência de malignidade 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 deverá ser interrompido em caso de qualquer desenvolvimento ou recorrência de doença maligna.

Hipertensão intracraniana benigna:

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

Na ocorrência de cefaleia intensa ou recorrente, problemas visuais, náusea e/ou vômito, recomenda-se a realização de fundoscopia para a averiguação de papiledema. Se o papiledema for confirmado, deve ser considerado o diagnóstico de hipertensão intracraniana e, se apropriado, o tratamento com somatropina deve ser interrompido.

Atualmente, não há evidência suficiente para orientar a tomada de decisão clínica em pacientes com hipertensão intracraniana resolvida.

É necessária cuidadosa monitoração dos sintomas de hipertensão intracraniana se o tratamento com somatropina for reiniciado.

Pacientes com deficiência de hormônio de crescimento devido a uma lesão intracraniana devem ser examinados com frequência quanto à progressão ou recorrência da doença subjacente.

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 a anticorpos antitireoidianos.

Escoliose:

A escoliose pode progredir em qualquer criança durante o rápido crescimento. Durante o tratamento com a somatropina, os sinais de escoliose devem ser cuidadosamente monitorados. Entretanto, o tratamento com somatropina não demonstrou aumentar a incidência ou gravidade da escoliose.

O deslocamento da epífise femoral proximal pode ocorrer mais frequentemente em pacientes com distúrbios endócrinos.

A doença de Legg-Calvé-Perthes (osteocondrose juvenil da cabeça do fêmur) pode ocorrer mais frequentemente em pacientes com baixa estatura.

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, tolerância à glicose diminuída 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 fator 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 à glicose diminuída devem ser monitorados de perto durante a terapia com somatropina (ver o item “6. Interações medicamentosas”). As doses de drogas hipoglicemiantes (por exemplo, insulina ou agentes orais) podem necessitar de ajuste quando a terapia com somatropina for iniciada nestes pacientes.

IGF-1:

Recomenda-se medir o nível de IGF-1 antes do início do tratamento e regularmente após o início do mesmo.

Experiências de estudos clínicos:

Dois estudos placebo-controlados, em pacientes internados em unidades de tratamento intensivo demonstraram um aumento na mortalidade entre pacientes com doença aguda crítica, devido a complicações decorridas de cirurgias abdominais e de peito aberto, trauma múltiplo acidental ou falência respiratória aguda, os quais foram tratados com altas doses de somatropina (5,3 – 8 mg/dia). A segurança da continuidade do tratamento com somatropina em pacientes recebendo doses de reposição para indicações aprovadas que desenvolveram essas doenças concomitantemente não foi estabelecida. Portanto, o potencial benefício na continuidade do tratamento com somatropina em pacientes com doenças agudas críticas deve ser balanceado com o potencial risco.

Gravidez e lactação:

A experiência clínica com somatropina durante a gravidez é limitada. A possibilidade da somatropina ser secretada no leite materno não pode ser descartada. A somatropina somente deve ser administrada a mulheres grávidas se realmente necessário. Nesses casos,

Norditropin® pode ser descontinuado a partir do segundo trimestre, uma vez que o hormônio de crescimento placentário se torna suficiente.

Categoria “C” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Não há influência na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Os pacientes com deficiência do hormônio adrenocorticotrófico devem ter sua terapia de reposição de glicocorticoide cuidadosamente ajustada para evitar qualquer efeito inibitório sobre a 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 (ver o item “5. Advertências e Precauções”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Norditropin® NordiLet® deve ser armazenado à temperatura de 2 °C a 8 °C (no refrigerador) dentro da embalagem original. Não congelar. Após aberto, Norditropin® NordiLet® 10 mg/1,5 mL pode ser utilizado em até 28 dias se conservado à temperatura de 2 °C a 8 °C (em um refrigerador) ou, alternativamente, é válido por 21 dias à temperatura abaixo de 25 °C.

Este medicamento tem validade de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Norditropin® NordiLet® é uma solução límpida e incolor para injeção subcutânea.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A somatropina deve ser prescrita somente por médicos especialistas na indicação terapêutica de seu uso.

A dose é individual e deve ser sempre ajustada de acordo com a resposta terapêutica clínica e bioquímica individual.

Geralmente, a injeção subcutânea diária é recomendada à noite. Deve-se variar o local das injeções para evitar lipotrofia.

Instruções para uso, manuseio e descarte

Norditropin® NordiLet® é um sistema de aplicação pré-preenchido desenvolvido para ser utilizado com as agulhas descartáveis NovoFine®. A dose é selecionada em cliques. Norditropin® NordiLet® seleciona de 1 a 29 cliques em incrementos de 1 clique para cada aplicação. A dose por clique é de 0,1333 mg (para a apresentação de 10 mg/1,5 mL). Esta bula disponibiliza uma tabela de conversão das faixas de dose em mg para número de cliques.

Para garantir a dose correta e evitar a injeção de ar, verifique o fluxo de hormônio de crescimento antes de realizar a primeira injeção com uma Norditropin® NordiLet®. Verifique o fluxo novamente se a caneta tiver caído ou batido contra uma superfície rígida, ou quando não houver certeza quanto ao funcionamento adequado da caneta. A dose é selecionada em cliques girando a tampa da caneta. A dose selecionada deve ser conferida somando o número que estiver indicado na escala da caneta com o número que aparecer na escala do botão injetor. O botão injetor deve ser pressionado para que a dose seja injetada.

Os pacientes devem ser instruídos a lavarem bem as mãos com água e sabão e/ou antissépticos, antes de manusear Norditropin® NordiLet®.

Norditropin® NordiLet® nunca deve ser agitada vigorosamente.

As instruções de uso da Norditropin® NordiLet® estão disponíveis ao final desta bula. Os pacientes devem ser aconselhados a ler as instruções de uso cuidadosamente.

Não use Norditropin® NordiLet® se a solução de hormônio de crescimento não estiver límpida e incolor.

Não use Norditropin® NordiLet® se uma gota da solução de hormônio de crescimento não aparecer na ponta da agulha.

Incompatibilidades: na ausência de estudos de compatibilidade, o medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Posologia

Crianças:

- Deficiência de hormônio de crescimento:

25 a 35 microgramas/Kg/dia ou 0,7 a 1,0 mg/m²/dia

- Síndrome de Turner:

45 a 67 microgramas/Kg/dia ou 1,3 a 2,0 mg/m²/dia

- Doença renal crônica:
50 microgramas/Kg/dia ou 1,4 mg/m²/dia
- Em crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG):
33 a 67 microgramas/Kg/dia ou 1,0 a 2,0 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-1) 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).

9. REAÇÕES ADVERSAS

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, em geral, autolimitantes. Os sintomas são geralmente passageiros, dose dependentes e podem requerer redução de dose.

As reações adversas em crianças são incomuns ou raras.

Experiência de estudos clínicos:

Classe do sistema de órgãos	Reação muito comum (>1/10)	Reação comum (>1/100 a <1/10)	Reação incomum (>1/1.000 a <1/100)	Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição			Em adultos, Diabetes Mellitus tipo 2 (veja experiência pós-comercialização).	
Distúrbios do sistema nervoso		Em adultos, cefaleia e parestesia.	Em adultos, síndrome do túnel do carpo. Em crianças, cefaleia.	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			Em adultos, prurido.	Em crianças, erupção cutânea (não especificada).
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Em adultos, artralgia, rigidez nas articulações e mialgia.	Em adultos, rigidez nos músculos.	Em crianças, artralgia e mialgia.
Distúrbios gerais e condições do local da administração	Em adultos, edema periférico (veja texto abaixo).		Em adultos e crianças, dor no local da injeção. Em crianças, reação no local da injeção (não especificada).	Em crianças, edema periférico.

Em crianças com Síndrome de Turner, foram relatados alguns casos de crescimento acentuado das mãos e dos pés durante tratamento com hormônio de crescimento.

Em dois estudos clínicos, foi observado que altas doses de Norditropin® em pacientes com Síndrome de Turner podem aumentar a incidência de otite média e otite externa. Porém, o aumento nas infecções de ouvido não resultou em mais cirurgias/inserções de tubo em comparação com o grupo de dose mais baixa.

Experiência pós-comercialização:

Reações de hipersensibilidade generalizada (por exemplo, reações anafiláticas) foram relatadas em casos raros (<1/1.000), ver o item “4. Contraindicações”. Em adição a isso, as reações adversas a seguir foram relatadas espontaneamente e, por um julgamento generalista, consideradas possivelmente relacionadas ao tratamento com Norditropin®.

Distúrbios do sistema imune:

Hipersensibilidade, ver o item “4. Contraindicações”.

A formação de anticorpos contra a somatropina tem sido raramente observada durante o tratamento com Norditropin®.

Os títulos e a capacidade de ligação destes anticorpos têm sido muito baixos, não interferindo na resposta de crescimento promovido pela administração de Norditropin®.

Distúrbios endócrinos:

Hipotireoidismo. Diminuição dos níveis de tiroxina sérica (T4), ver o item “5. Advertências e Precauções”.



Casos muito raros de diminuição dos níveis de tiroxina sérica (T4) foram relatados durante o tratamento com Norditropin®. (Ver o item “5. Advertências e Precauções”) O aumento do nível de fosfatase alcalina pode ser observado durante o tratamento com Norditropin®.

Distúrbios metabólicos:

Hiperglicemia, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Distúrbios do sistema nervoso:

Hipertensão intracraniana benigna, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Distúrbios do ouvido:

Otite média, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético:

Deslocamento da epífise femoral proximal, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Doença de Legg-Calvé-Perthes, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

Exames:

Aumento do nível de fosfatase alcalina.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

Registro MS 1.1766.0006

Farmacêutica responsável:

Luciane M. H. Fernandes – CRF-PR nº6002

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S

DK-2820 Gentofte, Dinamarca

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683

CEP: 83707-660 – Araucária / PR

CNPJ: 82.277.955/0001-55

Disk Novo Nordisk: 0800 144488

Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção da receita.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (23/03/2015).



Norditropin® e Norditropin® NordiLet® são marcas registradas de propriedade da Novo Nordisk Health Care AG, Suíça.
NovoFine® é uma marca registrada pela Novo Nordisk A/S, Dinamarca

© 2015

Novo Nordisk A/S

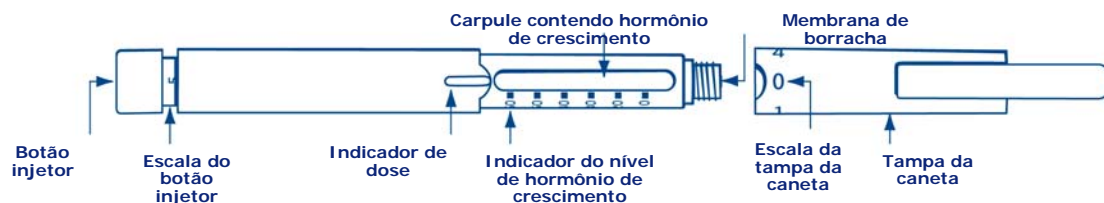
Norditropin® NordiLet®

somatropina 10 mg/1,5 mL

Instruções de uso

Leia completamente as instruções antes de usar Norditropin® NordiLet®

- Norditropin® NordiLet® 10 mg/1,5 mL é uma caneta descartável multidose e pré-preenchida com solução injetável de hormônio de crescimento humano.
- Norditropin® NordiLet® foi desenvolvida para ser utilizada com as agulhas descartáveis NovoFine®.
- Somente use a caneta se a solução de hormônio estiver límpida e incolor.
- Sempre verifique o fluxo da caneta antes do primeiro uso de uma nova caneta – veja o passo 3 nesta instrução de uso.
- Seu médico determinará a dose correta para você. Você pode converter a dose (que está em mg) em números de cliques da caneta Norditropin® NordiLet® que você precisa, usando a tabela de conversão. Você pode selecionar doses de 1 a 29 cliques.
- Verifique sempre se está utilizando a tabela de conversão correta para a sua caneta. Se você estiver usando Norditropin® NordiLet® 10 mg/1,5 mL, você deve utilizar somente a tabela de conversão de Norditropin® NordiLet® de 10 mg/1,5 mL.
- Você pode usar o indicador do nível de hormônio de crescimento para estimar quantos cliques de hormônio de crescimento restam na sua caneta. Não use o indicador do nível de hormônio de crescimento para determinar a sua dose.
- Certifique-se sempre que o botão injetor esteja completamente pressionado antes de usar a caneta. Se isso não ocorrer, gire a tampa da caneta até que o botão injetor esteja completamente pressionado.
- Sempre mantenha a caneta Norditropin® NordiLet® completamente tampada quando não estiver utilizando-a.
- Sempre guarde a sua caneta Norditropin® NordiLet® sem a agulha rosqueada.
- Não compartilhe sua Norditropin® NordiLet® com outras pessoas.



Agulha descartável NovoFine®

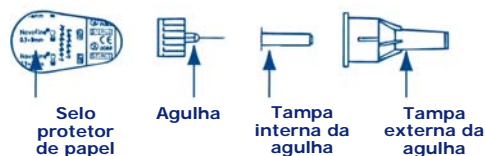


Tabela de Conversão
Norditropin® NordiLet®
10 mg/1,5 mL

Intervalo em mg

De **Para**
mg – mg **Cliques**

0,01 - 0,19	1
0,20 - 0,32	2
0,33 - 0,46	3
0,47 - 0,59	4
0,60 - 0,72	5
0,73 - 0,86	6
0,87 - 0,99	7
1,00 - 1,12	8
1,13 - 1,26	9
1,27 - 1,39	10
1,40 - 1,52	11
1,53 - 1,66	12
1,67 - 1,79	13
1,80 - 1,92	14
1,93 - 2,06	15
2,07 - 2,19	16
2,20 - 2,32	17
2,33 - 2,46	18
2,47 - 2,59	19
2,60 - 2,72	20
2,73 - 2,86	21
2,87 - 2,99	22
3,00 - 3,12	23
3,13 - 3,26	24
3,27 - 3,39	25
3,40 - 3,52	26
3,53 - 3,66	27
3,67 - 3,79	28
3,80 - 3,87	29

Como utilizar a tabela de conversão

- Localize a dose que foi indicada a você dentre os intervalos de dosagem na coluna da esquerda. Depois, localize o número de cliques da caneta equivalente à sua dose na coluna da direita.
- Por exemplo, se seu médico indicou uma dose de 2,40 mg, você precisará de 18 cliques da caneta.

1. Conferir a solução

- Retire a tampa da caneta [A].
- Verifique a solução da caneta virando-a de cabeça para baixo uma ou duas vezes.
- Somente utilize a caneta Norditropin® NordiLet® se a solução estiver límpida e incolor.

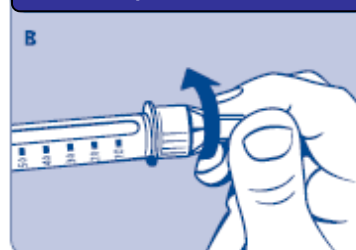
Retire a tampa da caneta



2. Rosquear a agulha

- Sempre use uma agulha nova para cada injeção para garantir a aplicação da dose correta e evitar contaminações.
- Pegue uma agulha nova e **remova o selo protetor de papel**.
- Rosqueie a agulha firmemente na caneta [B].

Rosqueie a agulha



A agulha possui 2 tampas. Você precisa remover ambas as tampas.

- Retire a tampa externa da agulha e mantenha-a com você para descartar a agulha usada posteriormente.
- Remova a tampa interna da agulha puxando pela ponta central e descarte-a.

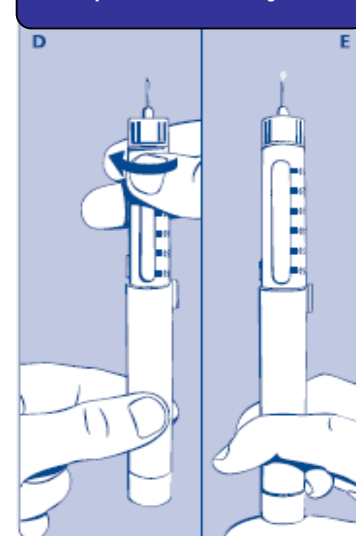
Bata levemente na caneta



3. Verificar o fluxo

- Antes de utilizar a caneta nova pela primeira vez, você precisa verificar o fluxo para garantir que receba a dose correta e não injete ar:
- Segure Norditropin® NordiLet® com a agulha para cima e bata levemente no carpule com seu dedo algumas vezes para garantir que as bolhas de ar fiquem no topo do carpule de hormônio de crescimento [C].
- Segure Norditropin® NordiLet® com a agulha apontando para cima, gire o carpule de hormônio de crescimento na direção da seta mostrada na figura até selecionar um clique [D].
- Ainda com a agulha apontando para cima, pressione o botão injetor completamente [E].
- Repita os passos C a E até que uma gota da solução de hormônio apareça na ponta da agulha.
- **Não use a caneta se uma gota da solução não aparecer.**
- Sempre verifique o fluxo antes da primeira aplicação com uma nova caneta Norditropin® NordiLet®. Confira o fluxo novamente se a caneta tiver caído ou batido em uma superfície rígida, ou se você não tiver certeza de que a caneta está funcionando apropriadamente.
- Se a caneta for considerada defeituosa, contate o serviço de atendimento ao consumidor.

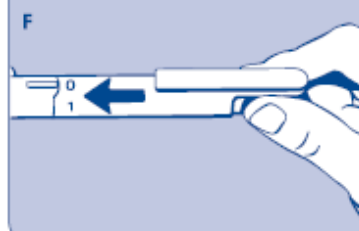
Gire um clique Empurre o botão injetor



4. Selecionar a dose

- Coloque a tampa de volta na caneta, com o número “0” ao lado do indicador de dose [F].
- Segure Norditropin® NordiLet® horizontalmente e gire a tampa da caneta na direção da seta indicada na figura para selecionar a dose indicada pelo seu médico [G].
- A escala na tampa da caneta mostra o número de cliques (0, 1, 2, 3, 4 cliques). À medida que você gira a tampa da caneta, o botão injetor sobe.
- Toda vez que você girar uma volta completa da tampa da caneta, 5 cliques serão mostrados na escala do botão injetor. Então a escala irá mostrar 5, 10, 15, 20 ou 25 cliques.
- Cuidado para não colocar a mão sobre o botão injetor ao selecionar a dose. Se o botão injetor não estiver livre, o hormônio de crescimento sairá pela agulha.
- Você não pode selecionar uma dose maior do que o número de cliques restantes.
- Verifique sempre a escala da tampa da caneta e a escala do botão injetor para assegurar que você selecionou a dose correta.
- Não use o som dos cliques para selecionar ou conferir a sua dose.

Coloque a tampa na caneta



Gire o número correto de cliques



Exemplos de como selecionar a dose (H)

Como selecionar 4 cliques:

- Gire a tampa até que o número “4” fique ao lado do indicador de dose.

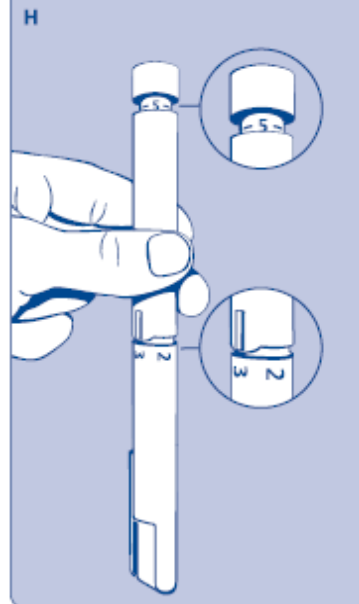
Como selecionar 8 cliques:

- Gire a tampa da caneta uma volta completa, de modo que o número “0” fique ao lado do indicador de dose novamente. Você selecionou agora 5 cliques e o “5” será mostrado na escala do botão injetor. Continue girando a escala da tampa da caneta até que o número “3” fique ao lado do indicador de dose.
- Adicione o “3” do indicador da escala da tampa da caneta ao “5” da escala do botão injetor e você terá selecionado 8 cliques no total.

Como conferir a dose selecionada [H]

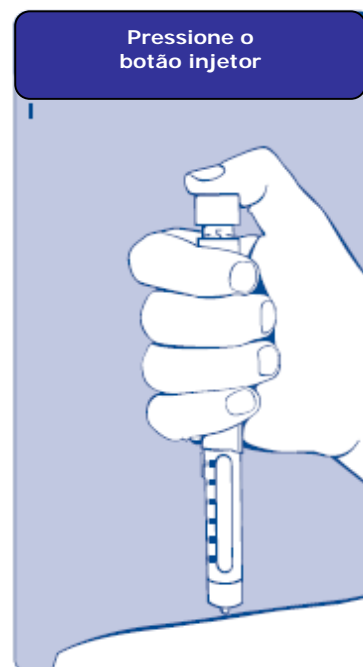
- Para verificar a dose ajustada, some o número na escala da tampa da caneta ao maior número mostrado na escala do botão injetor.
- Caso você tenha ajustado a dose errada, simplesmente gire a tampa da caneta para frente ou para trás até ajustar o número correto de cliques. A dose máxima é de 29 cliques.
- Se você tentar ajustar uma dose maior que 29 cliques, o hormônio de crescimento irá vazar pela agulha e a dose estará errada.
- Caso você faça isso por engano, gire a tampa da caneta para trás o máximo que puder até que o botão injetor esteja completamente para dentro e você consiga sentir uma resistência.
- Se o número “0” não ficar ao lado do indicador de dose, retire a tampa da caneta e coloque-a de volta, conforme mostrado na figura F.
- Comece novamente, lembrando que a dose máxima é de 29 cliques.
- Após o ajuste da dose, retire a tampa da caneta para realizar a injeção.

Verifique a dose



5. Injetar a solução

- Use a técnica de injeção recomendada por seu médico.
- Alterne a área de injeção, assim você não irá machucar a sua pele.
- Insira a agulha na pele. Pressione completamente o botão injetor para injetar a dose selecionada [II].
- 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 que toda a dose foi injetada.



6. Remover a agulha

- Após a injeção, coloque a tampa externa da agulha e desrosqueie a agulha. Descarte-a com cuidado. Coloque a tampa da caneta de volta com o número "0" ao lado do indicador de dose.
- Sempre use uma agulha nova para cada injeção e remova-a imediatamente após o uso. Se você não a remover imediatamente, pode permitir a entrada de ar no carpule, o que significa que você receberá uma dose errada na próxima injeção.
- Quando a caneta de Norditropin® NordiLet® estiver vazia, descarte-a cuidadosamente sem a agulha rosqueada.
- Pergunte ao farmacêutico como descartar agulhas usadas e canetas Norditropin® NordiLet® vazias. Cuidadores devem ter muita cautela ao remover e descartar agulhas usadas, evitando ferimentos.

7. Manutenção

Cuide da sua Norditropin® NordiLet® para que ela continue funcionando com precisão e segurança. Não a agite vigorosamente. Proteja sua caneta da poeira, sujeira e luz solar direta ou qualquer outra situação que possa danificá-la.

Você pode limpar a parte externa de Norditropin® NordiLet® usando um algodão umedecido com álcool.

Não encharque com álcool, lave ou lubrifique, uma vez que isso pode danificá-la.

ANEXO B

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Norditropin® NordiFlex e NordiLet

[illegible]