



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

APRESENTAÇÃO

Solução injetável de somatropina.

As embalagens de Norditropin® NordiLet® contêm:

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

O botão de aplicação do sistema possui cor de acordo com a concentração: 10 mg/1,5 mL (azul).

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

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

somatropina..... 6,7 mg

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

1 mg de somatropina corresponde a 3 UI (Unidade Internacional) 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;
- Deficiência de crescimento em crianças causada pela Síndrome de Noonan.

Adultos:

Reposição de hormônio de crescimento endógeno em adultos com deficiência deste hormônio que se enquadram em qualquer um dos dois critérios abaixo:

1) Início na idade adulta: pacientes que tenham deficiência de hormônio de crescimento isolado ou associado a deficiência múltipla de hormônios (hipopituitarismo), resultante de doença hipofisária, doença hipotalâmica, cirurgia, radioterapia ou trauma; ou

2) Início na infância: pacientes que apresentaram deficiência de hormônio de crescimento durante a infância devido a causas congênitas, genéticas, adquiridas ou idiopáticas.

Pacientes com deficiência de hormônio de crescimento com início na infância devem ser reavaliados quanto à capacidade de secreção deste hormônio após o término do crescimento. Os testes não são necessários quando houver deficiência de mais de três hormônios hipofisários, com deficiência de hormônio de crescimento grave devido à causa genética definida, anomalias estruturais no eixo hipotálamo-hipofisário, histórico de tumor no sistema nervoso central ou altas doses de irradiação craniana, ou quando houver deficiência de hormônio de crescimento secundária a uma doença ou lesão na hipófise/hipotálamo quando IGF-1 < -2 de desvio-padrão em relação aos valores de referência.

Para todos os outros pacientes a dosagem de IGF-1 e um teste de estímulo de hormônio do crescimento são necessários.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma importante melhora no diagnóstico e tratamento da deficiência de hormônio de crescimento (GH, do inglês, *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 tipo 1 (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, de criança nascida pequena para a idade gestacional e Síndrome de Noonan.

A dose máxima diária 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 Prader-Willi (SPW):

Foram notificadas mortes súbitas durante a terapia com somatropina em pacientes com SPW, embora não tenha sido demonstrada ligação causal entre esta e o tratamento com somatropina. Pacientes com SPW com obesidade grave, insuficiência respiratória, apneia do sono ou infecções respiratórias não-identificadas são considerados de risco aumentado.

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 maior 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 IGF-1 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 novos cânceres primários em crianças ou adultos tratados com somatropina.

Em pacientes com remissão completa de tumores ou doenças malignas, a terapia com somatropina não foi associada ao risco aumentado de recorrência.

Um ligeiro aumento global de neoplasias secundárias tem sido observado em sobreviventes de câncer na infância tratados 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 remissão completa de doenças malignas devem ser monitorados de perto para uma possível recorrência após o início da terapia com somatropina.

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 benigna 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 maior 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, conseqüentemente, 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 medicamentos 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 crônica, 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.

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

Estudos de fertilidade com Norditropin® não foram realizados.

Gravidez

A experiência clínica com somatropina durante a gravidez é limitada. 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.

Lactação

A possibilidade da somatropina ser secretada no leite materno não pode ser descartada.

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 veículos 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 adenocorticotrópico 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 (refrigerado) dentro da embalagem original.

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 (refrigerado) ou, alternativamente, é válido por 14 dias à temperatura abaixo de 30 °C.

Não congelar. Manter distante do congelador ou de qualquer sistema de congelamento.

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.

Transporte:

O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

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® NordiLet® é um sistema de aplicação preenchido que pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. O seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com 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 um novo Norditropin® NordiLet®. Verifique o fluxo novamente se o sistema de aplicação tiver caído ou batido contra uma superfície rígida, ou quando não houver certeza quanto ao

funcionamento adequado do sistema. A dose é selecionada em cliques girando a tampa do sistema de aplicação. A dose selecionada deve ser conferida somando o número que estiver indicado na escala do sistema com o número que aparecer na escala do botão de aplicação. O botão de aplicação 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 agitado vigorosamente.

As instruções de uso de 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.

Descarte:

O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação e as embalagens coletoras contendo as agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.

Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

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

Quando a deficiência de hormônio de crescimento persistir após o término do crescimento, o tratamento com hormônio de crescimento deve ser continuado para alcançar desenvolvimento somático adulto completo, incluindo massa corporal magra e densidade mineral óssea (para orientação de dose, vide terapia de reposição em adultos).

- 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

- Síndrome de Noonan:

Até 66 microgramas/kg/dia ou 2,0 mg/m²/dia

Adultos:

- Terapia de reposição:

A dose deve ser ajustada de acordo com a necessidade de cada paciente.

Em pacientes cuja insuficiência de hormônio de crescimento ocorreu desde a infância, a dose recomendada para o reinício é de 0,2 a 0,5 mg/dia com ajuste de dose subsequente baseado na determinação na concentração de IGF-1.

Em pacientes com insuficiência de hormônio de crescimento com início na idade adulta, é recomendado começar o tratamento com uma dose baixa: 0,1 mg/dia a 0,3 mg/dia (0,3-0,9 UI/dia). Recomenda-se o aumento gradual da dose em intervalos mensais, baseado na resposta clínica e na experiência de eventos adversos do paciente. O fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) pode ser usado como parâmetro para a titulação da dose do hormônio de crescimento.

Mulheres podem necessitar de doses mais altas que os homens, uma vez que os homens mostram um aumento de sensibilidade ao IGF-1 ao longo do tempo. Isso significa que existe um risco para as mulheres, principalmente para aquelas que estão sob tratamento de reposição hormonal com estrogênio oral, de receberem doses menores que as necessárias, e os homens maiores que as necessárias. A dose necessária diminui com a idade. As doses de manutenção variam consideravelmente 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 ($\geq 1/10$)	Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Reação rara ($\geq 1/10.000$ 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 acima).		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”. Adicionalmente, 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.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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:

Laura F. O. Azevedo - CRF/SP nº 100487

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S
Gentofte, Dinamarca

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Francisco Munõz Madrid, 625
São José dos Pinhais/PR

Registrado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Avenida Francisco Matarazzo, 1350
São Paulo/SP
CNPJ: 82.277.955/0001-55

SAC: 0800 0144488

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA COM RETENÇÃO DA RECEITA.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/12/2021.



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

NovoFine® é uma marca registrada de propriedade da Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

© 2021

Novo Nordisk A/S

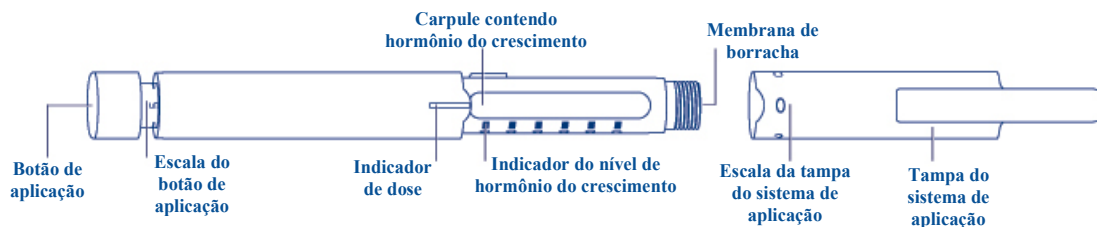
Norditropin® NordiLet®

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 um sistema de aplicação descartável multidose e preenchido com solução injetável de hormônio de crescimento humano.
- Norditropin® NordiLet® pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. O seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®.
- Somente use o sistema de aplicação se o hormônio do crescimento estiver límpido e incolor.
- Sempre verifique o fluxo do sistema de aplicação antes do primeiro uso de cada novo sistema – veja o passo 3.
- Seu médico determinará a dose correta de hormônio do crescimento para você. Você pode converter a dose (que está em mg) em números de cliques do sistema de aplicação que você precisa, usando a tabela de conversão apresentada nesta instrução de uso. Você pode selecionar doses de 1 a 29 cliques.
- Verifique sempre se está utilizando a tabela de conversão correta para o seu sistema de aplicação. Se você estiver usando Norditropin® NordiLet® 10 mg/1,5 mL, você deve utilizar somente a tabela de conversão de Norditropin® NordiLet® 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 no seu sistema de aplicação. Não use o indicador do nível de hormônio de crescimento para determinar a sua dose.
- Certifique-se sempre que o botão de aplicação esteja completamente recolhido antes de usar o sistema de aplicação. Se não estiver, gire a tampa do sistema até que o botão de aplicação esteja completamente recolhido.
- Sempre mantenha o sistema de aplicação completamente tampado quando não estiver utilizando-o.
- Sempre guarde o seu sistema de aplicação sem a agulha rosqueada. Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento de hormônio do crescimento, agulhas entupidas e dosagem imprecisa.
- Nunca compartilhe seu sistema de aplicação ou agulhas com outras pessoas. Isso pode levar à infecção cruzada.



Agulha (exemplo)



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

Intervalo em mg

De **Para**
mg – mg **Cliques**

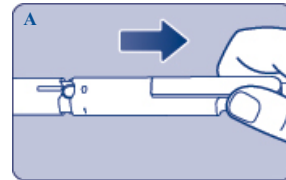
0,01 - 0,19	1
0,20 - 0,32	2
0,33 - 0,46	3
0,47 - 0,59	4
0,60 - 0,72	5
0,73 - 0,86	6
0,87 - 0,99	7
1,00 - 1,12	8
1,13 - 1,26	9
1,27 - 1,39	10
1,40 - 1,52	11
1,53 - 1,66	12
1,67 - 1,79	13
1,80 - 1,92	14
1,93 - 2,06	15
2,07 - 2,19	16
2,20 - 2,32	17
2,33 - 2,46	18
2,47 - 2,59	19
2,60 - 2,72	20
2,73 - 2,86	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 do sistema de aplicação equivalente à sua dose na coluna da direita.
- Por exemplo, se você usa o sistema de aplicação de 10 mg/1,5 mL e seu médico indicou uma dose de 2,40 mg, você precisará de 18 cliques do sistema.

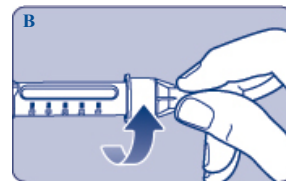
1. Conferir o sistema de aplicação

- Confira o nome, a concentração e a cor do rótulo de seu sistema de aplicação Norditropin® NordiLet® para certificar-se de que ele contém hormônio do crescimento na concentração de que precisa.
- Retire a tampa do sistema de aplicação [A].
- Verifique a solução do sistema de aplicação virando-o de cabeça para baixo uma ou duas vezes
- Somente utilize o sistema de aplicação se o hormônio do crescimento estiver límpido e incolor.



2. Rosquear a agulha

- Sempre use uma agulha nova para cada injeção. Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento do hormônio do crescimento, agulhas entupidas e dosagem imprecisa.
- Cuidado para não dobrar ou danificar a agulha antes de usá-la.
- Pegue uma agulha nova e remova o selo protetor.
- Rosqueie a agulha firmemente no sistema de aplicação [B].

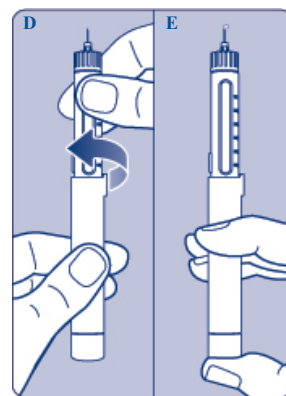


A agulha possui 2 tampas. Você precisa remover ambas as tampas.

- Retire a tampa externa da agulha e mantenha-a com você para descartar a agulha usada após a injeção.
- Remova a tampa interna da agulha puxando pela ponta central e descarte-a.
- Nunca tente recolocar a tampa interna da agulha na agulha. Você pode se machucar com a agulha.

3. Verificar o fluxo

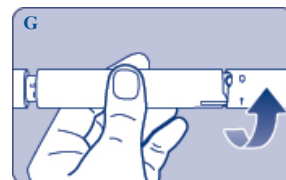
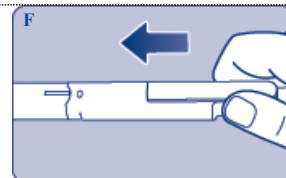
- Antes de utilizar um sistema de aplicação novo pela primeira vez, você precisa verificar o fluxo para garantir que receberá a dose correta e não injetará ar:
- Segure o sistema de aplicação com a agulha para cima e bata levemente no carpule com seu dedo algumas vezes para garantir que as bolhas de ar fiquem no topo do carpule [C].
- Segure o sistema de aplicação com a agulha apontando para cima, gire o carpule na direção da seta mostrada na figura até selecionar um clique [D].
- Ainda com a agulha apontando para cima, pressione o botão de aplicação completamente [E].
- Repita os passos C ao E até que uma gota de hormônio de crescimento apareça na ponta da agulha.
- Não use o sistema de aplicação se uma gota de hormônio de crescimento não aparecer.
- Sempre se certifique de que uma gota aparece na ponta da agulha antes de injetar sua primeira dose com cada sistema novo. Isso garante que seu hormônio do crescimento flua. Se nenhuma gota aparecer, você não injetará nenhum hormônio do crescimento. Isso pode indicar agulha entupida ou danificada.
- Confira o fluxo novamente se o sistema de aplicação tiver caído ou batido



em uma superfície rígida, ou se você não tiver certeza de que o sistema de aplicação está funcionando apropriadamente. Se o sistema de aplicação for considerado defeituoso, contate o serviço de atendimento ao consumidor.

4. Selecionar a dose

- Sempre se certifique de que o botão de aplicação está no seu nível mais baixo, antes de utilizar o sistema de aplicação. Caso não esteja, gire a tampa do sistema de aplicação até que o botão de aplicação desça ao seu nível mais baixo.
- Coloque a tampa de volta no sistema de aplicação, com o número “0” ao lado do indicador de dose [F].
- Segure o sistema de aplicação horizontalmente e gire a tampa do sistema de aplicação na direção da seta indicada na figura para selecionar a dose indicada pelo seu médico [G].
- A escala na tampa do sistema de aplicação mostra o número de cliques (0, 1, 2, 3, 4 cliques). À medida que você gira a tampa do sistema, o botão de aplicação sobe.
- Toda vez que você girar uma volta completa da tampa do sistema, 5 cliques serão mostrados na escala do botão de aplicação. Assim, a escala mostrará 5, 10, 15, 20 ou 25 cliques.
- Cuidado para não colocar a mão sobre o botão de aplicação ao selecionar a dose. Se o botão de aplicação não estiver livre, o hormônio de crescimento sairá pela agulha.
- Você não pode selecionar uma dose maior do que o número de cliques restantes no sistema.
- Sempre use a escala da tampa do sistema e a escala do botão de aplicação para ver quantos cliques você selecionou antes de injetar o hormônio do crescimento. Se você selecionou e injetou uma dose incorreta, você pode receber pouco ou muito hormônio do crescimento.



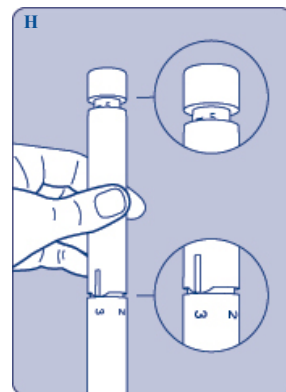
Exemplos de como selecionar a dose [H]

Como selecionar 4 cliques:

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

Como selecionar 8 cliques:

- Gire uma volta completa da tampa do sistema, 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 de aplicação. Continue girando a escala da tampa do sistema até que o número “3” fique ao lado do indicador de dose.
- Adicione o “3” do indicador da escala da tampa do sistema de aplicação ao “5” da escala do botão de aplicação e você terá selecionado 8 cliques no total.

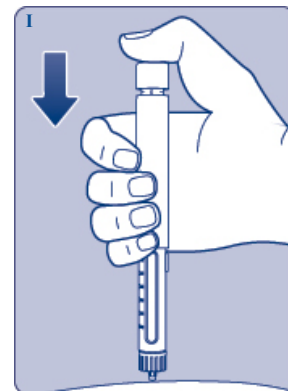


Como conferir a dose selecionada [H]

- Para verificar a dose ajustada, some o número na escala da tampa do sistema, o qual se alinha ao indicador de dose, ao maior número mostrado na escala do botão de aplicação.
- Caso você tenha ajustado a dose errada, simplesmente gire a tampa do sistema para frente ou para trás até ajustar ao 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 vaziar pela agulha. Isso pode causar dosagem imprecisa.
- Caso você faça isso por engano, gire a tampa do sistema para trás o máximo que puder até que o botão de aplicação 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 do sistema 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 do sistema para realizar a injeção.

5. Injetar a dose

- Use a técnica de injeção recomendada por seu médico.
- Alterne a área de injeção, assim você não machucará a sua pele.
- Insira a agulha na pele. Pressione completamente o botão de aplicação para injetar a dose selecionada [I].
- Mantenha a agulha sob a pele por no mínimo 6 segundos. Mantenha o botão de aplicação 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 desrosque a agulha. Descarte-a com cuidado. Coloque a tampa do sistema de aplicação de volta com o número “0” ao lado do indicador de dose.
- Sempre remova a agulha após cada injeção e guarde seu sistema de aplicação sem a agulha rosqueada. Isso reduz o risco de contaminação, infecção, vazamento do hormônio do crescimento, agulhas entupidas e dosagem imprecisa.
- Quando o sistema de aplicação estiver vazio, descarte-o sem a agulha rosqueada conforme orientado pelo seu médico ou enfermeiro e autoridades locais.
- Cuidadores devem ter muita cautela ao manusear agulhas usadas, a fim de reduzir o risco de ferimentos com a agulha e infecção cruzada.
- Sempre mantenha seu sistema de aplicação e agulhas fora da vista e alcance de outras pessoas, especialmente crianças.

7. Manutenção

- Seu sistema de aplicação Norditropin® NordiLet® deve ser manuseado com cuidado. Se for derrubado, danificado ou quebrado, existe um risco de vazamento de hormônio do crescimento. Isso pode causar dosagem imprecisa.
- Não o agite vigorosamente. Proteja seu sistema de aplicação da poeira, sujeira e luz direta ou qualquer

outra situação que possa danificá-lo.

- Não tente lavar, umedecer ou lubrificar seu sistema de aplicação. Se necessário, limpe-o com um pano umedecido com detergente neutro.
- Não congele seu sistema de aplicação ou armazene-o próximo de qualquer sistema de congelamento, por exemplo em um refrigerador, armazene-o distante do congelador.
- Veja item “7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento” para informações sobre armazenamento.

ANEXO B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Norditropin® (somatropina)

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0286013/13-9	Inclusão Inicial de texto de bula –RDC 60/12	15/04/2013	0286013/13-9	Inclusão Inicial de texto de bula –RDC 60/12	15/04/2013	N/A	VP/VPS	Norditropin NordiFlex® 5, 10 e 15 mg e Norditropin® NordiLet® 10 mg
09/04/2015	0314453/15-4	Notificação de alteração de texto de bula	03/05/2011	371664/11-3	Alteração de Posologia	23/03/2015	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Norditropin NordiFlex® 5, 10 e 15 mg e Norditropin® NordiLet® 10 mg
04/05/2016	1037230/12-0	Notificação de alteração de texto de bula	15/03/2016	1357527/16-9	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	18/04/2016	1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 5. ADVERTENCIAS E PRECAUCÕES 8. POSOLOGIA 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Norditropin NordiFlex® 5, 10 e 15 mg e Norditropin® NordiLet® 10 mg
04/05/2016	1669428/16-7	Notificação de alteração de texto de bula	04/05/2016	1669428/16-7	Notificação de alteração de texto de bula	04/05/2016	5. ADVERTENCIAS E PRECAUCÕES	VPS	Norditropin NordiFlex® 5, 10 e 15 mg e Norditropin® NordiLet® 10 mg
01/06/2016	1854100/16-3	Notificação de alteração de texto de bula	01/06/2016	1854100/16-3	Notificação de alteração de texto de bula	01/06/2016	APRESENTAÇÃO 5. ADVERTENCIAS E PRECAUCÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Norditropin NordiFlex® 5, 10 e 15 mg e Norditropin® NordiLet® 10 mg
31/10/2016	2439489/16-1	Notificação de alteração de texto de bula	31/10/2016	2439489/16-1	Notificação de alteração de texto de bula	31/10/2016	INSTRUÇÕES DE USO	VP/VPS	Norditropin NordiFlex® 5, 10 e 15 mg e Norditropin® NordiLet® 10 mg
25/03/2019	0267024/19-1	Notificação de alteração de texto de bula	20/12/2018	1200948/18-2	Alteração dos cuidados de conservação	25/02/2019	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE	VP/VPS	Norditropin NordiFlex® 5, 10 e 15 mg e Norditropin® NordiLet® 10 mg

							ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS INSTRUÇÕES DE USO		
07/10/2019	2369521/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2016	1879747/16-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2019	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 1. INDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Norditropin NordiFlex® 5, 10 e 15 mg e Norditropin® NordiLet® 10 mg
29/05/2020	1695965/20-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2020	1695965/20-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2020	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? / 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR INSTRUÇÕES DE USO	VP/VPS	Norditropin NordiFlex® 5, 10 e 15 mg e Norditropin® NordiLet® 10 mg
11/09/2020	3088163/20-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2020	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2020	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Norditropin NordiFlex® 5, 10 e 15 mg e Norditropin® NordiLet® 10 mg
12/11/2020	3975675/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/09/2019	2300493/19-2	Inclusão de nova apresentação comercial	06/04/2020	APRESENTAÇÕES INTRUÇÕES DE USO	VP/VPS	Norditropin® FlexPro® 5, 10 e 15 mg, Norditropin NordiFlex® 5, 10 e 15 mg e Norditropin® NordiLet® 10 mg

18/01/2021	0232311/21-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/01/2021	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/01/2021	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS/ 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Norditropin® FlexPro® 5, 10 e 15 mg, Norditropin NordiFlex® 5, 10 e 15 mg e Norditropin® NordiLet® 10 mg
03/11/2021	4345391/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2020	0416151/21-3	41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado – Maior (a)	04/10/2021	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Norditropin® FlexPro® 5, 10 e 15 mg, Norditropin NordiFlex® 5, 10 e 15 mg
09/12/2021	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/12/2021	-	Notificação de alteração de texto de bula	09/12/2021	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Norditropin® FlexPro® 5, 10 e 15 mg, Norditropin NordiFlex® 5, 10 e 15 mg