

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO MODIFICADO DEL ESTADO MIEMBRO DE REFERENCIA

Nota: Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 7(5) sobre norditropina y nombres relacionados. Los textos eran correctos en ese momento.

Después de la Decisión de la Comisión, las autoridades competentes de los Estados Miembros actualizarán convenientemente la información del producto. Por tanto, este RCP puede no representar necesariamente el texto actual.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<Marca de fantasía>

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

<Será cumplimentado según proceda>

Somatropina, (origen ADN recombinante producido en E.coli).

1 mg de somatropina corresponde a 3 UI (Unidades Internacionales) de Somatropina.

3. FORMA FARMACÉUTICA

<Será cumplimentado según proceda>

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Niños:

Fallo en el crecimiento debido a deficiencia de hormona de crecimiento.

Fallo de crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner).

Retraso de crecimiento en niños prepuberales debido a enfermedad renal crónica

Alteración del crecimiento (talla actual en puntuaciones de desviación estándar (SDS) <-2,5 y talla parental ajustada en SDS < -1) en niños con talla baja nacidos pequeños para la edad gestacional (SGA) con un peso y/o longitud al nacimiento por debajo de -2 DS, que no realizaron el estirón recuperador (SDS de velocidad de crecimiento (VC) < 0 durante el último año) a los 4 años de edad o posteriormente.

Adultos:

Deficiencia de hormona de crecimiento pronunciada en enfermedad hipotalámica-hipofisaria conocida (con déficit de otro eje, excepto de prolactina) demostrada por dos pruebas de estimulación tras instauración de la terapia de sustitución adecuada de cualquier otro eje deficitario.

Deficiencia de hormona de crecimiento de inicio en la infancia, reconfirmada por dos pruebas de estimulación.

En adultos, la prueba de tolerancia a la insulina es la prueba de estimulación de elección. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina está contraindicada, se deben utilizar pruebas de estimulación alternativas. Se recomienda una prueba hormonal combinada liberadora de arginina-hormona de crecimiento. También se puede tomar en consideración una prueba de arginina o de glucagon; sin embargo, estas pruebas tienen un valor diagnóstico menos establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

4.2 Posología y forma de administración

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

Solamente con receta.

<Marca de fantasía> solamente puede ser prescrito por médicos con conocimientos especiales de las indicaciones terapéuticas de uso.

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

Dosis generalmente recomendadas:

Niños:

Deficiencia de hormona de crecimiento:

25-35 µg/kg/día ó 0,7-1,0 mg/m²/día

Igual a: 0,07 -0,1 UI/kg/día (2-3 UI/m²/día)

Síndrome de Turner:

50 µg/kg/día ó 1,4 mg/m²/día

Igual a: 0,14 UI/kg/día (4,3 UI/m²/día)

Enfermedad Renal Crónica:

50 µg/kg/día ó 1,4 mg/m²/día

Igual a: 0,14 UI/kg/día (4,3 UI/m²/día)

Niños pequeños para la edad gestacional:

35 µg/kg/día ó 1 mg/m²/día

Igual a: 0,1 UI/kg/día (3 UI/m²/día)

Normalmente se recomienda una dosis de 0,035 mg/kg/día hasta alcanzar la talla final. (Ver sección 5.1). El tratamiento se debe discontinuar después del primer año de tratamiento, si la velocidad de crecimiento es inferior a +1 SDS.

El tratamiento se debe discontinuar si la velocidad de crecimiento es <2 cm/año y, si se requiere confirmación, la edad ósea es >14 años (niñas) o >16 años (niños), correspondiendo al cierre de las placas de crecimiento epifisario.

Adultos:

Terapia sustitutiva en adultos:

La dosis debe ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja, como 0,15 -0,3 mg/día (Igual a: 0,45-0,9 UI/día). Se recomienda aumentar la dosis gradualmente en intervalos mensuales, basándose en la respuesta clínica y las reacciones adversas experimentadas por el paciente. Se puede utilizar como guía para ajustar la dosis, el factor de crecimiento tipo insulina I en suero (IGF-I).

La dosis requerida disminuye con la edad. La dosis de mantenimiento varía considerablemente de una persona a otra, pero raramente excede de 1,0 mg/día (Igual a 3 UI/día).

4.3 Contraindicaciones

Cualquier evidencia de tumor maligno activo.

La neoplasia intracraneal debe estar inactiva y se debe haber completado la terapia antitumoral antes de instaurar el tratamiento.

Embarazo y lactancia. Véase el punto 4.6.

Hipersensibilidad a la somatropina o a cualquiera de los excipientes.

En niños con enfermedad renal crónica en tratamiento con <Marca de fantasía> se debe interrumpir el tratamiento al hacer el trasplante renal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los niños tratados con <Marca de fantasía> deben ser evaluados regularmente por un especialista en crecimiento. El tratamiento con <Marca de fantasía> debe ser siempre instaurado por un médico especialista en deficiencia de hormona de crecimiento y su crecimiento. Esto también es de aplicación para el tratamiento del síndrome de Turner, enfermedad renal crónica y SGA.

Los datos sobre la talla adulta final después del tratamiento con <Marca de fantasía> no están disponibles (niñas con síndrome de Turner) ó son limitados (niños con enfermedad renal crónica).

La estimulación del crecimiento óseo en niños sólo se puede esperar que ocurra antes de que los discos epifisarios estén cerrados.

La dosis en niños con enfermedad renal crónica es individual y debe ajustarse de acuerdo con la respuesta individual al tratamiento. La alteración del crecimiento debe establecerse claramente antes del tratamiento con <Marca de fantasía> mediante el seguimiento del crecimiento con un tratamiento óptimo de la enfermedad renal durante un año. Durante el tratamiento con <Marca de fantasía> debe mantenerse el control de la uremia con la medicación habitual y, si es preciso, con diálisis.

Los pacientes con enfermedad renal crónica normalmente experimentan una disminución en la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución durante el tratamiento con <Marca de fantasía> debe controlarse la función renal para ver si hay una disminución excesiva o un aumento en la filtración glomerular (que se podría atribuir a hiperfiltración).

Antes de comenzar el tratamiento en niños bajos nacidos pequeños para la edad gestacional (SGA) se deben descartar otras causas médicas o tratamientos que puedan explicar la alteración del crecimiento.

En niños nacidos bajos para la edad gestacional (SGA) se recomienda, antes de comenzar el tratamiento, medir la insulina y la glucosa en sangre, en ayunas y posteriormente hacerlo cada año. En pacientes con riesgo aumentado de sufrir diabetes mellitus (por ej. historia familiar de diabetes, obesidad, resistencia grave a la insulina, acantosis nigricans) se debe realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). Si la diabetes es manifiesta, no se debe administrar hormona de crecimiento.

En niños nacidos pequeños para la edad gestacional (SGA) se recomienda medir los niveles de IGF-I antes de comenzar el tratamiento y posteriormente hacerlo dos veces al año. Si en mediciones repetidas, los niveles de IGF-I exceden en + 2 DS comparado con las referencias para la edad y el estadio puberal, se debe tener en cuenta la relación IGF-I/IGFBP-3 para considerar un ajuste de la dosis.

La experiencia en pacientes nacidos pequeños para la edad gestacional, que comienzan el tratamiento cerca del inicio de la pubertad, es limitada. Por lo tanto, no se recomienda empezar el tratamiento cerca del inicio de la pubertad.

La experiencia en pacientes con el síndrome de Silver-Russell es limitada.

La ganancia de talla obtenida al tratar niños nacidos pequeños para la edad gestacional con hormona de crecimiento se puede perder si se suspende el tratamiento antes de alcanzar la talla final.

Como se ha visto que la somatropina influye en el metabolismo de los carbohidratos, debe observarse a los pacientes por si hubiera evidencia de intolerancia a la glucosa.

Los niveles de tiroxina en suero pueden disminuir durante el tratamiento con <Marca de fantasía> debido al aumento de la desiodinización periférica de T4 a T3.

Los pacientes con enfermedad pituitaria en curso pueden desarrollar hipotiroidismo.

Las pacientes con síndrome de Turner tienen mayor riesgo de desarrollar un hipotiroidismo primario, asociado con anticuerpos anti-tiroides.

Puesto que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con <Marca de fantasía> se deben realizar pruebas de función tiroidea de forma periódica a los pacientes y, cuando esté indicado,

complementar el tratamiento con hormona tiroidea.

Los pacientes tratados con insulina pueden necesitar un ajuste de la dosis de insulina tras el inicio del tratamiento con *<Marca de fantasía>*.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento secundaria a una lesión intracraneal deben ser examinados frecuentemente para comprobar si se produce una progresión o recurrencia del proceso subyacente.

Se ha informado de leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, algunos de los cuáles han sido tratados con somatropina. En base a una evaluación global durante 10 años, no hay mayor riesgo de desarrollar leucemia durante el tratamiento con somatropina. En pacientes que han remitido por completo de procesos tumorales o malignos, el tratamiento con hormona de crecimiento no se ha asociado con un aumento de las recaídas. Sin embargo, los pacientes que han remitido por completo de procesos malignos deben ser controlados estrictamente tras iniciar el tratamiento con *<nombre inventado>* por si se producen recaídas.

Los pacientes con trastornos endocrinos pueden padecer con más frecuencia desplazamiento epifisario de la cabeza femoral y se puede presentar con más frecuencia la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en pacientes con estatura baja. Estos procesos se pueden presentar con el desarrollo de una cojera o de molestias de cadera o dolor en la rodilla y el médico y los padres deben estar atentos a esta posibilidad.

La escoliosis puede progresar en cualquier niño que sufre un crecimiento rápido. Los signos de escoliosis se deben monitorizar durante el tratamiento. Sin embargo, el tratamiento con hormona de crecimiento no ha demostrado aumentar la incidencia o severidad de la escoliosis.

En caso de cefalea intensa o repetida, problemas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar examen del fondo de ojo para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila, deberá considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento.

Actualmente, no existe un criterio establecido sobre la actitud clínica que debe adoptarse en los pacientes cuya hipertensión intracraneal ha remitido. Si se reinstaura el tratamiento con hormona de crecimiento, es necesario vigilar la aparición de síntomas de hipertensión intracraneal.

La deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es una enfermedad para toda la vida y debe tratarse en consecuencia, sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y en pacientes adultos con deficiencia de hormona de crecimiento con más de cinco años de tratamiento es todavía limitada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La terapia concomitante con glucocorticoides puede inhibir el crecimiento y por lo tanto contrarrestar el efecto estimulante del crecimiento de *<Marca de fantasía>*. El efecto de la hormona de crecimiento sobre la altura final también puede estar influenciado por el tratamiento adicional con otras hormonas, por ejemplo, gonadotropina, esteroides anabolizantes, estrógenos y hormona tiroidea.

4.6 Embarazo y lactancia

Actualmente no hay suficiente evidencia sobre la seguridad del tratamiento con somatropina durante el embarazo. No se puede descartar la posibilidad de que la somatropina sea excretada por la leche materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No tiene efectos.

4.8 Reacciones adversas

Se puede presentar retención de líquidos con edema periférico y especialmente en adultos se puede observar síndrome del túnel carpiano. Normalmente los síntomas son de naturaleza transitoria y dependientes de la dosis, pero puede ser necesaria una reducción de la dosis. También en adultos se puede presentar una artralgia moderada, dolor muscular, parestesia, pero generalmente es autolimitante.

Las reacciones adversas en niños son raras. La base de datos integrada de <Marca de fantasía> Comprende datos de niños que han sido tratados durante 8 años. Se ha informado de casos de dolor de cabeza con una incidencia de 0,04 casos por paciente y año.

En raras ocasiones se ha observado la formación de anticuerpos frente a somatropina durante la terapia con <Marca de fantasía>. Los títulos y capacidad de unión de estos anticuerpos han sido muy bajos y no han interferido con la respuesta del crecimiento a la administración de <Marca de fantasía>.

Durante el tratamiento con <Marca de fantasía> se pueden presentar reacciones locales en la zona de inyección.

Se han reportado algunos casos excepcionales de hipertensión intracraneal benigna.

4.9 Sobredosis

No hay información respecto a la sobredosificación e intoxicación.

Una sobredosis aguda podría producir inicialmente hipoglucemia seguido por hiperglucemia.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

ATC: H01 AC 01

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

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

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

La somatropina ejerce la mayor parte de sus acciones a través del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-I), que se produce en los tejidos de todo el cuerpo, pero predominantemente por el hígado. Más del 90% de IGF-I se liga a las proteínas ligadoras (IGFBP) de las cuáles la más importante es la IGFBP-3.

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

La somatropina aumenta el recambio óseo con un aumento adicional de los niveles plasmáticos de los

marcadores óseos bioquímicos. En adultos, la masa ósea se reduce ligeramente en los primeros meses de tratamiento debido a una resorción ósea más pronunciada, sin embargo, el tratamiento prolongado aumenta la masa ósea.

En ensayos clínicos en niños bajos nacidos pequeños para la edad gestacional (SGA) se han utilizado para el tratamiento dosis de 0,033 y 0,067 mg/kg/día hasta talla final. En 56 pacientes que fueron tratados de forma continua y que alcanzaron (casi) la talla final, el cambio medio desde la talla al inicio del tratamiento fue de +1,90 SDS (0,033 mg/kg/día) y +2,19 SDS (0,067 mg/kg/día). Los datos de la literatura procedentes de niños nacidos pequeños para la edad gestacional (SGA) sin tratar, sin estirón recuperador espontáneo anterior, sugieren un crecimiento tardío de 0,5 SDS. Los datos de seguridad a largo plazo son todavía limitados.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de infusión intravenosa de <Marca de fantasía> a nueve pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento (33 ng/kg/min durante 3 horas), se observaron los siguientes resultados: la vida media en suero fue de $21,1 \pm 1,7$ min., la tasa de aclaramiento metabólico de $2,33 \pm 0,58$ ml/kg/min, y el espacio de distribución fue de $67,6 \pm 14,6$ ml/kg.

<Será cumplimentado según proceda>

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

<Será cumplimentado según proceda>

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

<Será cumplimentado según proceda>

6.2 Incompatibilidades

<Será cumplimentado según proceda>

6.3 Período de validez

<Será cumplimentado según proceda>

6.4 Precauciones especiales de conservación

<Será cumplimentado según proceda>

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

<Será cumplimentado según proceda>

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

<Será cumplimentado según proceda>

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<Será cumplimentado según proceda>

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<Será cumplimentado según proceda>

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

<Será cumplimentado según proceda>

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<Será cumplimentado según proceda>