

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI) solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml contém 5 mg de somatropina*

Um cartucho contém 10 mg (30 UI) de somatropina

* A somatropina é uma hormona de crescimento humana produzida por células de *Escherichia coli* através de tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida e transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

População pediátrica

- Tratamento a longo prazo de crianças com deficiências do crescimento provocadas por insuficiente secreção de hormona do crescimento endógena.
- Tratamento a longo prazo de raparigas a partir dos 2 anos de idade com deficiências do crescimento associadas à síndrome de Turner.
- Tratamento de crianças na pré-puberdade com deficiências do crescimento associadas a insuficiência renal crónica até ao momento de um transplante renal.

População adulta

- Substituição da hormona do crescimento endógena em adultos com deficiências de hormona do crescimento, com origem na infância ou na idade adulta. Antes de se iniciar o tratamento, a insuficiência de hormona do crescimento deve ser devidamente confirmada.
- Em adultos com deficiência de hormona do crescimento, o diagnóstico deve ser feito em função da etiologia:
- *Início na idade adulta:* o doente deve apresentar uma deficiência de hormona do crescimento como resultado de doença hipotalâmica ou hipofisária e, ter sido diagnosticada pelo menos uma outra deficiência hormonal (exceto de prolactina). O exame para detetar deficiência de hormona do crescimento não deve ser realizado até ter sido iniciada terapêutica de substituição adequada para as outras deficiências hormonais.
- *Início na infância:* os doentes que sofreram de deficiência de hormona do crescimento enquanto crianças deverão ser reexaminados para confirmação da deficiência de hormona do crescimento na idade adulta antes de ser iniciada a terapêutica de substituição com NutropinAq.

4.2 Posologia e modo de administração

O diagnóstico e a terapêutica com somatropina devem ser iniciados e monitorizados por médicos com formação e experiência no diagnóstico e tratamento de doentes com a indicação terapêutica a utilizar.

Posologia

A posologia e o regime de administração do NutropinAq devem ser adaptados a cada doente de forma individual.

População pediátrica

Deficiências do crescimento em crianças provocadas por secreção insuficiente de hormona do crescimento

0,025 - 0,035 mg/kg de peso corporal, administradas sob a forma de injeção subcutânea diária.

A terapêutica com somatropina deve continuar nas crianças e nos adolescentes até que as epífises fechem.

Deficiências do crescimento associadas à síndrome de Turner

Até 0,05 mg/kg de peso corporal, administradas sob a forma de injeção subcutânea diária.

A terapêutica com somatropina deve continuar nas crianças e nos adolescentes até que as epífises fechem.

Deficiências do crescimento associadas a insuficiência renal crónica

Até 0,05 mg/kg de peso corporal, administradas sob a forma de injeção subcutânea diária.

A terapêutica com somatropina deve continuar nas crianças e nos adolescentes até que as epífises fechem e pode manter-se até ao momento do transplante renal.

População adulta

Deficiência de hormona do crescimento em adultos

No início da terapêutica com somatropina, recomendam-se doses iniciais baixas de 0,15 - 0,3 mg, administradas sob a forma de injeção subcutânea diária. A dose deve ser ajustada gradualmente em função dos valores séricos do Fator de Crescimento Insulin-like-1 (IGF-I). A dose final recomendada raramente excede 1,0 mg/dia. Geralmente, deve ser administrada a mais baixa dose eficaz. Em doentes idosos ou obesos, pode ser necessário reduzir as doses.

As mulheres podem exigir doses mais elevadas do que os homens, mostrando os homens uma sensibilidade crescente ao IGF-I ao longo do tempo. Isto significa que existe o risco de as mulheres, especialmente as que fazem terapêutica oral com estrogénios, serem tratadas com doses sub-terapêuticas e dos homens serem tratados com doses sobre-terapêuticas.

Modo de administração

A solução injetável deve ser administrada diariamente por via subcutânea. O local de administração deve ser mudado.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

O NutropinAq é fornecido como solução multidose. Após retirada do frigorífico, caso a solução se encontre turva, o conteúdo não deve ser injetado. Agite suavemente. Não agite de forma vigorosa porque pode desnaturar a proteína. O NutropinAq destina-se a ser utilizado apenas com a caneta NutropinAq Pen.

Para instruções acerca da utilização e manuseamento do medicamento, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. A somatropina não deve ser administrada para estimulação do crescimento em doentes com epífises fechadas.

A somatropina não deve ser utilizada se houver sinais de atividade tumoral. Os tumores intracranianos deverão estar inativos e a terapêutica antitumoral deve ser completada antes de se iniciar a terapêutica com GH. O tratamento deve ser descontinuado caso haja sinais de crescimento tumoral.

A hormona do crescimento não deve ser administrada a doentes com doença aguda crítica, provocada por complicações resultantes de uma cardiectomia ou cirurgia abdominal, politraumatismos acidentais ou no caso de insuficiência respiratória aguda.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A dose diária máxima recomendada não deve ser ultrapassada (ver secção 4.2).

Neoplasia

Em doentes com doenças malignas prévias, o médico deverá dar especial atenção a sinais e sintomas de recidiva.

Os doentes com tumores pré-existentes ou com deficiência de hormona do crescimento secundária a uma lesão intracraniana devem ser examinados por rotina quanto à progressão ou recorrência da doença subjacente. Em sobreviventes de cancro na infância, foi notificado um risco aumentado de uma segunda neoplasia em doentes tratados com somatropina após a primeira neoplasia. Os tumores intracranianos, principalmente os meningiomas, foram os mais frequentes destas segundas neoplasias em doentes tratados com radiação ao crânio para a primeira neoplasia.

Síndrome de Prader-Willi

O NutropinAq não está indicado para o tratamento prolongado de doentes pediátricos com insuficiência do crescimento devida a síndrome de Prader-Willi geneticamente confirmada, a não ser que tenham igualmente diagnóstico de deficiência de hormona do crescimento. Houve alguns registos de apneia do sono e de morte súbita após o início de terapêutica com hormona do crescimento em doentes pediátricos com síndrome de Prader-Willi que tinham um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade severa, antecedentes de obstrução das vias aéreas superiores ou apneia do sono ou infeção respiratória não identificada.

Doença grave aguda

Os efeitos da hormona do crescimento na convalescença foram analisados em dois ensaios clínicos controlados com placebo, envolvendo 522 doentes adultos sofrendo de doença crítica provocada por complicações surgidas após cardiectomia ou cirurgia abdominal, politraumatismos acidentais ou com insuficiência respiratória aguda. A mortalidade foi mais elevada (41,9 % vs. 19,3 %) nos doentes tratados com a hormona do crescimento (doses de 5,3 a 8 mg/dia) do que nos doentes aos quais foi administrado placebo.

Não foi comprovada a segurança do tratamento contínuo com somatropina em doentes em cuidados intensivos sofrendo de doença crítica aguda provocada por complicações resultantes de uma cardiectomia ou cirurgia abdominal, politraumatismos acidentais ou insuficiência respiratória aguda e recebendo doses de substituição para as indicações aprovadas. Por este motivo, a continuação do tratamento deverá ser cuidadosamente ponderada no que diz respeito aos benefícios e riscos.

Insuficiência renal crónica

Os doentes com deficiência de hormona do crescimento devida a insuficiência renal crónica devem ser examinados periodicamente quanto a sinais de progressão de osteodistrofia renal. Em crianças com osteodistrofia renal avançada e na deficiência de hormona do crescimento, podem-se verificar epífises femorais capitais deformadas e necrose asséptica da cabeça do fémur, sendo incerto se estes problemas são afetados pela terapêutica com hormona do crescimento.

Deslizamento da epífise femoral capital

Em doentes com distúrbios endócrinos, incluindo deficiência de hormona do crescimento, pode ocorrer deslizamento das epífises da anca com maior frequência do que na população em geral. Um doente tratado com somatropina que comece a coxear ou que apresente queixas na anca ou dor no joelho deverá ser avaliado por um médico.

Escoliose

A escoliose pode progredir em qualquer criança durante o crescimento rápido. Durante o tratamento deve haver uma monitorização dos sinais de escoliose. No entanto, não foi demonstrado aumento de incidência ou da gravidade da escoliose devido ao tratamento com hormona do crescimento.

Controlo glicémico

Uma vez que a somatropina poderá reduzir a sensibilidade à insulina, os doentes devem ser examinados no que respeita a sinais de intolerância à glicose. Poderá ser necessário ajustar a dose de insulina em doentes com diabetes mellitus após o início da terapêutica com NutropinAq. Os doentes com diabetes ou intolerância à glicose devem ser vigiados cuidadosamente durante a terapêutica com somatropina. A terapêutica com somatropina não é indicada em doentes diabéticos com retinopatia proliferativa ativa ou não proliferativa severa.

Hipertensão intracraniana

Num número reduzido de doentes tratados com a somatropina foram registados hipertensão intracraniana com edema da papila óptica, perturbações da visão, cefaleias, náuseas e/ou vómitos. Estes sintomas surgem normalmente no decurso das primeiras oito semanas após o início da terapêutica com NutropinAq. Em todos os casos registados, os sintomas associados à hipertensão intracraniana desapareceram após a redução da dose de somatropina ou fim da terapêutica. Recomenda-se um exame fundoscópico no início do tratamento e periodicamente durante o decurso do mesmo.

Hipotiroidismo

Pode surgir hipotiroidismo durante o tratamento com a somatropina; o hipotiroidismo não tratado pode afetar a resposta ideal ao NutropinAq. Por esta razão, os doentes devem ser submetidos a provas funcionais da tiroide periódicas e tratados com hormona tiroidea, se necessário. Os doentes com hipotiroidismo severo devem ser devidamente tratados antes de se iniciar a terapêutica com o NutropinAq.

Transplante renal

Uma vez que a terapêutica com a somatropina após transplante renal não foi devidamente testada, o tratamento com NutropinAq deve ser cancelado após a cirurgia.

Utilização de glucocorticoides

O tratamento concomitante com glucocorticoides inibe os efeitos de estimulação do crescimento do NutropinAq. A terapêutica de substituição com glucocorticoides em doentes com deficiência de ACTH deve ser devidamente ajustada para evitar um efeito inibidor do crescimento. O uso de NutropinAq em doentes com insuficiência renal crónica submetidos a uma terapêutica com glucocorticoides não foi avaliado.

Leucemia

Foi notificada leucemia num pequeno número de doentes com deficiência de hormona do crescimento tratados com a mesma hormona. Não foi avaliada uma relação causal com a terapêutica com somatropina.

Pancreatite

Apesar de ser rara, deve-se considerar uma pancreatite em doentes tratados com somatropina que apresentem dor abdominal, especialmente em crianças.

Utilização com terapêutica oral com estrogénios

Se uma mulher a tomar NutropinAq começar terapêutica oral com estrogénios, a dose de NutropinAq pode precisar de ser aumentada para manter os níveis séricos de IGF-1 dentro do intervalo normal adequado à idade. Por outro lado, se uma mulher a tomar NutropinAq interromper a terapêutica oral com estrogénios, a dose de NutropinAq pode precisar de ser reduzida para evitar um excesso de hormona do crescimento e/ou efeitos adversos (ver secção 4.5).

Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cartucho, ou seja é essencialmente 'isento de sódio'.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registrados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Dos dados publicados em número limitado depreende-se que o tratamento com a hormona do crescimento aumenta a depuração da antipirina mediada pelo citocromo P450 no ser humano. É recomendável monitorização quando a somatropina é administrada em associação a medicamentos que se sabe serem metabolizados pelas enzimas hepáticas CYP450, tais como corticosteroides, esteroides sexuais, anticonvulsivantes e ciclosporina.

Em doentes tratados com somatropina, pode-se revelar um hipoadrenalismo central (secundário), previamente não diagnosticado, que necessite de terapêutica de substituição com glucocorticoides. Além disso, os doentes tratados com terapêutica de substituição de glucocorticoides para um hipoadrenalismo anteriormente diagnosticado, podem necessitar de um aumento da dose de manutenção ou da dose em situações de *stress*, após início do tratamento com somatropina (ver secção 4.4).

Em doentes com diabetes mellitus que necessitem de terapêutica medicamentosa, a dose de insulina e/ou do medicamento hipoglicemiante oral pode necessitar de ajuste ao iniciar-se o tratamento com somatropina (ver secção 4.4).

Em mulheres com substituição oral com estrogénios, pode ser necessária uma dose superior de hormona do crescimento para se alcançar o objetivo do tratamento (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de somatropina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Por esta razão, desconhece-se o risco em seres humanos.

Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A somatropina não é recomendada durante a gravidez e deve ser interrompida no caso de gravidez.

Durante a gravidez, a somatropina materna será substituída em grande extensão pela hormona do crescimento placentária.

Amamentação

Desconhece-se se a somatropina/metabolitos são excretados no leite humano. Não estão disponíveis dados em animais.

Deve haver precaução enquanto se amamenta durante o tratamento com NutropinAq.

Fertilidade

O efeito do NutropinAq não foi avaliado em estudos convencionais de fertilidade em animais (ver secção 5.3) ou estudos clínicos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A somatropina não tem efeitos conhecidos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas tanto em adultos como em crianças tratadas com Nutropin, NutropinAq, Nutropin Depot ou Protropin (somatrem) encontram-se listadas na tabela seguinte, tendo como base a experiência obtida de ensaios clínicos em todas as indicações aprovadas (642 doentes) e dados de pós-comercialização que incluíram um estudo de vigilância (*National Cooperative Growth Study* [NCGS] em 35.344 doentes). Cerca de 2,5% dos doentes do estudo NCGS apresentaram reações adversas relacionadas com o medicamento.

As reações adversas notificadas com mais frequência nos ensaios clínicos principais e de suporte foram hipotireoidismo, diminuição da tolerância à glucose, cefaleias, hipertonia, artralgia, mialgia, edema periférico, edema, astenia, reações no local de injeção e a presença de anticorpos específicos do medicamento.

As reações adversas mais graves dos ensaios clínicos principais e de suporte foram neoplasia e hipertensão intracraniana.

Foram notificadas neoplasias (malignas e benignas), tanto nos ensaios clínicos principais e de suporte como no estudo de vigilância pós-comercialização (ver secções 4.3 e 4.4). A maior parte das neoplasias notificadas foram recorrências de neoplasias prévias e segundas neoplasias.

Foi notificada hipertensão intracraniana no estudo de vigilância pós-comercialização. Esta está habitualmente associada a edema da papila ótica, perturbações da visão, cefaleias, náuseas e/ou vômitos e os sintomas ocorrem normalmente no prazo de oito semanas após o início do tratamento com NutropinAq.

O NutropinAq diminui a sensibilidade à insulina; foi notificada diminuição da tolerância à glucose, tanto nos ensaios clínicos principais e de suporte como no estudo de vigilância pós-comercialização. Os efeitos diabetes mellitus e hiperglicemia foram notificados no estudo de vigilância pós-comercialização (ver secção 4.4).

Foram notificadas reações no local de injeção, tais como hemorragia, atrofia, urticária e prurido nos ensaios clínicos principais e de suporte e/ou no estudo de vigilância pós-comercialização. Estes efeitos podem ser evitados com uma técnica correta de injeção e rotação dos locais de injeção.

Uma pequena percentagem de doentes pode desenvolver anticorpos contra a proteína somatotropina. A capacidade de ligação dos anticorpos da hormona do crescimento foi inferior a 2 mg/l nos indivíduos com NutropinAq testados, o que não esteve associado a uma taxa de crescimento afectada de forma adversa.

Resumo tabelado das reações adversas

A Tabela 1 contém reações adversas muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) que ocorreram em ensaios clínicos e no estudo de vigilância pós-comercialização. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. Foram identificadas outras reações adversas durante a utilização do NutropinAq após aprovação. Uma vez que estas reações são notificadas de forma voluntária por uma população de dimensão desconhecida, não é possível estimar a sua frequência de forma fiável.

Classe de Sistema de Órgãos	Reações observadas em Ensaios Clínicos Principais e de Suporte (em 642 doentes)	Reações observadas em ambiente de pós-comercialização
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	<u>Pouco frequentes</u> : Neoplasia maligna, neoplasia benigna	<u>Raras</u> : Recorrência de neoplasia maligna, nevo melanocítico
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Pouco frequentes</u> : Anemia	
Doenças endócrinas	<u>Frequentes</u> : Hipotireoidismo	<u>Raras</u> : Hipotireoidismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Frequentes</u> : Diminuição da tolerância à glucose <u>Pouco frequentes</u> : Hipoglicemia, hiperfosfatemia	<u>Raras</u> : Diabetes mellitus, hiperglicemia, hipoglicemia, diminuição da tolerância à glucose
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Pouco frequentes</u> : Distúrbio da personalidade	<u>Raras</u> : Alteração do comportamento, depressão, insónia
Doenças do sistema	<u>Frequentes</u> : Cefaleia, hipertonia,	<u>Pouco frequentes</u> : Cefaleia

nervoso	<u>Pouco frequentes</u> : Síndrome do canal cárpico, sonolência, nistagmo	<u>Raras</u> : Hipertensão intracraniana benigna, aumento da pressão intracraniana, enxaqueca, síndrome do canal cárpico, parestesia, tonturas
Afeções oculares	<u>Pouco frequentes</u> : Edema da papila ótica, diplopia	<u>Raras</u> : Edema da papila ótica, visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto	<u>Pouco frequentes</u> : Vertigem	
Cardiopatias	<u>Pouco frequentes</u> : Taquicardia	
Vasculopatias	<u>Pouco frequentes</u> : Hipertensão	<u>Raras</u> : Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		<u>Raras</u> : Hipertrofia tonsilar <u>Pouco frequentes</u> : Hipertrofia adenoidal
Doenças gastrointestinais	<u>Pouco frequentes</u> : Dor abdominal, vômitos, náuseas, flatulência	<u>Raras</u> : Dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Pouco frequentes</u> : Dermatite exfoliativa, atrofia cutânea, hipertrofia cutânea, hirsutismo, lipodistrofia, urticária	<u>Raras</u> : Prurido generalizado, urticária, exantema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<u>Muito frequentes em adultos</u> , <u>frequentes em crianças</u> : Artralgia, mialgia <u>Pouco frequentes</u> : Atrofia muscular, dor óssea	<u>Pouco frequentes</u> : Epífise femoral capital deformada, progressão da escoliose, artralgia <u>Raras</u> : Alteração do desenvolvimento ósseo, osteocondrose, fraqueza muscular, dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias	<u>Pouco frequentes</u> : Incontinência urinária, polaquiúria, poliúria, alteração da urina	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<u>Pouco frequentes</u> : Hemorragia uterina, corrimento genital	<u>Pouco frequentes</u> : Ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Muito frequentes em adultos</u> , <u>frequentes em crianças</u> : Edema periférico, edema <u>Frequentes</u> : Astenia, reação no local de injeção <u>Pouco frequentes</u> : Hemorragia no local de injeção, atrofia no local de injeção, massa no local de injeção, hipertrofia	<u>Pouco frequentes</u> : Edema periférico, edema, reação no local de injeção (irritação, dor) <u>Raras</u> : Astenia, edema da face, fadiga, irritabilidade, dor, pirexia, reação no local de injeção (hemorragia, hematoma, atrofia, urticária, prurido, inchaço, eritema)
Exames complementares de diagnóstico	<u>Frequentes</u> : Presença do anticorpo específico do fármaco	<u>Raras</u> : Aumento da glicemia, aumento de peso

Descrição de reações adversas selecionadas

Neoplasias

Existe um risco de neoplasia devido ao tratamento com GH. O risco subjacente varia de acordo com a causa subjacente da deficiência de hormona do crescimento (por exemplo, se é secundária a lesão intracraniana), associada a co-morbilidades e tratamento(s) efetuado(s). O tratamento com NutropinAq não deve ser iniciado se houver evidência de atividade tumoral. Os doentes com tumores pré-existent e deficiência de hormona do crescimento secundária a lesão intracraniana devem ser examinados por rotina quanto à progressão ou recorrência do processo de doença subjacente. O tratamento deve ser descontinuado caso haja evidência de crescimento tumoral.

Hipertensão intracraniana

Em todos os casos notificados, os sinais e sintomas associados a hipertensão intracraniana desapareceram após redução da dose de NutropinAq ou término do tratamento (ver secção 4.4). Recomenda-se um exame fundoscópico no início do tratamento e periodicamente durante o mesmo.

Hipotireoidismo

Pode ocorrer hipotireoidismo durante o tratamento com NutropinAq e um hipotireoidismo não tratado pode impedir uma resposta ótima ao NutropinAq. Os doentes devem fazer testes da função tiroidea de forma periódica e devem ser tratados com hormona tiroidea quando necessário. Doentes com hipotireoidismo preexistente devem ser tratados antes do tratamento com NutropinAq.

Controlo glicémico

Uma vez que o NutropinAq pode diminuir a sensibilidade à insulina, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de intolerância à glucose. Em doentes com diabetes mellitus, a dose de insulina pode necessitar de ajuste após se iniciar o tratamento com NutropinAq. Os doentes com diabetes ou intolerância à glucose devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com somatropina.

Reações no local de injeção

As reações no local de injeção podem ser evitadas utilizando a técnica correta de injeção e rotação dos locais de injeção.

Epífise femoral capital deformada

Os doentes com distúrbios endócrinos são mais propensos a desenvolver uma epífise femoral deformada.

Reações adversas medicamentosas específicas de cada indicação provenientes de ensaios clínicos

População pediátrica

Crianças com deficiência do crescimento provocada por insuficiente secreção de hormona do crescimento (n=236)

Frequentes: neoplasia do sistema nervoso central (2 doentes apresentaram meduloblastoma recorrente, 1 doente apresentou histiocitoma). Ver também a secção 4.4.

Raparigas com deficiência do crescimento associada à síndrome de Turner (n=108)

Frequentes: menorragia.

Crianças com deficiência do crescimento associada a insuficiência renal crónica (n=171)

Frequentes: insuficiência renal, peritonite, osteonecrose, aumento da creatinemia. As crianças com insuficiência renal crónica submetidas ao tratamento com NutropinAq têm maior probabilidade de desenvolver hipertensão intracraniana, embora as crianças com deficiência de hormona do crescimento orgânica e síndrome de Turner tenham também uma incidência aumentada. O maior risco encontra-se no início do tratamento.

População adulta

Adultos com deficiência de hormona do crescimento (n=127)

Muito frequentes: parestesia

Frequentes: hiperglicemia, hiperlipidémia, insónia, doença sinovial, artrose, fraqueza muscular, dores lombares, dores no peito, ginecomastia.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem aguda pode provocar hiperglicemia. A sobredosagem prolongada pode originar sinais e sintomas de gigantismo e/ou acromegalia, consistentes com os conhecidos efeitos de excesso de hormona do crescimento.

Controlo

O tratamento é sintomático e de suporte. Não existe antídoto para uma sobredosagem com somatropina. Recomenda-se monitorizar a função tiroidea após sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Hormonas hipofisárias e hipotalâmicas e análogos. Somatropina e análogos, Código ATC: H01 AC 01

Mecanismo de ação

A somatropina estimula a taxa de crescimento e aumenta a altura adulta em crianças com deficiência de hormona do crescimento endógena e em crianças que tenham deficiência do crescimento devida a Síndrome de Turner ou insuficiência renal crónica (CRI). O tratamento com somatropina de adultos com deficiência de hormona do crescimento conduz a uma redução da massa gorda, aumenta a massa magra do corpo e a densidade mineral da coluna vertebral. As alterações metabólicas nestes doentes incluem a normalização dos níveis séricos de IGF-I.

Efeitos farmacodinâmicos

Testes clínicos e pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a somatropina é terapeuticamente equivalente à hormona do crescimento humana de origem hipofisária.

Efeitos demonstrados em relação à hormona do crescimento humana:

Crescimento dos tecidos

1. Crescimento ósseo: a hormona do crescimento e respectivo mediador IGF-I estimulam o crescimento ósseo em crianças com deficiência de hormona do crescimento através do efeito produzido sobre as placas epifisárias dos ossos longos. Este processo conduz a um aumento mensurável do comprimento do corpo até que estas placas de crescimento se soldem no fim da puberdade.
2. Crescimento celular: o tratamento com somatropina tem como resultado um aumento do número e do tamanho das células musculoesqueléticas.
3. Crescimento dos órgãos: a hormona do crescimento aumenta as dimensões dos órgãos internos, incluindo os rins, e aumenta a massa eritrocitária.

Metabolismo proteico

O crescimento linear é facilitado, em parte, pela síntese proteica estimulada pela hormona do crescimento. Isto reflete-se na retenção de azoto, como se demonstrou na diminuição da excreção de azoto na urina e do azoto na ureia do sangue durante a terapêutica com hormona do crescimento.

Metabolismo de hidratos de carbono

Os doentes com insuficiente secreção de hormona do crescimento sofrem frequentemente de hipoglicemia em jejum, melhorada pelo tratamento com somatropina. A terapêutica com hormona do crescimento pode diminuir a sensibilidade à insulina e afetar a tolerância à glicose.

Metabolismo mineral

A somatropina induz retenção de sódio, potássio e fósforo. A concentração sérica de fósforo inorgânico aumenta em doentes com deficiência de hormona do crescimento após a terapêutica com NutropinAq, devido à atividade metabólica associada ao crescimento ósseo e ao aumento de reabsorção tubular renal. O cálcio sérico não é alterado significativamente pela somatropina. Os adultos com deficiência de hormona do crescimento apresentam uma reduzida densidade mineral óssea e nos doentes com início da deficiência na infância observou-se que o NutropinAq aumenta a densidade mineral da coluna vertebral de forma dose-dependente.

Metabolismo do tecido conjuntivo

A somatropina estimula a síntese de sulfato de condroitina e de colagénio, bem como a excreção de hidroxiprolina na urina.

Composição do corpo

Os doentes adultos com deficiência de hormona do crescimento tratados com somatropina a uma posologia média diária de 0,014 mg/kg de peso corporal apresentam uma diminuição da massa gorda e um aumento da massa magra do organismo. Quando estas alterações são conjugadas com o aumento da percentagem de água e da massa óssea no corpo, o efeito total da terapêutica com somatropina é uma alteração da composição do corpo, efeito este mantido com a continuação do tratamento.

Eficácia e segurança clínicas

Deficiência do crescimento em crianças

Foram realizados dois estudos principais abertos, não controlados e multicêntricos, um exclusivamente em doentes previamente não tratados (n=67) e o outro em doentes previamente não tratados (n=63) e em crianças previamente tratadas com somatropina (n=9). A dose em ambos os estudos foi de 0,043 mg/kg/dia, administradas por via subcutânea (s.c.). As doses utilizadas nestes estudos americanos são consistentes com a posologia aprovada nos EUA. Dos 139 doentes incluídos, 128 completaram os primeiros 12 meses de tratamento, com um tempo médio de tratamento de 3,2 e 4,6 anos e uma exposição total de 542 doentes-ano. Em ambos os estudos houve uma melhoria significativa da velocidade de crescimento nos doentes de novo, que aumentou de 4,2 para 10,9 cm/ano num estudo e de 4,8 para 11,2 cm/ano no outro aos 12 meses. A velocidade de crescimento diminuiu após o primeiro ano em ambos os estudos, mas continuou a ser superior ao período pré-tratamento até aos 48 meses de tratamento (7,1 cm/ano). O SDS (*standard deviation score*) da altura melhorou de ano para ano, tendo aumentado de -3,0 a -2,7 no início para -1,0 a -0,8 ao Mês 36. As melhorias no crescimento não foram acompanhadas por um avanço indevido da idade óssea, o que teria prejudicado o potencial de crescimento futuro. A altura adulta prevista (*predicted adult height* - PAH) aumentou de 157,7-161,0 cm no início para 161,4-167,4 cm ao Mês 12 e para 166,2-171,1 cm ao Mês 36.

Os dados de suporte são fornecidos por outros dois estudos, nos quais os doentes receberam uma dose de 0,3 ou 0,6 mg/kg/semana, seja em injeção diária ou três vezes por semana, ou 0,029 mg/kg/dia. Os dados sobre a velocidade de crescimento e o SDS da altura foram em grande medida idênticos aos observados nos estudos principais.

Nos 51 doentes que atingiram uma altura próxima da adulta após uma duração média de tratamento de 6 anos em rapazes e de 5 anos nas raparigas, o SDS médio da altura próxima da adulta foi de -0,7 nos rapazes e de -1,2 nas raparigas.

Os níveis de IGF-I aumentaram desde o início de 43 ng/ml para 252 ng/ml aos 36 meses, o que se aproxima dos níveis normais esperados para as crianças desta idade.

Os efeitos adversos mais frequentes (AEs) observados nos estudos principais foram infeção, cefaleias, otite média, febre, faringite, rinite e gastroenterite e vômito.

Deficiência de crescimento associada a insuficiência renal crónica

Foram realizados dois estudos principais, multicêntricos e controlados em doentes com deficiência do crescimento com insuficiência renal crónica (CRI). Cada estudo teve um período de tratamento de dois

anos que incluiu um braço com placebo, seguido por uma extensão em aberto não controlada, na qual todos os doentes receberam somatropina. A dose foi de 0,05 mg/kg/dia s.c. em ambos os estudos. Os resultados dos dois estudos foram idênticos.

No total, 128 doentes receberam somatropina durante a fase controlada de 24 meses dos 2 estudos e foram tratados 139 doentes com somatropina nas fases de extensão em aberto. No global, foram expostos 171 doentes à somatropina durante uma média de 3,5 ou 2,8 anos.

Ambos os estudos demonstraram um aumento estatisticamente significativo da velocidade de crescimento em comparação com o placebo durante o primeiro ano (9,1-10,9 cm/ano vs 6,2-6,6 cm/ano), que diminuiu ligeiramente no segundo ano (7,4-7,9 cm/ano vs 5,5-6,6 cm/ano). Houve também um aumento significativo do SDS da altura nos doentes tratados com somatropina, de -2,9 a -2,7 no início para -1,6 a -1,4 aos 24 meses. Os ganhos em altura mantiveram-se nos doentes tratados durante 36 ou 48 meses. Um total de 58% e 65% de doentes tratados com somatropina, que estavam abaixo do intervalo normal no início, atingiram alturas dentro do intervalo normal ao Mês 24. Os resultados ao Mês 60 mostram uma melhoria continuada e mais doentes atingiram um SDS da altura no intervalo normal. A alteração média do SDS da altura após 5 anos de tratamento esteve próxima dos 2 desvios-padrão (SDs). Observou-se um aumento estatisticamente significativo do SDS médio da PAH de -1,6 ou -1,7 no início para -0,7 ou -0,9 ao Mês 24. Este continuou a aumentar nos doentes tratados durante 36 e 48 meses.

Os níveis de IGF-I, que eram baixos na inclusão no estudo, foram restaurados para valores dentro do intervalo normal com o tratamento com somatropina.

Os AEs notificados com maior frequência, tanto com o NutropinAq como com o placebo, foram febre, infecção, vômitos, aumento da tosse, faringite, rinite e otite média. Houve uma elevada incidência de infecções do trato urinário.

Deficiência do crescimento associada à Síndrome de Turner

Foi realizado um estudo principal, multicêntrico, aberto e controlado em doentes com Síndrome de Turner. As doentes receberam uma dose s.c. de 0,125 mg/kg três vezes por semana ou 0,054 mg/kg/dia, dando ambos os regimes uma dose semanal cumulativa de aproximadamente 0,375 mg/kg. As doentes com menos de 11 anos de idade foram também randomizadas de forma a receberem terapêutica estrogénica, no final (15 anos de idade) ou no início (12 anos de idade) da adolescência.

Foi tratado um total de 117 doentes com somatropina; 36 receberam 0,125 mg/kg de somatropina três vezes por semana e 81 doentes receberam 0,054 mg/kg de somatropina de forma diária. O tempo médio de tratamento foi de 4,7 anos no grupo de somatropina três vezes por semana e de 4,6 anos no grupo de somatropina diária.

A velocidade de crescimento aumentou de forma significativa de 3,6-4,1 cm/anos no início para 6,7-8,1 cm/ano no Mês 12, 6,7-6,8 cm/ano no Mês 24 e 4,5-5,1 cm/ano no Mês 48. Esta foi acompanhada por um aumento significativo do SDS da altura de -0,1 a 0,5 no início para 0,0 a 0,7 ao Mês 12 e 1,6 a 1,7 ao Mês 48. Em comparação com os controlos históricos *matched*, o tratamento precoce com somatropina (duração média de 5,6 anos) combinado com substituição estrogénica aos 12 anos de idade originou um ganho de altura adulta de 5,9 cm (n=26), enquanto que as raparigas que iniciaram a terapêutica estrogénica aos 15 anos de idade (duração média de tratamento com somatropina de 6,1 anos) tiveram um ganho de altura adulta de 8,3 cm (n=29). Assim, a melhoria da altura adulta foi mais acentuada em doentes que receberam um tratamento precoce com GH e estrogéneos após os 14 anos de idade.

Os AEs notificados de forma mais frequente foram síndrome gripal, infecção, cefaleia, faringite, rinite e otite média. Estes efeitos são esperados em crianças e foram AEs ligeiros/moderados.

Deficiência de hormona do crescimento em adultos

Foram realizados dois ensaios principais, multicêntricos, controlados com placebo e em dupla ocultação em doentes adultos com deficiência de hormona do crescimento (AGHD), um em AGHD com início na idade adulta (n=166) e o outro com AGHD com início na infância (n=64). A dose de somatropina foi de 0,0125 mg/kg/dia sc em AGHD com início na idade adulta e de 0,0125 ou 0,025 mg/kg/dia na AGHD com início na infância.

Em ambos os estudos, o tratamento com somatropina originou alterações significativas na % de gordura total do organismo em comparação com placebo (-6,3 a -3,6 vs +0,2 a -0,1), na % de gordura no tronco (-7,6 a -4,3 vs +0,6 a 0,0) e na % de massa magra total do organismo (+3,6 a +6,4 vs -0,2 a +0,2). Estas alterações foram muito significativas aos 12 meses em ambos os estudos e aos 24 meses no estudo com início na infância. Aos 12 meses, a percentagem de alteração foi superior no estudo com início na infância do que no estudo com início na idade adulta. Não foram observadas alterações significativas da densidade mineral óssea (BMD) nos doentes com AGHD com início na idade adulta, no entanto no estudo com início na infância todos os grupos apresentaram um aumento da BMD aos 24 meses, apesar de não ter havido uma resposta dependente da dose estatisticamente significativa no BMD total corporal. A BMD da coluna lombar apresentou aumentos estatisticamente significativos em ambos os grupos tratados e o aumento foi dose-dependente.

Os dados de suporte de um estudo em doentes com GHD com início na idade adulta foram de forma geral consistentes com os dos estudos principais, com algumas melhorias da BMD.

Os AEs notificados com maior frequência nos dois estudos principais foram cefaleia, edema, artralgia/artrose, tenosinovite, parestesia e reação alérgica/exantema. A incidência destes AEs foi também elevada nos grupos de placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do NutropinAq foram apenas estudadas em homens adultos saudáveis.

Características gerais

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da hormona do crescimento humana recombinante é de aproximadamente 80 % após administração subcutânea.

Distribuição

Estudos com somatropina em animais mostraram que a hormona do crescimento se concentra em órgãos com abundante irrigação sanguínea, em particular no fígado e nos rins. O volume de distribuição no estado de equilíbrio da somatropina em homens adultos saudáveis é de cerca de 50 ml/kg de peso corporal, o que corresponde aproximadamente ao volume sérico.

Biotransformação

Tanto o fígado como os rins demonstraram ser importantes órgãos catabólicos de proteínas para a hormona do crescimento. Estudos em animais sugeriram que os rins são os órgãos dominantes de depuração. A hormona do crescimento é filtrada no glomérulo e reabsorvida nos túbulos proximais. Divide-se depois dentro das células renais nos respectivos aminoácidos, os quais regressam à circulação sistémica.

Eliminação

Após a administração subcutânea em bólus, o tempo médio da semivida de eliminação terminal da somatropina, $t_{1/2}$, é de aprox. 2,3 horas. Após a administração intravenosa do bólus, o tempo médio da semivida de eliminação terminal da somatropina, $t_{1/2\beta}$ ou $t_{1/2\gamma}$, é de aprox. 20 minutos e a depuração média encontra-se no intervalo dos 116 a 174 ml/h/kg.

A literatura disponível documenta que a depuração da somatropina é semelhante nos adultos e nas crianças.

Populações especiais

A informação sobre a farmacocinética da somatropina nas populações idosa e pediátrica, em raças ou sexos diferentes e em doentes com insuficiência renal ou hepática é incompleta.

População pediátrica

A literatura disponível indica que a depuração da somatropina é semelhante em adultos e nas crianças.

Idosos

Os limitados dados publicados sugerem que a depuração plasmática e a concentração plasmática médias de somatropina no equilíbrio podem não ser diferentes entre os doentes jovens e os idosos.

Raça

Os valores reportados da semivida da GH endógena em adultos de raça negra do sexo masculino não são diferentes dos observados nos adultos de raça branca do sexo masculino. Não estão disponíveis dados de outras raças.

Deficiência de hormona do crescimento

A depuração e o tempo médio da semivida de eliminação terminal da somatropina, $t_{1/2}$, em doentes adultos e crianças com deficiência de hormona do crescimento, são semelhantes aos observados em indivíduos saudáveis.

Insuficiência renal

Crianças e adultos com insuficiência renal crónica e doença renal terminal tendem a apresentar uma redução da depuração quando comparados com indivíduos saudáveis. A produção de hormona do crescimento endógena poderá também aumentar em alguns indivíduos com doença renal terminal. No entanto, não se observou uma acumulação de somatropina em crianças com insuficiência renal crónica ou doença renal terminal com a posologia atual.

Síndrome de Turner

Os escassos dados publicados sobre a administração exógena de somatropina sugerem que as semividas de absorção e de eliminação e o tempo para atingir a concentração máxima t_{max} em doentes com síndrome de Turner são semelhantes aos observados tanto nas populações normais como naquelas com deficiência de hormona do crescimento.

Insuficiência hepática

Em doentes com grave disfunção hepática, observou-se uma redução da depuração da somatropina. A importância clínica desta redução é desconhecida.

Sexo

Não foram efectuados estudos de farmacocinética específica do sexo com NutropinAq. A literatura disponível indica que a farmacocinética da somatropina é idêntica em homens e em mulheres.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade aguda e de dose repetida.

Potencial carcinogénico

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade e de genotoxicidade com Nutropin Aq. Nos estudos de genotoxicidade realizados com outras preparações de hormona do crescimento recombinante, não houve evidência de mutação genética nos ensaios de mutação reversa bacteriana, de aberrações cromossómicas em linfócitos humanos e em células de medula óssea de ratinho, de conversão genética em leveduras ou de síntese de DNA não programada em células de carcinoma humano. Em estudos de carcinogenicidade que testaram a hormona de crescimento recombinante biologicamente ativa em ratos e ratinhos, não foi demonstrado qualquer aumento na incidência de tumores.

Toxicidade reprodutiva e desenvolvimento

Não foram efectuados estudos convencionais sobre a reprodução. Sabe-se que a somatropina está associada a inibição da reprodução em ratos macho e fêmea com doses de 3 UI/kg/dia (1 mg/kg/dia)

ou mais, com redução do acasalamento e das taxas de concepção, prolongamento ou ausência dos ciclos éstricos e, com 10 UI/kg/dia (3,3 mg/kg/dia), o tratamento a longo prazo de macacas durante a gravidez e o aleitamento e de animais recém-nascidos até à adolescência, maturidade sexual e reprodução, não demonstrou quaisquer distúrbios substanciais no que respeita à fertilidade, gravidez, parto, aleitamento ou desenvolvimento da prole.

Avaliação do risco ambiental (ARA)

Nas indicações propostas, não se espera que a utilização de somatropina origine um risco inaceitável para o ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de Sódio
Fenol Liquefeito
Polissorbato 20
Citrato de Sódio Dihidratado
Ácido Cítrico Anidro
Água para Preparações Injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Foi demonstrada uma estabilidade química e física de utilização durante 28 dias a uma temperatura entre 2°C e 8°C.

Do ponto de vista microbiológico, após a abertura o produto pode ser conservado durante um período máximo de 28 dias a uma temperatura entre 2°C e 8°C. O NutropinAq foi concebido para suportar diariamente um período determinado (máximo de uma hora) fora do frigorífico.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.
Manter o blister dentro da embalagem exterior.

Condições de conservação do medicamento durante a utilização, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

2 ml de solução num cartucho (vidro Tipo I) fechado com uma rolha (borracha butílica) e um selo (borracha).
Embalagens de 1, 3 e 6 cartuchos.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Instruções de utilização e manuseamento

O NutropinAq é fornecido sob a forma de solução multidose. Após retirada do frigorífico, se a solução estiver turva, não administrar o conteúdo. Agite cuidadosamente. Não agite com força porque pode desnaturar a proteína.

O NutropinAq destina-se a ser utilizado apenas com a caneta NutropinAq Pen. Limpe o selo de borracha do NutropinAq com álcool ou uma solução antisséptica para prevenir a contaminação do conteúdo por micro-organismos que podem ser introduzidos pela inserção repetida de agulhas. Recomenda-se que o NutropinAq seja administrado utilizando agulhas estéreis, descartáveis.

A caneta NutropinAq Pen permite a administração de uma dose mínima de 0,1 mg até uma dose máxima de 4,0 mg, em incrementos de 0,1 mg.

O cartucho não deve ser retirado da caneta durante as injeções.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma,
65 quai Georges Gorse,
92100 Boulogne-Billancourt,
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/164/003
EU/1/00/164/004
EU/1/00/164/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de fevereiro de 2001
Data da última renovação: 16 de fevereiro de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

DD/MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E
FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco
CA 94080-4990
Estados Unidos da América

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Ipsen Pharma Biotech SAS
Parc d'Activités du Plateau de Signes,
Chemin Départemental no 402,
83870 Signes
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Sistema de Farmacovigilância**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá garantir que o sistema de farmacovigilância, apresentado no Módulo 1.8.1 da Autorização de Introdução no Mercado, está implementado e a funcionar antes e durante a colocação do medicamento no mercado.

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se as datas para submissão de um Relatório Periódico de Segurança e a atualização de um PGR coincidirem, eles podem ser submetidos ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
{CAIXA - 1 CARTUCHO}**

1. NOME DO MEDICAMENTO

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI), solução injetável
Somatropina

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Um ml contém 5 mg de somatropina
Um cartucho contém 10 mg (30 IU) de somatropina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes: cloreto de sódio, fenol liquefeito, polissorbato 20, citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico anidro e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 cartucho com 2 ml de solução injetável

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Após a primeira abertura, usar em 28 dias a 2°C – 8°C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Manter o blister dentro da embalagem exterior.

Foi demonstrada uma estabilidade química e física de utilização durante 28 dias a uma temperatura entre 2°C-8°C.
Do ponto de vista microbiológico, após a abertura o produto pode ser conservado durante um período máximo de 28 dias a uma temperatura entre 2°C-8°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/164/003 1 cartucho
EU/1/00/164/004 3 cartuchos
EU/1/00/164/005 6 cartuchos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

NutropinAq 10 mg/2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

{CAIXA - 3 CARTUCHOS}

1. NOME DO MEDICAMENTO

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI), solução injetável
Somatropina

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Um ml contém 5 mg de somatropina
Um cartucho contém 10 mg (30 IU) de somatropina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes: cloreto de sódio, fenol liquefeito, polissorbato 20, citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico anidro e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

3 cartuchos com 2 ml de solução injetável

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Após a primeira abertura, usar em 28 dias a 2°C – 8°C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Manter o blister dentro da embalagem exterior.

Foi demonstrada uma estabilidade química e física de utilização durante 28 dias a uma temperatura entre 2°C-8°C.

Do ponto de vista microbiológico, após a abertura o produto pode ser conservado durante um período máximo de 28 dias a uma temperatura entre 2°C-8°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/164/003 1 cartucho
EU/1/00/164/004 3 cartuchos
EU/1/00/164/005 6 cartuchos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

NutropinAq 10 mg/2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

{CAIXA - 6 CARTUCHOS}

1. NOME DO MEDICAMENTO

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI), solução injetável
Somatropina

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Um ml contém 5 mg de somatropina
Um cartucho contém 10 mg (30 IU) de somatropina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes: cloreto de sódio, fenol liquefeito, polissorbato 20, citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico anidro e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

6 cartuchos com 2 ml de solução injetável

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Após a primeira abertura, usar em 28 dias a 2°C – 8°C.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.
Manter o blister dentro da embalagem exterior.

Foi demonstrada uma estabilidade química e física de utilização durante 28 dias a uma temperatura entre 2°C-8°C.

Do ponto de vista microbiológico, após a abertura o produto pode ser conservado durante um período máximo de 28 dias a uma temperatura entre 2°C-8°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/164/003 1 cartucho
EU/1/00/164/004 3 cartuchos
EU/1/00/164/005 6 cartuchos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

NutropinAq 10 mg/2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

{BLISTER}

1. NOME DO MEDICAMENTO

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI) solução injetável
Somatropina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ipsen Pharma.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Via subcutânea.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar. Conservar no frigorífico.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
{CARTUCHO}**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

NutropinAq 10 mg/2 ml
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

NutropinAq 10 mg/2 ml solução injetável

Somatropina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é NutropinAq e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar NutropinAq
3. Como utilizar NutropinAq
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar NutropinAq
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é NutropinAq e para que é utilizado

NutropinAq contém somatropina, que é uma hormona do crescimento recombinante idêntica à hormona do crescimento natural humana produzida pelo organismo. Ela é recombinante, o que significa que é produzida fora do corpo através de um processo especial. A Hormona do Crescimento (GH) é um mensageiro químico produzido por uma pequena glândula do cérebro chamada hipófise. Nas crianças, ela diz ao corpo para crescer, ajudando os ossos a se desenvolverem de forma normal e, mais tarde na idade adulta, a GH ajuda a manter a forma de corpo e o metabolismo normais.

Em crianças, NutropinAq é utilizado:

- Quando o corpo não produz suficiente hormona do crescimento e por esta razão não cresce devidamente.
- Quando se tem síndrome de Turner. A síndrome de Turner é uma alteração genética em raparigas (ausência de cromossoma(s) feminino(s)) que evita o crescimento.
- Quando os rins estão danificados e perdem a capacidade de funcionar normalmente, afetando o crescimento.

Em adultos, NutropinAq é utilizado:

- Se o corpo não produzir suficiente hormona do crescimento como nos outros adultos. Isto pode começar em adulto ou já existir desde que era criança.

Benefício da utilização deste medicamento

Em crianças, ajuda o corpo a crescer e os ossos a se desenvolverem normalmente.

Em adultos, ajuda a manter a forma do corpo e metabolismo normais, por exemplo o perfil lipídico e os níveis de glucose.

2. O que precisa de saber antes de utilizar NutropinAq

Não utilize NutropinAq

- se tem alergia à somatropina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- em crianças se os ossos já tiverem parado de crescer.

- se tiver um tumor ativo (câncer). Informe o seu médico se tiver ou tiver tido um tumor ativo. Os tumores devem estar inativos e deve ter terminado o tratamento antitumoral antes de iniciar tratamento com NutropinAq.
- se tiver complicações após uma cirurgia importante (cirurgia de coração aberto ou abdominal), traumatismos múltiplos, insuficiência respiratória aguda ou condições idênticas.

Advertências e Precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar NutropinAq.

- Se tiver perturbações da visão, dores de cabeça fortes ou frequentes, associadas a sensação de enjoo (náuseas) ou vômitos, especialmente no início do tratamento, informe o seu médico imediatamente. Estes podem ser sinais de aumento temporário da pressão no cérebro (hipertensão intracraniana).
- Se, durante o crescimento, começar a coxear ou aparecer dor nos joelhos, fale com o seu médico.
- Se notar uma curvatura na coluna (escoliose), precisará de ser observado com frequência pelo seu médico, uma vez que a escoliose pode progredir em qualquer criança durante o crescimento rápido.
- O seu médico deverá verificar se tem níveis de açúcar elevados no sangue (hiperglicemia) durante o tratamento com NutropinAq. Se estiver a ser tratado com insulina, o médico poderá ter que ajustar a sua dose de insulina. Se tiver diabetes e ao mesmo tempo doença ocular severa ou pioria, não deve ser tratado com NutropinAq.
- O seu médico deverá verificar a sua função tiroidea de forma periódica e, se necessário, prescrever-lhe um tratamento adequado. Se tiver uma glândula tiroidea subativa que origine níveis baixos de hormona tiroidea (hipotireoidismo), deve ser tratado antes de iniciar o tratamento com NutropinAq. Se o hipotireoidismo não for tratado, pode fazer com que o NutropinAq não funcione.
- Se estiver a fazer tratamento de substituição com glucocorticoides, deve consultar o seu médico de forma regular porque pode precisar de ajuste da dose de glucocorticoide.
- Se tiver tido um tumor (câncer) no passado, especialmente um tumor que afete o cérebro, o seu médico deverá prestar-lhe uma atenção especial e observá-lo de forma regular quanto a um possível retorno do tumor.
- Um pequeno número de doentes com deficiência de hormona do crescimento tratado com hormona do crescimento teve leucemia (câncer do sangue). Não se sabe se foi devido ao tratamento com hormona do crescimento.
- Se for fazer um transplante de rim, o tratamento com NutropinAq deve ser interrompido.
- Se tiver complicações após uma cirurgia importante (cirurgia de coração aberto ou abdominal), traumatismos múltiplos, insuficiência respiratória aguda ou condições idênticas, o seu médico irá decidir se é seguro continuar com o tratamento com NutropinAq.
- Pode haver um risco aumentado de desenvolvimento de inflamação do pâncreas (pancreatite), que causa dor severa na barriga e nas costas. Contacte o médico se surgirem dores de estômago após a toma de NutropinAq.
- Se tiver síndrome de Prader-Willi, não deve ser tratado com NutropinAq a não ser que tenha deficiência de hormona do crescimento.

Outros medicamentos e NutropinAq

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

- se estiver a fazer terapêutica de substituição com glucocorticoides, isto pode diminuir o efeito do NutropinAq sobre o crescimento. Deve consultar o seu médico de forma regular porque pode precisar de um ajuste da dose de glucocorticoide.
- se estiver a ser tratado com insulina, o seu médico poderá precisar de ajustar a sua dose de insulina.

- se estiver a ser tratado com esteroides sexuais, anticonvulsivantes ou ciclosporina, fale com o seu médico. se tiver sido diagnosticado com insuficiência das suprarrenais durante o tratamento com NutropinAq, pode precisar de tratamento com esteroides. Se já estiver a ser tratado para a insuficiência das suprarrenais, pode precisar de um ajuste da dose de esteroides.
- em particular, informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente algum dos seguintes medicamentos. O seu médico pode precisar de ajustar a dose de NutropinAq ou dos outros medicamentos:
 - Estrogénio tomado por via oral ou outras hormonas sexuais

Gravidez e amamentação

Deve parar de tomar NutropinAq se estiver grávida.

Deve ter cuidado se estiver a amamentar durante o tratamento com NutropinAq.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram notados quaisquer efeitos sobre a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas durante a utilização de NutropinAq.

NutropinAq é essencialmente “isento de sódio”

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco, ou seja é essencialmente “isento de sódio”.

3. Como utilizar NutropinAq

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O tratamento com NutropinAq deve ser efetuado sob orientação regular de um médico com experiência na deficiência de hormona do crescimento.

A dose de NutropinAq a ser injetada será decidida pelo seu médico. Não altere a dose sem consultar o seu médico. A dose recomendada é:

Em crianças com deficiência de hormona do crescimento:

0,025 - 0,035 mg/kg de peso corporal injetadas todos os dias sob a pele (injeção subcutânea).

Em raparigas com síndrome de Turner:

Até 0,05 mg/kg de peso corporal injetadas todos os dias sob a pele (injeção subcutânea).

Em crianças com insuficiência renal crónica:

Até 0,05 mg/kg de peso corporal injetadas todos os dias sob a pele (injeção subcutânea). Pode continuar o tratamento com NutropinAq até ter feito o transplante renal.

Em adultos com deficiência de hormona do crescimento:

Doses iniciais baixas de 0,15 - 0,3 mg injetadas todos os dias sob a pele (injeção subcutânea). Depois o médico pode aumentar a dose, dependendo da sua resposta. A dose final raramente é superior a 1,0 mg/dia. Geralmente, deve-lhe ser administrada a mais baixa dose e que origine uma resposta.

O tratamento com NutropinAq é uma terapêutica prolongada. Consulte o seu médico para mais informações.

Como injetar NutropinAq

A dose de NutropinAq a injetar será decidida pelo seu médico. Tem que injetar NutropinAq todos os dias sob a pele (injeção subcutânea). É importante que altere o local de injeção todos os dias para evitar danificar a pele.

NutropinAq é fornecido sob a forma de solução multidose. Após retirada do frigorífico, se a solução estiver turva não deve ser injetada. Agite suavemente. Não agite com força porque pode desnaturar a proteína.

Para injetar NutropinAq deve utilizar a caneta NutropinAq Pen. Em cada injeção deve utilizar uma nova agulha esterilizada. Leia cuidadosamente todas as instruções de utilização (no verso) antes de começar a utilizar a caneta NutropinAq Pen. É recomendável que seja um médico ou um enfermeiro a administrar-lhe a injeção no início da terapêutica e a ensiná-lo a utilizar a caneta NutropinAq Pen. Após este treino, deve conseguir injetar-se a si próprio ou ser injetado por um cuidador treinado

Se utilizar mais NutropinAq do que deveria

Se tiver injetado mais NutropinAq do que deveria, fale com o seu médico. Se injetar demasiado NutropinAq, o seu nível de açúcar no sangue pode diminuir e tornar-se muito baixo e depois aumentar muito (hiperglicemia).

Se injetar demasiado NutropinAq durante um longo período de tempo (anos), pode ter um crescimento anormal de algumas partes do corpo, como por exemplo das orelhas, nariz, lábios, língua e do osso das maçãs do rosto (gigantismo e/ou acromegalia).

Caso se tenha esquecido de tomar NutropinAq

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Continue com a dose normal no dia seguinte e informe o médico durante a próxima consulta.

Se parar de utilizar NutropinAq

Fale com o seu médico antes de parar de utilizar NutropinAq. Se parar de utilizar NutropinAq demasiado cedo ou durante demasiado tempo, os resultados não serão os esperados.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico imediatamente caso note alguma alteração ou aumento do crescimento de marcas de nascença e/ou outras marcas (nevus melanocíticos). Em caso de tumor ou novo crescimento de antigos tumores (confirmado pelo seu médico), o tratamento com NutropinAq deve ser interrompido imediatamente. Este efeito secundário é pouco frequente, pode afetar até 1 em 100 doentes.

Informe o seu médico imediatamente se tiver alterações da visão, dores de cabeça fortes ou frequentes, associadas a sensação de enjoo (náuseas) ou vômitos. Estes podem ser sinais de aumento temporário da pressão no cérebro (hipertensão intracraniana). Se tiver hipertensão intracraniana, o seu médico poderá decidir reduzir temporariamente ou descontinuar o tratamento com NutropinAq. O tratamento deverá ser depois retomado quando o episódio desaparecer. Este efeito secundário é raro, pode afetar até 1 em 1.000 doentes.

Outros efeitos secundários incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 doentes)

Inchaço das mãos e dos pés devido a acumulação de líquidos (edema periférico), por vezes associado a dor muscular localizada (mialgia) e dor nas articulações (artralgia). Estes efeitos secundários

aparecem normalmente em adultos no início do tratamento e duram pouco tempo. Foi notificado edema de forma frequente em crianças.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Subatividade da glândula tiroidea que origina níveis baixos de hormona tiroidea (hipotireoidismo). Se o hipotireoidismo não for tratado, pode fazer com que o NutropinAq não funcione. O seu médico irá verificar a sua função tiroidea de forma periódica e, se necessário, prescrever-lhe um tratamento adequado.

Diminuição da capacidade em absorver açúcar (glucose) a partir do sangue, o que origina níveis elevados de açúcar no sangue (hiperglicemia). O seu médico irá verificar se tem sinais de hiperglicemia durante o tratamento com NutropinAq. Se estiver a ser tratado com insulina, o seu médico pode ter que ajustar a sua dose de insulina.

Sensação de fraqueza (astenia) e aumento da tensão muscular (hipertonia)

Dor, sangramento, nódoa negra, erupção da pele e comichão no local da injeção. Estes podem ser evitados utilizando a técnica correta de injeção e alterando os locais de injeção.

Alguns doentes podem desenvolver anticorpos (um tipo de proteína produzida pelo corpo) contra a somatotropina. Quando estes anticorpos foram encontrados em doentes, não os impediram de crescer.

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)

Diminuição do número de glóbulos vermelhos no sangue (anemia), diminuição do nível de açúcar no sangue (hipoglicemia) e aumento dos níveis de fósforo no sangue (hiperfosfatemia).

Alterações da personalidade ou do comportamento.

Sensação persistente de picadas, de queimadura, dor e/ou entorpecimento da palma da mão devido a prisão de um nervo no pulso (síndrome do túnel cárpico).

Movimentos involuntários rápidos dos olhos (nistagmo), inchaço do nervo ótico no olho (edema da papila ótica), visão dupla (diplopia), dor de cabeça, sonolência e vertigem.

Aumento dos batimentos do coração (taquicardia) e aumento da tensão arterial (hipertensão).

Vómitos, dor de estômago, gases (flatulência) e sensação de enjoo (náuseas).

Pele seca e sensível (dermatite esfoliativa), alteração da espessura da pele, crescimento excessivo de pelos na cara e no corpo (hirsutismo), urticária.

Curvatura da coluna (escoliose). Se tiver escoliose, precisará de ser vigiado com frequência para ver se há aumento da curva.

Problemas de ossos em que a parte de cima da perna (fémur) se desloca da anca (epífise femoral capital deformada). Isto acontece normalmente em doentes com crescimento rápido. Doentes com problemas endocrinológicos são mais propensos a epífise femoral capital deformada.

Diminuição do tamanho dos músculos (atrofia muscular), dor nas articulações (artralgia) e dor nos ossos.

Dificuldade em conter a urina (incontinência urinária), urinar com muita frequência (polakiúria) e volume (poliúria).

Sangramento do útero (hemorragia uterina), corrimento genital e aumento do tamanho do peito (ginecomastia).

Perda/ganho de gordura localizada na pele (lipodistrofia, atrofia/hipertrofia no local de injeção).

Aumento do tamanho dos adenoides com sintomas idênticos aos de aumento do tamanho das amígdalas (ver raros).

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

Aumento dos níveis de açúcar no sangue (hiperglicemia, diabetes mellitus). A diabetes mellitus pode causar aumento das vezes que urina, sede e fome. Caso tenha algum destes sinais, deve informar o seu médico.

Aumento do tamanho das amígdalas que causam ressonar, dificuldade em respirar ou engolir, breve interrupção da respiração durante o sono (apneia do sono), ou líquido nos ouvidos, assim como infecções nos ouvidos. Caso isto pareça criar problemas, deve falar com o seu médico.

Sensações anormais de formiguelo, picadas ou entorpecimento (parestesia), desenvolvimento anormal dos ossos, doença que afete o crescimento dos ossos (osteochondrose) e fraqueza muscular.

Outros efeitos secundários raros observados com o tratamento com NutropinAq incluem comichão em todo o corpo, erupção cutânea, visão turva, aumento de peso, tonturas, diarreia, inchaço da cara, fadiga, dor, febre, depressão e dificuldade em dormir (insónia).

Efeitos secundários específicos por indicação observados durante ensaios clínicos

Foram notificados com frequência tumores cerebrais (sistema nervoso central) em crianças com deficiência de hormona do crescimento. Dos 236 doentes incluídos nos ensaios clínicos, 3 doentes tinham um tumor do sistema nervoso central. Dos 3 doentes com tumor do sistema nervoso central, 2 apresentaram um meduloblastoma recorrente e 1 apresentou um histiocitoma. Ver também a secção "advertências e precauções".

As raparigas com síndrome de Turner notificaram com frequência hemorragia anormalmente forte durante a menstruação.

Crianças com insuficiência renal crónica notificaram com frequência inflamação do revestimento do abdómen (peritonite), necrose óssea e um aumento dos níveis de creatinina no sangue. Elas têm maior probabilidade em desenvolver aumento da pressão no cérebro (hipertensão intracraniana), sendo o risco maior no início do tratamento, embora as crianças com deficiência de hormona do crescimento orgânica e síndrome de Turner tenham apresentado também uma incidência aumentada.

Adultos com deficiência de hormona do crescimento notificaram com frequência sensações estranhas de zumbidos, picadas ou torpor (parestesia), níveis anormalmente elevados de glicose no sangue, excesso de lípidos (gordura) no sangue, insónia, doenças articulares, artrose (doença degenerativa das articulações), fraqueza muscular, dores nas costas, dores no peito e aumento do volume do peito (ginecomastia).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar NutropinAq

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do cartucho e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.
Manter o blister dentro da embalagem exterior.

Após a primeira utilização, o cartucho pode ser conservado até 28 dias a uma temperatura entre 2°C e 8°C. Não retire o cartucho que está a ser utilizado de dentro da caneta NutropinAq Pen entre injeções.

Não utilize NutropinAq se verificar que a solução se encontra turva.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de NutropinAq

A substância ativa do NutropinAq é a somatropina*

* A somatropina é uma hormona do crescimento humana produzida por células de *Escherichia coli* através de tecnologia de ADN recombinante.

Os outros componentes são o cloreto de sódio, fenol liquefeito, polissorbato 20, citrato de sódio dihidratado, ácido cítrico anidro e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de NutropinAq e conteúdo da embalagem

O NutropinAq é uma solução injetável (em cartucho (10 mg/2 ml) - embalagens de 1, 3 ou 6). A solução multidose é límpida e incolor.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, França

Fabricante: IPSEN PHARMA BIOTECH, S.A.S., Parc d'Activités du Plateau de Signes, CD nº 402, 83870 Signes, França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
Ipsen NV
Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

Latvija
Ipsen Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 67622233

България
Биомарпас УАБ
Тел.: + 370 37 366307

Lietuva
Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. + 370 700 33305

Česká republika
Ipsen Pharma, s.r.o
Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Tel: + 49 89 2620 432 89

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +372 601 5540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

España

Ipsen Pharma S.A.U.
Tel: + 34 - 936 - 858 100

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 - 1 - 58 33 50 00

Ireland, Unites Kingdom (Northern Ireland)

Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

Magyarország

Ipsen Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-555-5930

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 (0) 23 55 41 600

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 653 6800

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

România

Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 (021) 231 27 20

Slovenija

Biomapas UAB
Tel: + 370 37 366307

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

Hrvatska

Biomapas Zagreb d.o.o.
Tel: + 385 17 757 094

Este folheto foi revisto pela última vez em <{Mês/AAAA}>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Caneta NutropinAq Pen

Instruções de utilização com NutropinAq

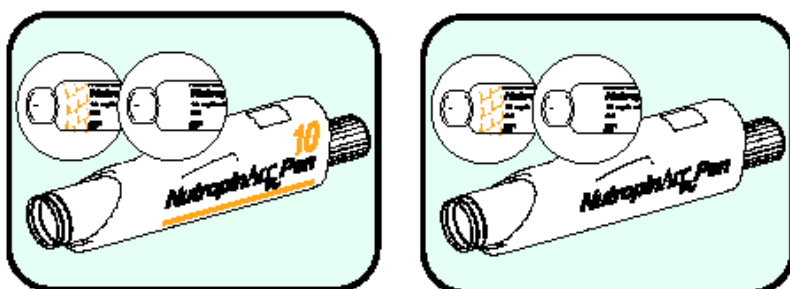
NÃO INJETE O MEDICAMENTO ANTES DO SEU MÉDICO OU ENFERMEIRO LHE TEREM ENSINADO TODAS AS TÉCNICAS ADEQUADAS.

Cuidado:

Leia atentamente as instruções seguintes antes de utilizar a caneta NutropinAq Pen. Sugerimos também que peça ao seu médico ou enfermeiro que lhe façam uma demonstração.

A caneta NutropinAq Pen foi concebida para ser utilizada apenas com cartuchos de NutropinAq (apenas para via subcutânea).

Como pode ver nas figuras seguintes, existem dois tipos de cartucho de NutropinAq e de caneta NutropinAq Pen (com ou sem cor amarela adicional). O funcionamento da caneta e o conteúdo dos cartuchos é o mesmo em ambos os tipos. Qualquer um dos cartuchos de NutropinAq pode ser utilizado com qualquer uma das canetas NutropinAq Pen.



Utilize apenas as agulhas de canetas recomendadas pelo seu médico ou enfermeiro.

A escala de dosagem situada ao lado da janela do suporte do cartucho não deve ser utilizada para medir as doses. Só deve ser utilizada para calcular a dose que resta no cartucho. Guie-se sempre pelo visor LCD (Visor de Cristal Líquido) e não pelos cliques sonoros, para preparar uma injeção de NutropinAq. Os cliques que se ouvem confirmam apenas que o botão preto das doses foi movido.

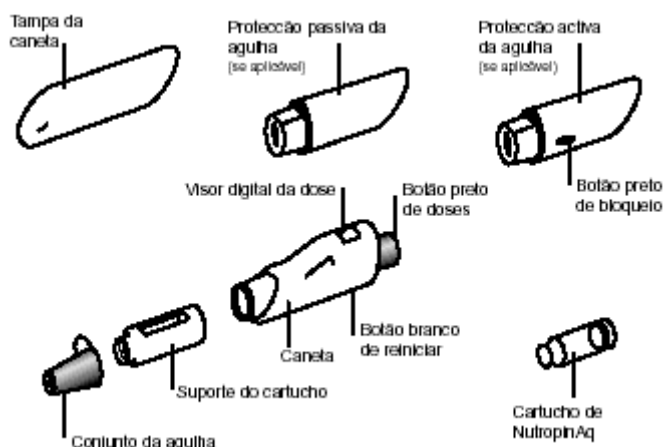
Guarde sempre a caneta e os cartuchos num local limpo e seguro no frigorífico a uma temperatura entre 2-8°C e fora do alcance e da vista das crianças. Proteja da luz intensa. Quando viajar, use um saco isotérmico para guardar a caneta NutropinAq Pen. O NutropinAq foi concebido para suportar diariamente um período determinado (máximo de uma hora) fora do frigorífico. Evite zonas com temperaturas extremas. Antes de utilizar, verifique o prazo de validade indicado no cartucho.

Para se proteger contra a disseminação de infeções, siga as seguintes medidas de segurança:

- Lave muito bem as mãos com água e sabão antes de utilizar a caneta.
- Limpe o selo de borracha do cartucho com uma compressa embebida em álcool ou com uma bola de algodão saturada em álcool.
- Evite sempre tocar no selo de borracha do cartucho.
- Se tocar acidentalmente no selo de borracha do cartucho, limpe-o com uma compressa embebida em álcool.
- Não utilize a mesma agulha em mais do que uma pessoa.
- Utilize as agulhas apenas uma vez.

Componentes da caneta NutropinAq Pen:

A seguir estão indicadas as peças necessárias para administrar uma injeção. Execute a montagem destes componentes antes de utilizar.



O cartucho e a caneta NutropinAq serão fornecidos separadamente.

Parte I: Preparação e Injeção

Siga as instruções descritas nesta secção se estiver a utilizar a caneta pela primeira vez ou se estiver a substituir um cartucho vazio.

Antes de utilizar, inspecione sempre os cartuchos novos. Ocasionalmente, após a refrigeração, poderá reparar que se encontram pequenas partículas incolores na solução de NutropinAq. Não é invulgar que isto aconteça em soluções que contêm proteínas como o NutropinAq e não afeta a potência do produto. Deixe o cartucho atingir a temperatura ambiente e mexa suavemente. Não agite. Se a solução estiver turva ou toldada ou contiver matéria sólida, não utilize o cartucho. Devolva-o ao farmacêutico ou ao médico que receitou o medicamento.



1. Retire a tampa verde da caneta e desenrosque o suporte do cartucho da caneta. Se necessário, retire o cartucho vazio e elimine-o da maneira adequada.



3. Rode o botão preto das doses no sentido anti-horário de volta à posição de iniciar até o botão deixar de rodar. *(Ver figura.)* Depois rode o botão das doses no sentido horário até ser atingida a primeira posição em que faz um clique (aproximadamente $\frac{1}{4}$ de volta). Deste modo assegura que a haste impulsora do êmbolo fica na posição de iniciar. Se isto não for efectuado na altura em que o botão das doses é premido, o NutropinAq será perdido ou o cartucho pode partir-se.



4. Introduza o cartucho no respectivo suporte, depois enrosque o suporte do cartucho novamente na caneta. *(Tenha cuidado para não tocar no selo de borracha.)*

5. Retire o selo de papel de uma agulha nova e enrosque-a no suporte do cartucho.

6. Retire com cuidado as duas tampas protetoras da agulha puxando-as suavemente. Não deite fora a tampa maior porque será usada mais tarde para remoção e eliminação correta da agulha.



7. Segure na caneta com a agulha virada para cima, bata suavemente no suporte do cartucho para deslocar as bolhas de ar para o topo. Ao mesmo tempo que segura na caneta na posição vertical, prima o botão preto das doses até que encaixe em posição, fazendo um clique. Deve ver aparecer uma gota de solução.

Seja paciente. Se o medicamento não aparecer em alguns segundos, terá de premir novamente o botão de reiniciar.



8. Se não aparecer nenhuma gota do medicamento, prima novamente o botão branco de reiniciar. Rode agora o botão preto das doses o correspondente a um clique (0,1 mg) no sentido horário (*ver figura*). Se acidentalmente rodar demasiado, rode no sentido contrário o correspondente a um clique (0,1 mg).

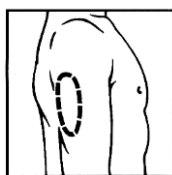
9. Ao mesmo tempo que segura na caneta na posição vertical, prima novamente o botão preto de doses e observe a ponta da agulha para ver se aparece uma gota do medicamento. Repita os passos 8 e 9 até aparecer.

10. Prima o botão branco de reiniciar.

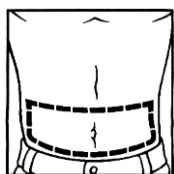


11. Regule a dose necessária rodando o botão preto das doses. Se não puder regular a dose completa, comece um novo cartucho (como se descreve na Parte I) ou injete a dose parcial. Depois comece um novo cartucho (como se descreve na Parte I) para administrar a porção restante do medicamento. O seu médico ou enfermeiro informá-lo sobre como administrar a última dose do cartucho.

Prepare o local de injeção limpando-o com uma compressa embebida num antisséptico. Os locais de injeção incluem o braço, abdómen ou a parte superior das coxas. Altere os locais de injeção para evitar desconforto. Mesmo que tenha preferência por um local, deve alternar o local da injeção.



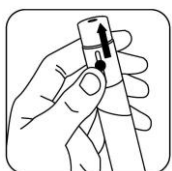
Braço



Abdómen



Coxa



12. Se não estiver a utilizar uma proteção ou estiver a utilizar a proteção passiva, passe para o ponto 13. Se estiver a utilizar a proteção ativa, deslize a proteção sobre a caneta e empurre os 2 botões pretos de bloqueio da proteção da agulha na direção da ponta.

13. Coloque a ponta da caneta no local de injeção preparado e pressione a agulha na pele empurrando a caneta para baixo até a proteção estar completamente descida. O seu médico ou enfermeiro mostrar-lhe-ão como fazer. Agora está pronto a administrar a dose. Prima o botão preto das doses mantendo-o pressionado durante 5 segundos após administração da dose e depois retire a caneta da pele. Pode aparecer uma gota de sangue. Se quiser ponha um adesivo no local de injeção.

14. Puxe a proteção da agulha (se a estiver a utilizar) para a tirar da caneta e coloque a tampa maior da agulha numa superfície plana. Deslize a agulha introduzindo-a na tampa até que esta cubra completamente a agulha. Rode a agulha para a tirar e elimine-a da maneira adequada. O seu médico ou enfermeiro dir-lhe-ão como eliminar corretamente as peças utilizadas para a injeção. Guarde sempre o recipiente de eliminação fora do alcance das crianças.

15. Coloque a tampa na caneta e torne a colocá-la no estojo com o botão preto das doses premido. Deve guardar sempre a caneta no frigorífico. Não retire o cartucho entre injeções. **NÃO CONGELE.**

Para as injeções seguintes com a caneta NutropinAq Pen, coloque uma nova agulha, prima o botão branco de reiniciar e regule para a dose necessária.

Parte II: Conservação e Manutenção

Siga estas sugestões para assegurar os cuidados adequados da caneta NutropinAq Pen:

- Conserve sempre a caneta NutropinAq Pen e o cartucho no frigorífico e protegidos da luz quando não estiverem a ser utilizados.
- Pode tirar a caneta e o cartucho do frigorífico 45 minutos antes de serem utilizados.
- Não deixe congelar a caneta NutropinAq Pen e/ou o cartucho. Se a caneta ou o cartucho não funcionarem, contacte o seu médico ou enfermeiro para que sejam substituídos.
- Evite temperaturas extremas. A solução no cartucho é estável durante 28 dias após a primeira utilização quando conservada a 2 - 8°C.
- Se a caneta precisar de ser limpa, não a mergulhe em água. Utilize um pano húmido para limpar a sujidade. Não utilize álcool.
- Quando estiver a preparar um novo cartucho, pode ter de repetir os passos 8 e 9 da Parte I até um total de 6 vezes (0,6 mg) para remover as bolhas de ar. Podem ficar bolhas pequenas que não afetarão a dose.
- A caneta deve conter o NutropinAq que está a ser utilizado. Não retire o cartucho entre as injeções.
- O cartucho de NutropinAq pode ser utilizado durante um período máximo de 28 dias.
- Não guarde a caneta NutropinAq Pen com a agulha colocada.
- Evite utilizar a caneta junto ou acoplada a outro equipamento porque pode resultar num aumento das emissões eletromagnéticas ou numa diminuição da imunidade eletromagnética e resultar num desempenho incorreto da caneta.

Além disso, equipamentos de comunicação de radiofrequência portáteis apenas devem ser utilizados a uma distância não inferior a 30 cm (12 polegadas) de qualquer parte da caneta. De outra forma, pode originar uma degradação do desempenho da caneta.

Parte III: Agulhas para a caneta NutropinAq Pen

O seu médico ou enfermeiro dir-lhe-ão qual a agulha que é apropriada para si. Utilize sempre as agulhas recomendadas.

As agulhas de outros países podem não se adaptar à caneta NutropinAq Pen. Se for viajar para fora da União Europeia, assegure-se de que leva o número de agulhas suficiente para toda a sua estadia.

Parte IV: Perguntas frequentes

P: Preciso de mudar de agulha sempre que uso a caneta NutropinAq Pen?

R: Sim Deve-se utilizar uma agulha nova em cada injeção. A agulha só é estéril na primeira utilização.

P: Onde devo guardar a caneta NutropinAq Pen?

R: A caneta NutropinAq Pen deve ser guardada no estojo dentro de um frigorífico quando tiver um cartucho inserido. Se for viajar, ponha o estojo da caneta num saco isotérmico. **NÃO CONGELE.**

P: Porque é que tenho de guardar o medicamento no frigorífico?

R: Para manter a sua potência.

P: Posso guardar a caneta NutropinAq Pen no congelador?

R: Não. A congelação danificará a caneta e o medicamento.

P: Durante quanto tempo posso manter a caneta NutropinAq Pen e o cartucho fora do frigorífico?

R: Recomendamos um período máximo de uma hora. O seu médico e enfermeiro informá-lo-ão sobre a conservação da caneta.

P: Qual é a dose máxima que a caneta NutropinAq Pen pode administrar numa injeção?

R: A caneta NutropinAq Pen fornece desde uma dose mínima de 0,1 mg até uma dose máxima de 4,0 mg (40 cliques). Se tentar administrar mais do que 4 mg de uma só vez, o medicamento será forçado a sair pela agulha e perdido ou será exercida uma pressão excessiva a nível do cartucho que pode partir.

P: É possível rodar o botão preto das doses no sentido inverso caso ouça demasiados cliques?

R: Sim. Pode rodar o botão preto das doses no sentido inverso até aparecer o número correto no visor LCD.

P: O que faço se não houver suficiente solução no cartucho para a dose seguinte?

R: O seu médico e enfermeiro informá-lo-ão o que fazer relativamente à última dose existente no cartucho.

P: Porque é que tenho de rodar completamente o botão preto das doses da caneta NutropinAq Pen sempre que substituo o cartucho?

R: Deste modo assegura que a haste impulsora do êmbolo volta novamente à posição correta de iniciar. Caso contrário, o líquido sairá da agulha quando colocar um novo cartucho na caneta.

P: Posso utilizar a caneta NutropinAq Pen sem as proteções?

R: Sim. A caneta NutropinAq Pen funciona sem as proteções. As proteções são opcionais para ajudar a administrar a injeção.

P: O que devo fazer se deixar cair a caneta NutropinAq Pen?

R: Se deixar cair a caneta NutropinAq Pen, examine-a para ver se o cartucho ficou danificado. Deve também examinar a caneta para verificar se o botão preto das doses move bem para cima e para baixo e se o contador do visor LCD está a funcionar. Se a caneta ou o cartucho estiverem danificados, peça ao seu médico ou enfermeiro que o substituam.

P: Durante quanto tempo posso utilizar a caneta NutropinAq Pen?

R: A caneta NutropinAq Pen foi concebida para durar 24 meses a partir da altura em que a utiliza pela primeira vez.

P: O que é que significa a indicação ‘bt’ a piscar que aparece no visor LCD?

R: A bateria da caneta NutropinAq Pen está a ficar descarregada. Contacte o seu médico ou enfermeiro para a substituir. As baterias duram normalmente 24 meses e têm uma vida útil de 4 semanas a partir da altura em que ‘bt’ começa a piscar pela primeira vez.

P: O que é que significa a indicação “[≡]” a piscar que aparece no visor LCD ?

R: Primeiro aviso de final de vida; quando o sinal de “final de vida” começa a piscar, significa que o tempo de vida da caneta está a chegar ao fim. O sinal de aviso de “final de vida” surge em vez da última dose. A caneta continuará a funcionar durante aproximadamente mais um mês até que o visor se apaga de forma permanente.

P: Como é que substituo a caneta NutropinAq Pen?

R: Contacte o seu médico ou enfermeiro se precisar de substituir algum componente ou se tiver de substituir toda a caneta.

Para mais informações, por favor contacte o representante local. O representante local e o fabricante da caneta NutropinAq Pen são os mesmos que para o medicamento indicado no verso do folheto. Por favor veja o ponto 6 para mais informações para contacto.

Fabricante: IPSEN PHARMA BIOTECH S.A.S., Parc d'Activités du Plateau de Signes, CD no 402, 83870 Signes, França

Este folheto foi aprovado pela última vez em <{Mês/AAAA}>

CE 0459

NutropinAq é uma marca registada da Genentech, Inc.