

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA ITALIANA DEL
FARMACO (AIFA)**

27 marzo 2024

Norditropin NordiFlex® (somatropina, ormone della crescita umano)

Raccomandazione per il trasferimento dei pazienti trattati con Norditropin NordiFlex® (somatropina, ormone della crescita umano) a prodotti medicinali alternativi a causa della cessata commercializzazione delle confezioni da 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile - 1 penna preriempita multidose di vetro da 1,5 ml (AIC 027686118) e da 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile - -1 penna preriempita multidose di vetro da 1,5 ml (AIC 027686094).

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

L'Agenzia Italiana del Farmaco, in accordo con Novo Nordisk S.p.A. intende fornire un aggiornamento in merito al medicinale Norditropin NordiFlex®. A partire da Aprile 2023 è stata dichiarata la carenza del medicinale Norditropin Nordiflex 15mg/1,5ml soluzione iniettabile (AIC 027686118), come da nota informativa pubblicata sul sito AIFA il 6 febbraio 2023. Con la presente si comunica che la commercializzazione del medicinale, in tutti i confezionamenti autorizzati, sarà definitivamente interrotta.

Nello specifico:

- Norditropin NordiFlex® 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile - 1 penna preriempita multidose di vetro da 1,5 ml (AIC 027686118): in cessata commercializzazione definitiva a partire dal 22/02/2024;
- Norditropin NordiFlex® 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile - -1 penna preriempita multidose di vetro da 1,5 ml (AIC 027686094): in distribuzione contingentata presumibilmente fino al 15/04/2024; successivamente si alterneranno periodi di carenza totale e distribuzione contingentata fino alla cessata commercializzazione definitiva, nel corso del 2025.

Per ogni aggiornamento si prega di fare riferimento agli Elenchi dei medicinali carenti, aggiornati periodicamente e pubblicati al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/farmaci-carenti>

Si rappresenta che le cessate commercializzazioni in questione non sono correlate ad alcun difetto di qualità dei medicinali o a problemi di sicurezza.

Sintesi e informazioni di base

Norditropin NordiFlex® contiene somatropina, un ormone della crescita umano biosintetico approvato per l'uso in diversi disturbi correlati all'ormone della crescita¹ tra cui:

Bambini:

- deficit staturale dovuto a carenza di ormone della crescita (GHD);
- deficit staturale nelle bambine dovuto a disgenesia gonadica (Sindrome di Turner);
- ritardo della crescita in soggetti prepuberi associato a insufficienza renale cronica;

- deficit staturale (altezza attuale SDS <-2.5 e altezza corretta sulla base della statura media dei genitori SDS <-1) in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA) con un peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a - 2 SD, che non hanno mostrato una ripresa della crescita nei primi 4 anni o successivamente (HV SDS <0 nell'ultimo anno);

- deficit staturale dovuto a Sindrome di Noonan.

Adulti:

- Insufficienza di ormone della crescita insorta in età infantile:

I pazienti con GHD insorta in età pediatrica devono essere rivalutati relativamente alla capacità secretoria per l'ormone della crescita dopo il raggiungimento della statura definitiva. La rivalutazione non è richiesta per quei pazienti con deficit a carico di più di tre ormoni ipofisari, con severo GHD causato da una mutazione genetica definita, da anomalie strutturali ipotalamo-ipofisarie, da tumori a carico del sistema nervoso centrale o da irradiazioni ad alte dosi del cranio, o con GHD secondario a patologie o traumi ipotalamo-ipofisari, se i livelli sierici del fattore di crescita 1 insulino-simile (IGF-1) sono <-2 SDS dopo almeno 4 settimane dalla sospensione del trattamento con l'ormone della crescita.

In tutti gli altri pazienti è richiesta la misurazione di IGF-1 ed un test di stimolo dell'ormone della crescita.

- Insufficienza di ormone della crescita insorta in età adulta:

Grave GHD in soggetti affetti da una patologia ipotalamo-ipofisaria nota, irradiazioni del cranio e lesioni cerebrali traumatiche. GHD deve essere associata col deficit di un altro asse escluso quello della prolattina. GHD deve essere dimostrata con un test di stimolo dopo l'istituzione di una terapia sostitutiva adeguata per i deficit di ogni altro asse.

Il test di stimolo di prima scelta negli adulti è il test di tolleranza insulinica. Quando il test di tolleranza insulinica è controindicato, devono essere utilizzati test di stimolo alternativi. È raccomandato il test combinato arginina-ormone di rilascio dell'ormone della crescita (GHRH). Può essere preso in considerazione anche un test di stimolo con arginina o glucagone; tuttavia, queste prove hanno un valore diagnostico inferiore rispetto al test di tolleranza insulinica.

Azioni di mitigazione:

Gli operatori sanitari sono invitati a garantire che i pazienti che utilizzano Norditropin NordiFlex® 15 mg/1,5 ml (AIC 027686118) e Norditropin NordiFlex® 5mg/1,5 ml (AIC 027686094) siano informati di questo problema e a trasferire in modo sicuro i pazienti ad una terapia alternativa con l'ormone della crescita a propria discrezione, in base al loro giudizio clinico e ad eventuali normative locali pertinenti e/o orientamenti istituzionali e professionali.

Si raccomanda ai medici di non avviare nuovi pazienti alla terapia con Norditropin NordiFlex®.

Considerato che Norditropin Nordiflex® è l'unico medicinale a base di Somatropina autorizzato in Italia per il trattamento dei pazienti affetti da deficit staturale dovuto a Sindrome di Noonan, l'AIFA ha incluso il medicinale Somatropina per tale indicazione nell'elenco istituito ai sensi della Legge n. 648/96 (Determinazione n. 99173 del 02/08/2023 - GU n. 186 del 10/08/2023).

Pertanto, la Somatropina può essere prescritta, a totale carico SSN, per il trattamento del deficit staturale dovuto a Sindrome di Noonan secondo i criteri stabiliti dalla nota AIFA 39. La prescrizione del medicinale dovrà essere autorizzata dai centri regionali.

Si prega di fare riferimento al testo integrale della Determinazione disponibile al seguente link: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-08-10&atto.codiceRedazionale=23A04511&elenco30giorni=false

Ulteriori informazioni per gli specialisti

In caso di interruzione del trattamento non è possibile elencare in modo esaustivo tutte le implicazioni; tuttavia, va tenuto in considerazione che:

- Nei bambini il trattamento viene solitamente interrotto, senza riduzioni del dosaggio, una volta raggiunta l'altezza normale in età adulta². Il rischio associato ad una interruzione precoce della terapia è legato alla diminuzione dell'efficacia del trattamento in termini di crescita e peggioramento della composizione corporea, direttamente derivato da studi volti alla valutazione della mancata aderenza al trattamento con ormone della crescita, anche per brevi periodi.^{3,4}
- Negli adulti, i benefici dell'ormone della crescita diventano apprezzabili con un trattamento a lungo termine⁵. Per questa ragione non si prevedono immediate/gravi conseguenze in caso di interruzione del trattamento per un breve periodo. Le conseguenze della sospensione per un lungo periodo, invece, potrebbero portare a complicazioni relative alla composizione della massa corporea, al metabolismo e alla salute cardiaca con un possibile impatto sullo stato di salute generale, sulla qualità di vita e sul benessere mentale⁶.

Passaggio a trattamento alternativo:

- il rischio principale dal punto di vista della sicurezza è rappresentato dal cambio di dispositivo;
- la letteratura disponibile sulle possibili conseguenze del cambio di medicinale durante il trattamento con ormone della crescita umano ricombinante riporta preoccupazioni riguardanti errori di dosaggio e interruzioni del trattamento dovute alla necessità di apprendere l'utilizzo di un nuovo dispositivo e ridotta aderenza correlata alla frustrazione e all'ansia del paziente e della famiglia⁷;
- per mitigare i rischi di cui sopra, è necessaria una guida aggiuntiva per i pazienti fino a quando saranno in grado di gestire adeguatamente il loro nuovo dispositivo.

Segnalazione degli eventi avversi

Gli eventi avversi inclusi gli errori terapeutici relativi a Norditropin NordiFlex® devono essere riportati a all'Agenzia Italiana del Farmaco tramite il seguente link

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse> e a Novo Nordisk S.p.A.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it/web/guest>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Contatti aziendali

Ulteriori informazioni sulla cessata commercializzazione dei medicinali e informazioni mediche possono essere ottenute contattando Novo Nordisk SpA, via Giorgio Ribotta 35, 00144 Roma, Italia - +39 06 500881- Sito web <https://www.novonordisk.it/>

Cordiali saluti,

Amale Chalfoun
Senior Clinical, Medical and Regulatory Director
CMR Department - Italia

Bibliografia

1. RCP Norditropin Nordiflex® Gennaio 2023
2. Grimberg A et al. *Horm Res Paediatr* 2016;86:361–397 DOI: 10.1159/000452150
3. Jeuret B et al. *Arch Pediatr*. 2022 Feb;28(8S1):8S9-8S13. doi: 10.1016/S0929-693X(22)00037-9.
4. Kapoor RR et al. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. *Arch Dis Child*. 2008 Feb;93(2):147-8. doi: 10.1136/adc.2006.114249. Epub 2007 Sep 3.
5. Filipsson Nyström et al. *H. J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):3185-95. doi: 10.1210/jc.2012-2006. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22791760
6. Appelman-Dijkstra NM et al. *Eur J Endocrinol*. 2013 May 28;169(1):R1-14. doi: 10.1530/EJE-12-1088. PMID: 23572082.
7. Grimberg A et al. *Endocr Pract*. 2012 May-Jun;18(3):307-16. doi: 10.4158/EP11217.OR. PMID: 21940275