

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml
Un ml soluție conține 6,70 mg somatropină.

Somatropină (ADN recombinant, produs din tulpini de E-coli)

1 mg somatropină corespunde la 3 UI (Unități Internaționale) de somatropină.

Pentru lista tuturor excipienților vezi 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Copii

Deficitul creșterii, produs de secreția insuficientă de hormon de creștere (GHD)

Deficitul creșterii la fetițe, indus de disgenezia gonadală (sindrom Turner)

Întârzierea creșterii la copii aflați în perioada de prepubertate, determinată de insuficiența renală cronică

Tulburare de creștere (înălțime curentă < -2,5 SDS și înălțimea ajustată parental < -1 SDS), la copii născuți mici pentru vârsta gestațională (SGA), cu greutatea și/sau lungimea la naștere sub -2 DS, care au eșuat în recuperarea creșterii (HV SDS < 0 în timpul ultimului an), cu vârsta de 4 ani sau peste.

Deficitul creșterii, indus de sindromul Noonan.

Adulți

Deficit al hormonului de creștere cu debut în copilărie:

Pacienții cu GHD cu debut în copilărie trebuie reevaluați pentru capacitatea secretorie de hormon de creștere după încheierea creșterii. Testarea nu este necesară pentru cei cu deficit a mai mult de trei hormoni pituitari, cu GHD sever determinat de o cauză genetică specifică, de anomalități structurale hipotalamo-hipofizare, de tumori ale sistemului nervos central sau apărut ca urmare a iradierii la nivel cranian cu doze mari sau cu GHD secundar unei afecțiuni sau leziuni hipotalamo-hipofizare, dacă

măsurătorile plasmatice ale factorului 1 de creștere asemănător insulinei (IGF-1) sunt < -2 SDS după cel puțin patru săptămâni de tratament cu hormon de creștere.

Pentru toți ceilalți pacienți, o determinare IGF-1 și un test de stimulare a hormonului de creștere sunt necesare.

Deficit al hormonului de creștere cu debut la vârsta adultă:

GHD pronunțat, într-o afecțiune hipotalamo-hipofizară cunoscută, iradiere craniană și leziuni traumatiche ale creierului. GHD trebuie să fie asociat cu un alt deficit al unui hormon al axului hipotalamo-hipofizar, în afară de prolactină. GHD trebuie demonstrat printr-un test de provocare, efectuat după instituirea terapiei de substituție adecvate oricărei alte insuficiențe hormonale a axului hipotalamo-hipofizar.

La adulți, testul diagnostic de elecție este testul de toleranță la insulină. În cazul în care acest test este contraindicat, trebuie utilizate alte teste de provocare, alternative. Este recomandat testul combinat de eliberare arginină-hormon de creștere. Testele la arginină sau la glucagon pot fi, de asemenea, luate în considerare; totuși, aceste teste au valoare diagnostică mai mică decât cea a testului de toleranță la insulină.

4.2 Doze și mod de administrare

Norditropin trebuie prescris doar de către medici specialiști, care posedă cunoștințe despre indicația terapeutică pentru care a fost recomandat.

Doze

Doza trebuie individualizată și trebuie să fie mereu ajustată în funcție de răspunsul clinic și biochimic la tratament al pacientului.

Doze recomandate

Copii și adolescenți

Deficitul de creștere

0,025-0,035 mg somatropină/kg și zi sau 0,7-1,0 mg somatropină/m² și zi

Atunci când GHD persistă după încheierea creșterii, tratamentul cu hormon de creștere trebuie continuat pentru a obține dezvoltarea completă somatică a adultului, inclusiv masa corporală și acumularea minerală osoasă (pentru recomandări în privința dozelor, vezi Terapia de substituție la adulți).

Sindrom Turner

0,045-0,067 mg somatropină/kg și zi sau 1,3-2,0 mg somatropină/m² și zi

Insuficiența renală cronică

0,050 mg somatropină/kg și zi sau 1,4 mg somatropină/m² și zi (vezi pct. 4.4)

Talie mică la naștere

0,035 mg somatropină/kg și zi sau 1,0 mg/m² și zi

Doza de 0,035 mg somatropină/kg și zi este de obicei recomandată până când este atinsă înălțimea finală (vezi pct. 5.1).

Tratamentul trebuie întrerupt după primul an de administrare, dacă viteza de creștere SDS este mai mică de +1.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă viteza de creștere este < 2 cm/an și, dacă este necesară confirmare, vârsta osoasă corespunzătoare închiderii cartilajelor de creștere epifizare este > 14 ani (la fete) sau > 16 ani (la băieți).

Sindromul Noonan

0,066 mg somatropină/kg și zi este doza recomandată, cu toate acestea, în unele cazuri,

0,033 mg somatropină/kg și zi poate fi suficientă (vezi pct. 5.1).

Tratamentul trebuie întrerupt în momentul închiderii epifizei (vezi pct. 4.4).

Adulți

Terapie de substituție la adulți

Doza trebuie stabilită individual, în funcție de necesarul de hormon.

La pacienții la care GHD a debutat în copilărie, doza uzuală recomandată este de 0,2 – 0,5 mg/zi, cu ajustarea dozei pe baza determinării concentrației de IGF-1.

La pacienții cu debut al GHD la vârsta adultă, se recomandă începerea tratamentului cu o doză foarte mică: 0,1-0,3 mg somatropină pe zi. Se recomandă creșterea treptată a dozei, la intervale lunare, în funcție de răspunsul clinic și de reacțiile adverse. Ca indicator pentru stabilirea dozei se va măsura concentrația plasmatică a IGF-1. Femeile pot necesita doze mai mari decât bărbații, bărbații având o sensibilitate crescută la IGF-1 în timp. Acest lucru înseamnă că există riscul ca femeile, în special cele care urmează tratament cu estrogen pe cale orală, să fie subtratate, în timp ce bărbații să fie tratați în exces.

Dozele necesare scad odată cu vârsta. Doza de întreținere recomandată poate varia în funcție de organism, dar rareori depășește 1,0 mg somatropină pe zi.

Mod de administrare

În general, se recomandă administrarea zilnică în doză unică, seara, prin injectare subcutanată. Pentru prevenirea lipoatrofiei, locul injectării trebuie schimbat la fiecare administrare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Somatropina nu trebuie utilizată atunci când există dovezi ale activității unei tumori. Tumorile intracraniene trebuie să fie inactive și terapia antitumorală trebuie să fie finalizată înainte de a începe terapia GH. Tratamentul trebuie întrerupt dacă se constată prezența unei tumori.

Somatropina nu trebuie utilizată pentru stimularea creșterii longitudinale la copii cu epifizele închise.

Pacienții cu complicații acute critice, ca urmare a unor intervenții chirurgicale pe cord deschis, intervenții chirurgicale abdominale, politraumatisme prin accidentare, insuficiență respiratorie acută sau care prezintă afecțiuni asemănătoare, nu trebuie să urmeze tratament cu somatropină (vezi pct. 4.4).

La copii cu insuficiență renală cronică, tratamentul cu Norditropin NordiFlex trebuie întrerupt în momentul efectuării unui transplant renal.

4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Copiii tratați cu somatropină trebuie examinați periodic de către un medic specialist.

Tratamentul cu somatropină trebuie prescris numai de către un medic specializat în diagnosticarea și tratamentul insuficienței hormonului somatotrop. Acest lucru este valabil și în cazul deficitului din sindromul Turner, insuficiența renală cronică, SGA și sindromul Noonan. Datele privind înălțimea finală la adult după tratamentul cu Norditropin sunt limitate în cazul copiilor cu sindrom Noonan, iar în cazul copiilor cu insuficiență renală cronică nu sunt disponibile.

Doza zilnică maximă recomandată nu trebuie să fie depășită (a se vedea punctul 4.2).

Stimularea creșterii longitudinale la copii se poate produce numai până la închiderea discurilor epifizare.

Copii

Tratamentul deficitului de hormon de creștere la pacienții cu sindrom Prader-Willi.

După inițierea tratamentului cu somatropină la pacienți cu sindrom Prader-Willi au existat raportări de moarte subită în cazurile care au prezentat unul sau mai mulți factori de risc: obezitate severă, istoric de obstrucție a căilor aeriene superioare sau apnee nocturnă, sau infecții respiratorii neidentificate.

Talie redusă pentru vârsta gestațională

Înainte de a începe tratamentul la copii cu talie mică la naștere, trebuie excluse orice alte cauze medicale sau tratamente care ar putea explica tulburarea de creștere.

Există o experiență limitată în inițierea tratamentului la pacienții cu talie redusă la naștere, aflați la debutul pubertății. De aceea nu se recomandă inițierea tratamentului în perioada de debut a pubertății. Experiența la pacienții cu sindrom Silver-Russell este limitată.

Sindromul Turner

La pacienții cu sindrom Turner tratați cu somatropină este recomandată monitorizarea creșterii mâinilor și picioarelor, iar în cazul în care se observă o accelerare a creșterii se recomandă o scădere a dozei, la o valoare situată la limita inferioară a intervalului de doze recomandat.

La fetele cu sindrom Turner a fost înregistrat, în general, un risc crescut de a dezvolta otită medie. De aceea se impune examinarea otică, cel puțin o dată pe an.

Afectarea renală cronică

La copii cu insuficiență renală cronică, doza se stabilește individual și trebuie ajustată în funcție de răspunsul la tratament (vezi pct. 4.2). Tulburarea de creștere trebuie diagnosticată corect, înaintea începerii tratamentului cu somatropină, prin urmărirea creșterii sub tratament optim pentru afecțiunea renală, timp de cel puțin un an. Tratamentul uzual al uremiei cu medicamente și, dacă este necesar, dializă, trebuie menținut în timpul administrării somatropinei.

Pacienții cu afecțiuni renale cronice prezintă, de regulă, scădere a funcției renale, ca parte a evoluției naturale a bolii lor.

Totuși, ca măsură de precauție, în timpul tratamentului cu somatropină, funcția renală trebuie supravegheată pentru a depista o scădere excesivă sau o creștere a ratei filtrării glomerulare (ceea ce poate asocia hiperfiltrare).

Scolioza

Scolioza este cunoscută a fi mai frecventă la anumite grupe de pacienți tratați cu somatropină, de exemplu, sindromul Turner și sindromul Noonan. În plus, creșterea rapidă la orice copil poate provoca progresia scoliozei. Nu există dovezi că somatropina a mărit incidența sau severitatea scoliozei. Semnele de scolioză trebuie monitorizate în timpul tratamentului.

Glicemia și insulina

În sindromul Turner și la copiii cu talie mică la naștere se recomandă măsurarea insulinei și glicemiei în condiții de repaus alimentar, înainte de începerea tratamentului și ulterior anual. La pacienții cu risc crescut de diabet zaharat (de exemplu diabet zaharat în antecedentele heredocolaterale, obezitate, rezistență severă la insulină, acanthosis nigricans) trebuie efectuat testul de toleranță la glucoză administrată oral (TTGO). Dacă se declanșează diabetul zaharat, nu trebuie administrată somatropina.

Deoarece somatropina influențează metabolismul glucidic, pacienții trebuie supravegheați pentru a evidenția intoleranța la glucoză.

IGF-1

În sindromul Turner și la copiii cu talie mică la naștere se recomandă determinarea valorii serice IGF-1 înainte de începerea tratamentului și de două ori pe an, ulterior. Dacă la determinări repetate valorile IGF-1 depășesc de +2 DS (deviații standard), comparativ cu valorile de referință pentru vârstă și statusul pubertar, doza trebuie redusă pentru a atinge valoarea normală al IGF-1.

Unele dintre succesele obținute cu tratamentul cu hormon uman de creștere la copii cu talie mică la naștere pot fi reduse dacă tratamentul este întrerupt înainte de atingerea înălțimii finale.

Adulți

Deficitul de hormon de creștere la adulți

Deficitul de hormon de creștere la adulți este o afecțiune cronică și trebuie tratată corespunzător, totuși există o experiență limitată la pacienții cu vârsta de peste 60 ani sau la cei cu peste cinci ani de tratament cu hormon de creștere.

Adulți și Copii

Pancreatită

Deși rară, pancreatita trebuie luată în considerare la pacienții tratați cu somatropină care prezintă dureri abdominale, în special la copii.

General

Neoplazii

La copiii sau adulții tratați cu somatropină nu au existat dovezi privind creșterea riscului de afecțiuni maligne primare.

La pacienții în stadiul de remisie completă a tumorilor sau a afecțiunilor maligne, tratamentul cu somatropină nu a fost asociat cu o creștere a ratei de recăderi.

În general, o ușoară creștere a incidenței afecțiunilor maligne secundare a fost observată la pacienții care au supraviețuit cancerelor în perioada copilăriei și cărora li s-a administrat hormon de creștere, mai frecvente fiind tumorile intracraniene. Se consideră că factorul de risc dominant pentru afecțiunile maligne secundare este expunerea anterioară la iradiere.

Pacienții cu remisie completă a afecțiunii maligne trebuie urmăriți atent pentru recădere după introducerea somatropinei în terapie.

Leucemia

Leucemia a fost raportată la un număr redus de pacienți cu deficit de hormon de creștere, dintre care unii au fost tratați cu somatropină. Cu toate acestea, nu există dovezi că incidența leucemiei este mai mare la pacienții tratați cu somatropină în absența factorilor predispozanți.

Hipertensiunea intracraniană benignă

În caz de cefalee severă sau persistentă, tulburări de vedere, greață și/sau vărsături, se recomandă efectuarea examenului de fund de ochi pentru evidențierea unui edem papilar. Dacă edemul papilar este confirmat, trebuie luat în considerare diagnosticul de hipertensiune intracraniană benignă și, dacă este cazul, trebuie întrerupt tratamentul cu somatropină.

În prezent, nu există suficiente date pentru a stabili conduita clinică la pacienții la care hipertensiunea intracraniană a apărut în timpul tratamentului, a fost tratată și a dispărut. Dacă se reîncepe tratamentul cu somatropină, este necesară o supraveghere atentă a simptomelor de hipertensiune intracraniană.

Pacienții cu deficit de hormon somatotrop secundar unei leziuni intracraniene, trebuie examinați frecvent pentru depistarea evoluției sau recurenței procesului etiologic respectiv.

Funcția tiroidiană

Somatropina crește conversia extratiroidiană a T3 și T4 și, ca atare, poate revela un hipotiroidism incipient. Din această cauză, monitorizarea funcției tiroidiene trebuie efectuată la toți pacienții. La pacienții cu hipopituitarism, terapia de substituție standard trebuie monitorizată cu atenție atunci când se administrează tratament cu somatropină.

La pacienții cu o afecțiune hipofizară evolutivă, se poate dezvolta hipotiroidie.

Pacienții cu sindrom Turner au un risc crescut de a dezvolta hipotiroidie primară asociată cu prezența anticorpilor anti-tiroidieni. Deoarece hipotiroidia poate interfera cu răspunsul la tratamentul cu somatropină, pacienții trebuie supuși periodic testării funcției tiroidiene și, dacă este cazul, trebuie să li se administreze terapie de substituție cu hormon tiroidian.

Sensibilitatea la insulină

Deoarece somatropina poate reduce sensibilitatea la insulină, pacienții trebuie supravegheați pentru a evidenția o posibilă intoleranță la glucoză (vezi pct. 4.5). La pacienții cu diabet zaharat, după începerea tratamentului cu somatropină, ar putea să fie necesară ajustarea dozei de insulină. Pacienții cu diabet zaharat sau intoleranță la glucoză trebuie monitorizați cu atenție în timpul terapiei cu somatropină.

Anticorpi

Similar tuturor medicamentelor care conțin somatropină, un procent redus de pacienți poate dezvolta anticorpi la somatropină. Capacitatea de legare a acestor anticorpi este redusă și nu exercită un efect asupra ratei de creștere. Trebuie efectuată testarea pentru anticorpi la somatropină la toți pacienții care înregistrează un eșec terapeutic.

Insuficiență suprarenală acută

Introducerea tratamentului cu somatropină poate duce la inhibarea secreției de 11β HSD-1 și la reducerea concentrațiilor serice de cortizol. La pacienții tratați cu somatropină, hipoadrenalismul central (secundar) nediagnosticat anterior poate fi demascată și poate fi necesară substituție cu glucocorticoizi. În plus, pacienții cărora li se administrează terapie de substituție cu glucocorticoizi pentru hipoadrenalism diagnosticat anterior pot necesita o creștere a dozei de întreținere sau a dozei în condiții de stres, după inițierea tratamentului cu somatropină (vezi pct. 4.5).

Administrare cu estrogen pe cale orală

Dacă o femeie care utilizează somatropină începe tratamentul cu estrogen pe cale orală, poate fi necesară creșterea dozei de somatropină, pentru a menține concentrațiile serice ale IGF-1 în intervalul normal adecvat vârstei. În schimb, dacă o femeie care utilizează somatropină întrerupe tratamentul cu estrogen pe cale orală, este posibil să fie necesar ca doza de somatropină să fie redusă, pentru a evita excesul de hormon de creștere și/sau reacții adverse (vezi pct. 4.5).

Epifizioliza femurală superioară

La pacienții cu afecțiuni endocrine, inclusiv cu deficit de hormon de creștere, epifizioliza șoldului poate apărea mai frecvent decât la populația generală. Un pacient în tratament cu somatropină care prezintă mers șchiopătat, sau se plânge de dureri de șold sau de genunchi, trebuie examinat de către un medic.

Experiența din studii clinice

Două studii clinice controlate placebo efectuate la pacienți din unități de terapie intensivă tratați cu doze mari de somatropină (5,3-8 mg/zi), au arătat o creștere a mortalității la pacienții cu boli acute critice, ca urmare a complicațiilor după intervenții chirurgicale pe cord deschis sau abdominale, politraumatisme prin accidentare sau insuficiență respiratorie acută.

Siguranța continuării tratamentului cu somatropină la pacienții cărora li se administrează terapie de substituție conform indicațiilor aprobate și care dezvoltă concomitent aceste boli, nu a fost stabilită. De aceea, potențialul beneficiu al continuării tratamentului cu somatropină la pacienții cu boli acute critice trebuie atent evaluat în raport cu riscul potențial.

Un studiu clinic randomizat, deschis (intervalul de doze: 0,045-0,090 mg somatropină/kg și zi) efectuat la pacienți cu sindrom Turner a indicat posibilitatea riscului de otită externă și medie, dependent de doză. Creșterea numărului cazurilor de infecții otice nu a determinat o creștere a intervențiilor chirurgicale la nivel otic, în comparație cu grupul de pacienți din studiu tratați cu doze mai scăzute de hormon uman de creștere.

Excipienți

Norditropin NordiFlex conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) la 1,5 ml, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul concomitent cu glucocorticoizi inhibă efectul de promovare a creșterii ale somatropinei. Pacienților cu deficit de ACTH trebuie să li se administreze terapie de substituție cu glucocorticoizi ajustată cu atenție pentru a evita orice efect inhibitor asupra creșterii.

Hormonul de creștere reduce conversia cortizonului în cortizol și poate demasca hipoadrenalismul central nedignosticat anterior sau poate face inefficientă doza redusă de înlocuire a glucocorticoizilor (vezi pct. 4.4).

La femeile care urmează un tratament oral de substituție estrogenică poate fi necesară o doză mai mare de hormon de creștere pentru a atinge ținta tratamentului (vezi pct. 4.4).

Date dintr-un studiu clinic de interacțiune, efectuat la adulți cu deficit de hormon de creștere, sugerează că administrarea de somatropină poate crește clearance-ul compușilor metabolizați de izoenzimele citocromului P450. Clearance-ul compușilor metabolizați de citocromul P450 3A4 (de exemplu: steroizii sexuali, corticosteroizii, medicamentele anticonvulsivante și ciclosporina) poate fi deosebit de crescut, rezultând o concentrație plasmatică redusă a acestor compuși. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestui fapt.

Efectul somatropinei asupra taliei finale poate fi, de asemenea, influențat de terapia suplimentară cu alți hormoni, cum ar fi gonadotropina, steroizi anabolizanți, estrogen și hormoni tiroidieni.

La pacienții tratați cu insulină, poate fi necesară ajustarea dozei de insulină după inițierea tratamentului cu somatropină (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studiile clinice de interacțiune au fost efectuate doar la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile efectuate pe animale nu au oferit date suficiente despre efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, parturii sau dezvoltării postnatale. Nu sunt disponibile date din sarcini expuse la tratament. De aceea, medicamentele conținând somatropină nu sunt recomandate în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu folosesc metode contraceptive.

Alăptarea

Nu au fost efectuate studii cu medicamente conținând somatropină la femei care alăptează. Nu se cunoaște dacă somatropina este excretată în laptele uman. De aceea se impune precauție în cazul administrării de medicamente conținând somatropină la femei care alăptează.

Fertilitatea

Studii clinice privind fertilitatea nu au fost efectuate cu Norditropin.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Norditropin NordiFlex nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Pacienții cu deficit de hormon de creștere prezintă în mod caracteristic un deficit de volum extracelular. Acest deficit va fi corectat la inițierea tratamentului cu somatropină.

În timpul tratamentului se poate produce retenție hidrosalină, cu edeme periferice, în special la adulți.

Sindromul de canal carpian nu este o reacție adversă frecventă, dar poate fi depistat și la adulți.

Aceste manifestări sunt, de regulă, tranzitorii și fiind dependente de doză, pot necesita reducerea tranzitorie a dozei.

La adulți pot să apară, de asemenea, artralgiile cu intensitate redusă, mialgiile și paresteziile, dar de obicei sunt autolimitante.

La copii, reacțiile adverse sunt mai puțin frecvente sau rare.

Date din experiența studiilor clinice:

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥ 1/10000 și <1/1000)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>			La adulți :diabet zaharat tip 2	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		La adulți: cefalee și parestezie	La adulți: sindrom de canal carpian. La copii: cefalee	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			La adulți: prurit	La copii: erupții cutanate tranzitorii
<i>Afecțiuni musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		La adulți: artralgiile, anchiloză articulară și mialgiile	La adulți: rigiditate musculară	La copii: artralgiile și mialgiile
<i>Tulburări ale sistemului reproducător și sânelui</i>			La adulți și copii: Ginecomastie	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	La adulți: edeme periferice (a se vedea textul de mai sus)		La adulți și copii: dureri la locul de injectare. La copii: reacții alergice la locul de injectare	La copii: edeme periferice

În timpul tratamentului cu somatropină, la copiii cu sindrom Turner, a fost raportată o accelerare a creșterii mâinilor și picioarelor.

Un studiu clinic randomizat, deschis a arătat o tendință de creștere a incidenței de otită medie în cazul pacienților cu sindrom Turner tratați cu doze mari de Norditropin. Totuși, creșterea numărului de cazurile de infecții otice nu a determinat o creștere a intervențiilor chirurgicale la nivel otic, în comparație cu grupul de pacienți din studiu aflați sub tratament cu doze mai scăzute de hormon uman de creștere.

Date din experiența de după punerea pe piață:

Suplimentar față de reacțiile adverse menționate mai sus, următoarele au fost raportate spontan și în urma unei analize generale sunt considerate a fi posibil legate de tratamentul cu Norditropin. Frecvența acestor evenimente adverse nu poate fi estimată din datele disponibile.

- Neoplasm benign sau malign (inclusiv chisturi și polipi): La un număr redus de pacienți cu deficit al hormonului de creștere s-a raportat leucemie (vezi pct.4.4)
- Tulburări ale sistemului imunitar: Hipersensibilitate (vezi pct. 4.3). Formare de anticorpi anti-somatropină. Titurile și capacitățile de legare ale anticorpilor sunt foarte scăzute și nu au interferat cu răspunsul statural la administrarea de Norditropin
- Tulburări endocrine: Hipotiroidism. Scădere a valorilor serice de tiroxină (vezi pct. 4.4)
- Tulburări de metabolism și de nutriție: Hiperglicemie (vezi pct. 4.4)
- Tulburări ale sistemului nervos: Hipertensiune intracraniană benignă (vezi pct. 4.4)

- Afecțiuni musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: boala Calvé-Perthes. Boala Calvé-Perthes poate apărea mai frecvent la pacienții cu statura mică.
- Investigații: creștere a concentrațiilor de fosfatază alcalină în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul acut poate duce inițial la scăderea glicemiei, urmată de creșterea acesteia. Scăderea glicemiei a fost evidențiată biochimic, dar nu au fost observate semne clinice de hipoglicemie. Supradozajul cronic poate duce la semne și simptome asemănătoare efectelor cunoscute ale excesului de hormon de creștere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: somatropină și agoniști de somatropină, codul ATC: H01AC01.

Mecanism de acțiune

Norditropin NordiFlex conține somatropină, hormon uman de creștere produs prin tehnologie ADN-recombinant. Este o polipeptidă anabolică formată din 191 de aminoacizi stabilizați prin două punți disulfurice, cu o greutate moleculară de aproximativ 22000 Daltoni.

Efectele sistemice ale somatropinei sunt stimularea creșterii osoase și somatice și influențarea marcată a proceselor metabolice.

Efecte farmacodinamice

Atunci când deficitul de hormon de creștere este tratat, are loc o armonizare a proceselor metabolice, rezultând creșterea masei musculare și scăderea depozitelor adipoase.

Somatropina își exercită majoritatea acțiunilor prin intermediul factorului de creștere 1 insulin-like (IGF-1), care este produs în țesuturile întregului corp, dar predominant în ficat. Mai mult de 90% din IGF-1 este legat de proteine (IGFBP), din care fracțiunea IGFBP-3 este cea mai importantă.

În condiții de stress, se observă cu precădere efectele lipolitice și de cruțare a maselor musculare ale hormonului.

Somatropina crește, de asemenea, turnover-ul osos, fapt indicat de creșterea concentrațiilor plasmatice ale markerilor biochimici osoși. La adulți, masa osoasă scade ușor în timpul primelor luni de tratament, din cauza unei resorbții osoase mai pronunțate; masa osoasă va crește în cazul unui tratament prelungit.

Eficacitate și siguranță clinică

În studiile clinice efectuate la copii cu talie mică la naștere au fost utilizate doze de 0,033 și 0,067 mg somatropină/kg și pe zi, până la atingerea înălțimii finale. La 56 pacienți care au continuat tratamentul și au atins (sau aproape au atins) înălțimea finală, principala modificare, pornind de la înălțimea la

începutul tratamentului a fost de +1,90 SDS (0,033 mg somatropină/kg și zi) și de +2,19 SDS (0,067 mg somatropină/kg și zi).

Date din literatura de specialitate referitoare la copiii cu talie mică la naștere netratați, fără o recuperare spontană precoce, sugerează o creștere târzie de 0,5 SDS. Datele de siguranță pe termen lung sunt încă limitate.

Efectul de promovare a creșterii a fost observat după 104 săptămâni (obiectiv primar) și 208 săptămâni de tratament cu doza zilnică de 0,033 mg/kg și zi și 0,066 mg/kg și zi de Norditropin la 51 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 și <11 ani, cu statură mică datorată sindromului Noonan.

S-a observat o creștere statistic semnificativă de la valoarea inițială a înălțimii medii SDS la 104 săptămâni (obiectiv primar) cu 0,033 mg somatropină/kg și zi (0,84 SDS) și 0,066 mg somatropină/kg și zi (1,47 SDS). O diferență medie de 0,63 SDS [95% Î: 0,38; 0,88] a fost observată între grupuri la 104 săptămâni; diferența a fost mai mare după 208 săptămâni, cu o diferență medie de 0,99 SDS [95% Î: 0,62; 1,36] (figura 1).

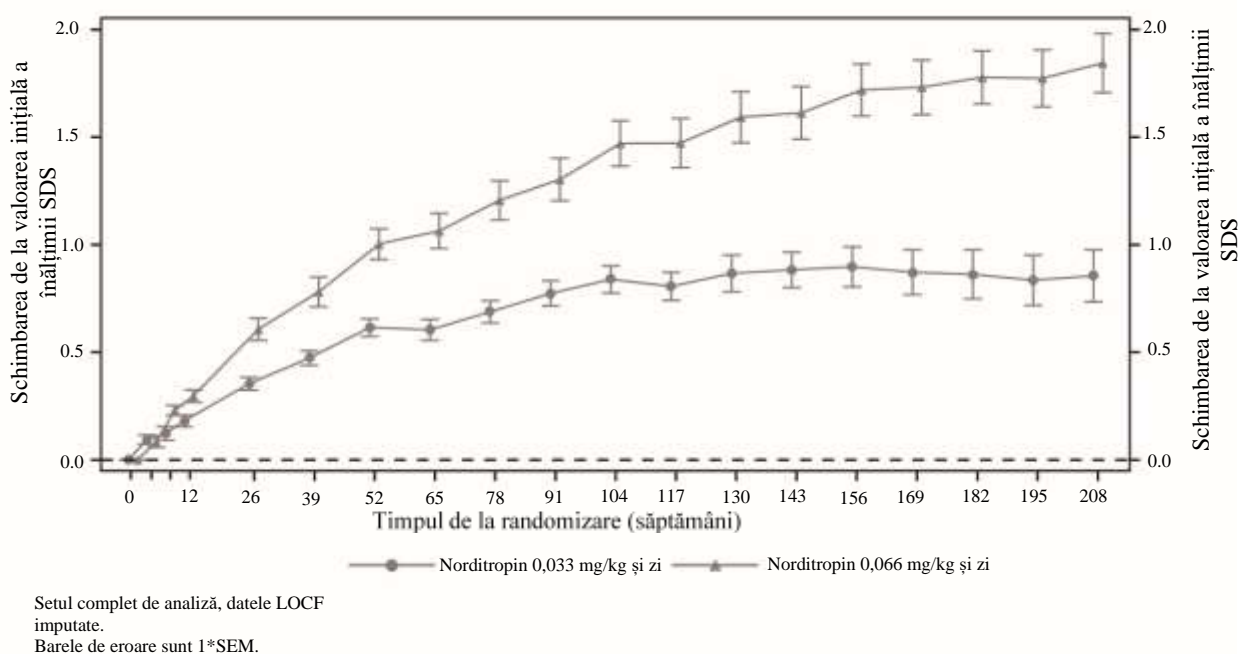
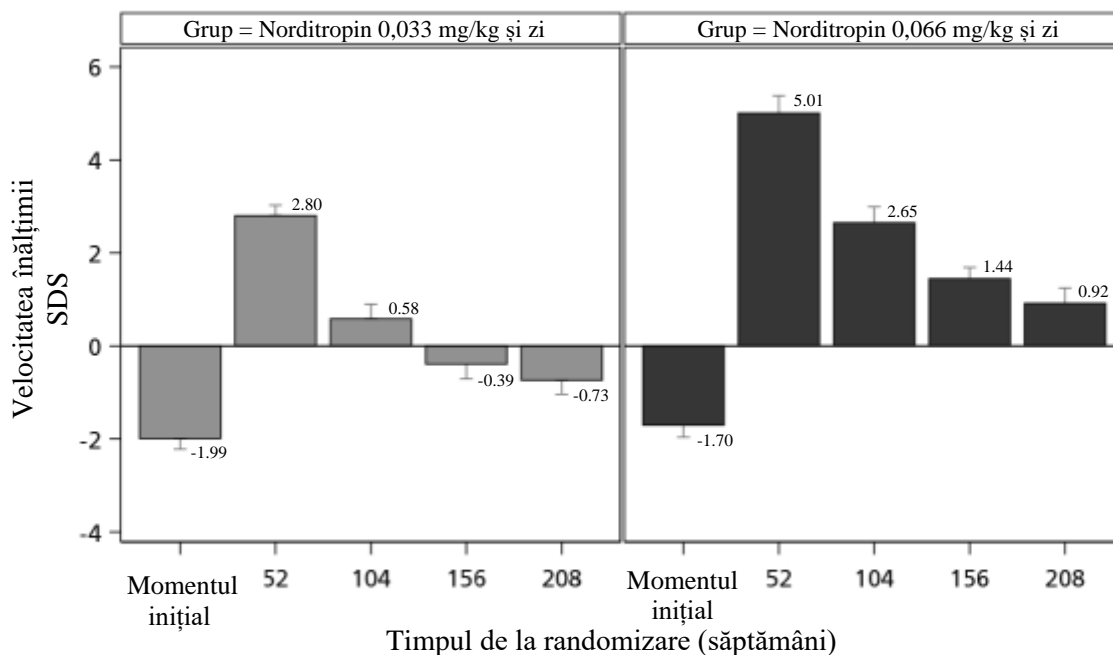


Figura 1 Modificarea înălțimii SDS (națională) de la valoarea inițială la săptămâna 208

Velocitatea medie a înălțimii și velocitatea înălțimii SDS au crescut semnificativ de la valoarea inițială în primul an de tratament, cu o creștere mai mare în cazul administrării dozei de 0,066 mg somatropină/kg și zi decât în cazul administrării dozei de 0,033 mg somatropină/kg și zi. Velocitatea medie a înălțimii SDS a fost menținută peste 0 în ambele grupuri după doi ani de tratament și, de asemenea, după patru ani de tratament în grupul de 0,066 mg somatropină/kg și zi. Velocitatea înălțimii SDS a fost mai mare în cazul administrării dozei de 0,066 mg somatropină/kg și zi decât în cazul administrării dozei de 0,033 mg somatropină/kg și zi pe toată perioada studiului (figura 2).



Setul complet de analiză, datele LOCF imputate.

Momentul inițial: Velocitatea înălțimii de la 1 an înainte de screening până la săptămâna 0.

Barele de eroare sunt 1*SEM.

Figura 2 Velocitatea înălțimii SDS (națională) de la momentul inițial până la săptămâna 208

Datele finale ale înălțimii au fost colectate de la 24 de pacienți pediatrici (18 incluși într-un studiu prospectiv de doi ani, deschis, randomizat, cu grup paralel și șase care au urmat protocolul fără randomizare). După studiul prospectiv inițial de doi ani, tratamentul cu Norditropin a continuat până la înălțimea finală. La sfârșitul tratamentului, majoritatea subiecților (16/24) au atins o înălțime finală în limita referinței naționale normale (>2 SDS).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După perfuzia intravenoasă de Norditropin SimpleXx (33 ng somatropină/kg/min timp de 3 ore), la 9 pacienți cu deficit de hormon de creștere au fost obținute următoarele rezultate: timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de $21,1 \pm 1,7$ min, clearance-ul metabolic a fost de $2,33 \pm 0,58$ ml/kg/min și volumul aparent de distribuție a fost de $67,6 \pm 14,6$ ml/kg.

După administrarea subcutanată a Norditropin SimpleXx $2,5$ mg/m² (Norditropin SimpleXx este cartușul din Norditropin NordiFlex care conține soluția injectabilă) la 31 de subiecți sănătoși (având secreția endogenă de somatropină inhibată prin perfuzia continuă de somatostatina), au fost obținute următoarele rezultate:

Concentrație maximă a hormonului uman de creștere de 42–46 ng/ml, după aproximativ 4 ore. Prin urmare, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al hormonului uman de creștere este de aproximativ 2,6 ore.

În plus, a fost demonstrat că diferitele concentrații ale Norditropin SimpleXx sunt bioechivalente între ele și de asemenea, cu Norditropin, după administrarea subcutanată la subiecți sănătoși, pentru reconstituire.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele farmacologice generale asupra SNC, sistemului cardiovascular și aparatului respirator după administrarea Norditropin SimpleXx, cu și fără degradare forțată, au fost studiate la șoarece și șobolan; a fost evaluată și funcția renală.

Produsul de degradare nu a prezentat efecte diferite comparativ cu Norditropin și Norditropin SimpleXx. Toate cele trei preparate au determinat o scădere așteptată, dependentă de doză, a volumului urinar și a retenției ionilor de sodiu și de clorură.

La șobolan, s-a demonstrat bioechivalența dintre Norditropin SimpleXx și Norditropin. Produsul de degradare al Norditropin SimpleXx s-a dovedit, de asemenea, bioechivalent cu Norditropin SimpleXx.

Studiile de toxicitate efectuate în cazul administrării de doze unice sau repetate și studiile de toleranță locală la Norditropin SimpleXx sau la produsul de degradare, nu au evidențiat nici un efect toxic sau leziune a țesutului muscular.

Toxicitatea excipientului poloxamer 188 a fost testată la șoareci, șobolani, iepuri și câini; nu s-a observat nici un efect toxic.

Poloxamer 188 a fost rapid absorbit de la locul de injectare, fără o retenție semnificativă a dozei la acest nivel. Poloxamer 188 este eliminat în principal prin urină.

Norditropin SimpleXx este cartușul din Norditropin NordiFlex care conține soluția injectabilă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Histidină
Poloxamer 188
Fenol
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După prima deschidere a ambalajului: a se păstra timp de maxim 4 săptămâni la frigider (+2°C – +8°C). În mod alternativ, medicamentul poate fi păstrat timp de maxim 3 săptămâni la temperaturi sub +25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C), în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină. A nu se congela. A nu se păstra în apropierea unui element de răcire. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere vezi pct. 6.3. A nu se congela.

În timpul utilizării, după fiecare injecție, capacul stiloului injector (pen) cu Norditropin NordiFlex trebuie întotdeauna repus la loc. A se folosi întotdeauna un ac nou pentru fiecare injecție. Acul nu trebuie înșurubat în stiloul injector preumplut atunci când acesta nu este utilizat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml este disponibil într-un stilou injector (pen) multidoză ce poate fi eliminat după utilizare, format dintr-un cartuș (din sticlă incoloră de tip I) sigilat permanent într-un stilou injector din plastic. Cartușul este închis la partea inferioară cu un dop din cauciuc (sigiliu din cauciuc de tip I) în formă de piston, iar la partea superioară cu dop din cauciuc (sigiliu din cauciuc de

tip I) laminat, în formă de disc, sigilat cu un capac din aluminiu. Butonul de apăsare al stiloului injector este de culoare albastră.

Mărimi de ambalaj: 1 stilou injector (pen) preumplut și ambalaje multiple cu 5 x 1 și 10 x 1 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Stiloul injector preumplut (pen) este ambalat în cutie de carton.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Norditropin NordiFlex este un stilou injector (pen) preumplut conceput pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință NovoFine sau NovoTwist, cu o lungime de cel mult 8 mm.

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml livrează maxim 3,0 mg somatropină per doză, în trepte de 0,050 mg somatropină.

Pentru a asigura o administrare adecvată a dozei și pentru a evita injectarea aerului, se verifică debitul soluției ce conține hormon de creștere înainte de prima injecție. A nu se utiliza Norditropin NordiFlex dacă nu apare la vârful acului o picătură de hormon de creștere. Se selectează o doză prin rotirea selectorului de doze, până când doza dorită apare la fereastra carcasei. Dacă este selectată doza greșită, doza poate fi corectată prin rotirea selectorului de doze în sens opus. Se apasă butonul pentru a injecta doza.

Norditropin NordiFlex nu trebuie agitat puternic în niciun moment.

A nu se utiliza Norditropin NordiFlex dacă soluția injectabilă de hormon de creștere este opalescentă sau prezintă modificări de culoare. Acest lucru trebuie verificat prin rotirea stiloului injector în sus și în jos o dată sau de două ori.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12112/2019/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 08-Decembrie-2003

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14-Ianuarie-2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2022