

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml, soluție injectabilă în cartuș

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Somatropină (ADN recombinant, produs prin inginerie genetică, 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

Soluție limpede și incoloră.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Copii

Deficitul creșterii, produs de insuficiența hormonului somatotrop (GHD)

Deficitul creșterii la fetițe, datorat disgeneziei gonadale (sindrom Turner)

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

Tulburare de creștere (talie curentă < -2,5 SDS la o înălțime a părinților < -1 SDS), la copii cu talie mică la naștere, cu greutatea și/sau talia 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 peste trei deficite de hormoni pituitari, cu GHD sever datorat unei cauze genetice specifice, datorat unor anomalități structurale hipotalamo-hipofizare, datorat unor tumori ale sistemului nervos central sau ca urmare a unor doze înalte de iradiere craniană sau cu GHD secundar unei afecțiuni sau leziuni hipotalamo-hipofizare, dacă

măsurătorile plasmatiche ale factorului 1 de creștere asemănător insulinei (IGF-1) sunt  $< -2$  SDS după cel puțin patru săptămâni de la întreruperea tratamentului cu hormon de creștere. Pentru toți ceilalți pacienți, o determinare IGF-1 și o 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 traumatice ale creierului. GHD ar trebui asociat cu o altă insuficiență hormonală a axului hipotalamo-hipofizar, decât cea de prolactină. GHD ar trebui să fie 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, însă aceste teste au valoare diagnostică mai mică decât cea a testului hipoglicemiei provocate de 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, stabilindu-se în funcție de răspunsul clinic și biochimic la tratament al pacientului.

### Doze recomandate

#### Copii și adolescenți

#### Deficitul de creștere, produs de insuficiența hormonului somatotrop (nanism hipofizar)

0,025-0,035 mg somatropină/kg și zi sau 0,7-1,0 mg somatropină/m<sup>2</sup> 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 dozajului, vezi Terapia de substituție la adulți).

#### Sindrom Turner

0,045-0,067 mg somatropină/kg și zi sau 1,3-2,0 mg somatropină/m<sup>2</sup> și zi

#### Insuficiența renală cronică

0,050 mg somatropină/kg și zi sau 1,4 mg somatropină/m<sup>2</sup> și zi (vezi pct. 4.4)

#### Talie mică la naștere

0,035 mg somatropină/kg și zi sau 1,0 mg/m<sup>2</sup> și zi

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

Tratamentul trebuie întrerupt după primul an de administrare, dacă deviația standard (DS) a vitezei de creștere este mai mică de +1.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă viteza de creștere este mai mică de 2 cm/an și dacă vârsta osoasă corespunzătoare închiderii cartilajelor de creștere epifizare este mai mare de 14 ani (la fete) sau de 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 ar putea 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 atingă doze suboptimale, în timp ce bărbații să atingă doze 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 injecție subcutanată. Pentru prevenirea lipoatrofiei, locul injecției trebuie schimbat la fiecare administrare.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau 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 inactice 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 SimpleXx trebuie întrerupt în momentul efectuării unui transplant renal.

### **4.4 Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, trebuie înregistrate în mod clar numele și lotul produsului administrat.

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, din 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 fost raportate cazuri 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 pentru 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 dozaj 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 produse medicamentoase și dacă este necesar, dializă, trebuie menținut în timpul administrării somatropinei.

Pacienții cu afecțiuni renale cronice prezintă, de regulă, scăderea funcției renale.

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 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 orală (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 în vârstă 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 care sunt tratați cu somatropină nu sunt dovezi pentru creșterea riscului de afecțiuni maligne primare.

La pacienții în 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 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 se vor urmări atent pentru recădere după introducerea somatropinei în terapie.

#### Leucemia

Leucemia a fost raportată la un număr redus de pacienți cu deficitul 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 vizuale, greață și/sau vărsături, se recomandă efectuarea examenului fundului 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 anticorpi 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 primească 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 produselor conținând somatropină, un procentaj 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 concentrațiilor de 11 $\beta$ HSD-1 și la reducerea concentrațiilor serice de cortizol. La pacienții tratați cu somatropină, hipoadrenalismul central (secundar) nedagnosticat anterior poate fi nemascat și poate fi necesară substituție cu glucocorticoizi. În plus, pacienții care primesc terapie de substituție cu glucocorticoizi pentru hipoadrenalism diagnosticat anterior pot necesita o creștere a dozei de întreținere sau de stres, după inițierea tratamentului cu somatropină (vezi pct. 4.5).

#### Administrare cu estrogen pe cale orală

Dacă o femeie care ia 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 ia 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 pe pacienți din unități de terapie intensivă, 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, care au fost tratați cu doze mari de somatropină (5,3-8 mg/zi).

Siguranța continuării tratamentului cu somatropină la pacienții care primesc 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 dozaj: 0,045-0,090 mg somatropină/kg și zi) la pacienți cu sindrom Turner a indicat posibilitatea riscului de otită externă și medie, dependent de doză. Creșterea numărului de cazurilor 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.

#### Excipienți

Norditropin SimpleXx 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 efectele de promovare a creșterii ale somatotropinei. Pacienții cu deficiență de ACTH ar trebui să primească terapie de substituție cu glucocorticoizi ajustată cu atenție pentru a evita orice efect inhibitor asupra creșterii. Hormonul de creștere micșorează conversia cortizonului în cortizol și poate demasca hipoadrenalismul central anterior nedescoperit 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 somatotropină 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) pot fi deosebit de crescute, rezultând o concentrație plasmatică redusă a acestor compuși. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestui fapt.

Efectul somatotropinei asupra taliei finale poate fi de asemenea influențat de terapie 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 somatotropină (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Studiile clinice de interacțiune au fost efectuate doar cu 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 tratamentului. De aceea, medicamentele conținând somatotropină nu sunt recomandate în timpul sarcinii și la femeii cu potențial reproductiv care nu folosesc metode contraceptive.

#### Alăptarea

Nu au fost efectuate studii cu medicamente conținând somatotropină la femeii care alăptează. Nu se cunoaște dacă somatotropina este excretată în laptele uman. De aceea se impune precauție în cazul administrării de medicamente conținând somatotropină la femeii 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 SimpleXx 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 sunt caracterizați printr-un deficit de volum extracelular. Acest deficit va fi corectat la inițierea tratamentului cu somatotropină.

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 pasagere și fiind dependente de doză, pot necesita reducerea tranzitorie a dozei.

La adulți pot să apară, de asemenea, artralгии de intensitate slabă, mialgii și parestezii, 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: artralгии, anchiloză articulară și mialgii	La adulți: rigiditate musculară	La copii: artralгии și mialgii
<i>Tulburări ale sistemului reproducător și sânului</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 crescute de Norditropin. Totuși, creșterea numărului de cazurilor 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): Un număr redus de pacienți cu deficiență a hormonilor de creștere au raportat leucemie (vezi pct.4.4)
- Tulburări ale sistemului imunitar: Hipersensibilitate (vezi pct. 4.3). Formarea de anticorpi anti-somatropină. Titrurile și capacitățile de legare ale anticorpilor sunt foarte scăzute și nu au interferat cu răspunsul statural la administrarea Norditropin
- Tulburări endocrine: Hipotiroidism. Scăderea nivelurilor serice de tiroxină (vezi pct. 4.4)
- Tulburări de metabolism și de nutriție: Hiperglicemia (vezi pct. 4.4)
- Tulburări ale sistemului nervos: Hipertensiunea 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 nivelului 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Supradozajul acut poate conduce 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 SimpleXx 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 produsă 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 nivelurilor plasmatiche ale markerilor biochimici osoși. La adulți, masa osoasă scade ușor în timpul primelor luni de tratament, datorită unei resorbții osoase mai pronunțate; masa osoasă va crește în cazul unui tratament prelungit.

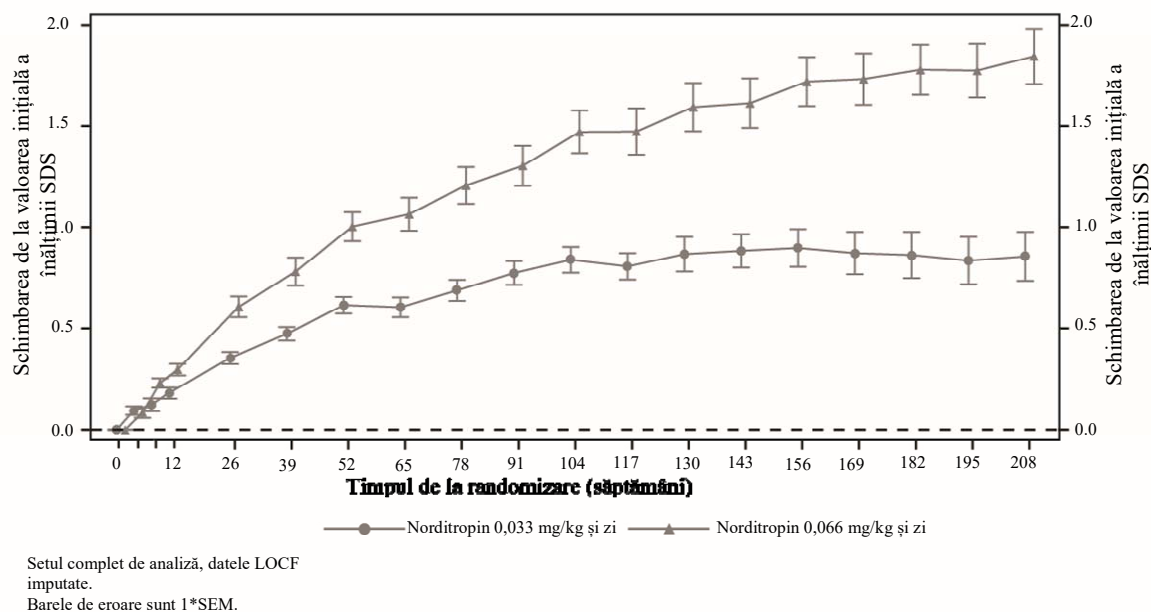
### Eficacitate și siguranță clinică

În studii clinice 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 pe zi) și de +2,19 SDS (0,067 mg somatropină/kg și pe zi).

Date din literatura de specialitate referitoare la copii 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.

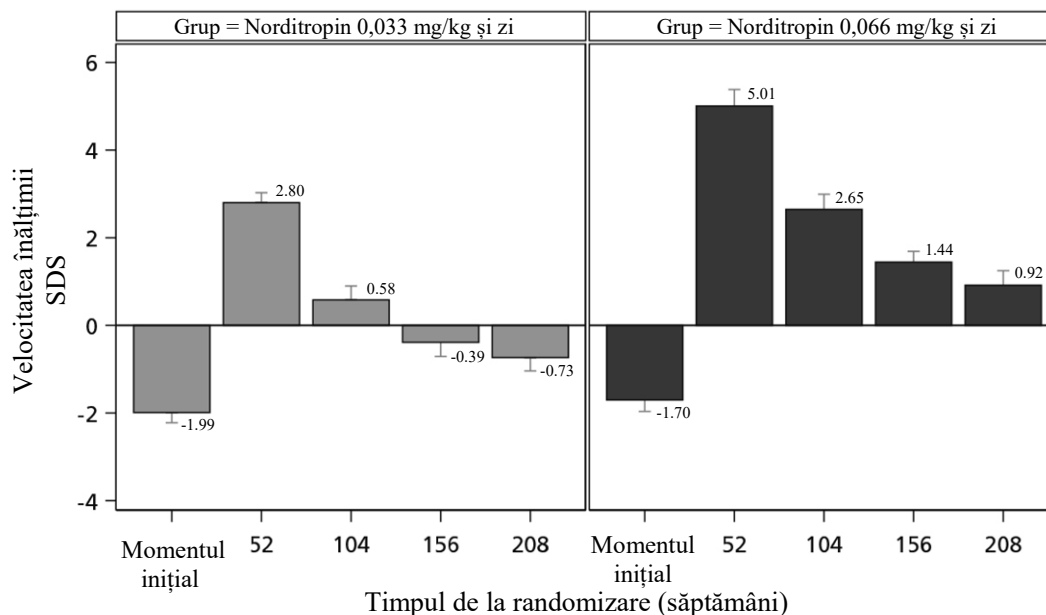
Efectul de promovare a creșterii a fost observat după 104 săptămâni (obiectiv primar) și 208 săptămâni de tratament cu doza zilnică de 0,033 mg/kg și zi și 0,066 mg/kg și zi de Norditropin la 51 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 și <11 ani, cu statură mică datorată sindromului Noonan.

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% ÎI: 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% ÎI: 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 ( $2,5 \text{ mg/m}^2$ ) la 31 de subiecți sănătoși (având secreția endogenă de somatropină inhibată prin infuzia continuă de somatostatin), au fost obținute următoarele rezultate:

O concentrație maximă a hormonului uman de creștere de 42–46 ng/ml, după aproximativ 4 ore.

Prin urmare, timpul de înjumătățire 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, pentru reconstituire 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 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 în doze unice sau repetate și studiile de toleranță locală ale Norditropin SimpleXx sau ale produsului de degradare, nu au evidențiat nici un efect toxic sau de lezare a țesutului muscular.

Toxicitatea excipientului poloxamer 188 a fost testată la șoarece, șobolan, iepure și câine; 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.

## **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.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

10 mg în 1,5 ml soluție în cartuș (din sticlă de tip I) 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. Capacul din aluminiu este protejat cu un capac colorat (albastru). Mărimi de ambalaj: 1 și 3 cartușe și un ambalaj multiplu cu 5 x 1 cartușe.

Cartușele sunt ambalate în blistere, introduse în cutii.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml (albastru) trebuie utilizat numai cu dispozitivul cu cod de culoare NordiPen 10 (albastru)). Dacă nu țineți cont de codul de culoare al Nordipen, consecința ar putea fi o dozare incorectă. Instrucțiunile pentru utilizarea Norditropin SimpleXx în NordiPen sunt furnizate împreună cu ambalajele respective. Pacienții sunt sfătuiți să citească cu atenție instrucțiunile.

Pacienții se vor spăla pe mâini cu apă și săpun și/sau dezinfectant înainte de a utiliza Norditropin. Nu agitați puternic cartușul Norditropin.

Nu utilizați Norditropin SimpleXx dacă soluția apoasă este opalescentă sau decolorată.

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**

Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml: 1488/2009/01-02-03

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației-Martie 2009

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2021