

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,  
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 6,7 mg somatropiny (*Somatropinum*).

somatropina (wytwarzana metodą rekombinacji DNA *E. coli*)

1 mg somatropiny odpowiada 3 j.m. (jednostkom międzynarodowym) somatropiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

Przejrzysty, bezbarwny roztwór

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Dzieci

Niedobór wzrostu spowodowany niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu.

Niedobór wzrostu u dziewcząt spowodowany dysgenezją gonad (zespół Turnera).

Niedobór wzrostu u dzieci przed okresem dojrzewania spowodowany przewlekłą niewydolnością nerek.

Zaburzenie wzrostu u niskich dzieci powyżej 4 lat (wzrost aktualny  $< -2,5$  SDS i wzrost należny obliczony ze wzrostu rodziców  $< -1,0$  SDS) z niedoborem długości ciała po urodzeniu (ang. small for gestational age, SGA), masą i (lub) długością ciała po urodzeniu poniżej  $-2$  SD, które nie wyrównały niedoboru wzrostu (HV SDS  $< 0$  w ciągu ostatniego roku).

Niedobór wzrostu spowodowany zespołem Noonan.

#### Dorośli

##### Niedobór hormonu wzrostu nabyty w dzieciństwie:

U pacjentów z niedoborem wzrostu nabytym w dzieciństwie zdolność wydzielania hormonu wzrostu należy poddać ponownej ocenie po zakończeniu wzrostu. Badanie nie jest wymagane w przypadku pacjentów z niedoborem więcej niż trzech hormonów przysadki, z dużym niedoborem hormonu wzrostu o podłożu genetycznym lub na skutek strukturalnych nieprawidłowości układu podwzgórzowo-przysadkowego, guza ośrodkowego układu nerwowego lub naświetlenia czaszki wysoką dawką promieniowania, lub u pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu spowodowanym chorobą lub urazem układu podwzgórzowo-przysadkowego, jeśli po upływie minimum 4 tygodni bez leczenia hormonem wzrostu wynik pomiaru stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) w osoczu wynosi  $< -2$  SDS.

U wszystkich pozostałych pacjentów należy wykonać pomiar stężenia IGF-1 i jeden test stymulacji wydzielania hormonu wzrostu.

#### Niedobór hormonu wzrostu nabyty w wieku dorosłym:

Znaczny niedobór hormonu wzrostu z rozpoznaniem zaburzeniem w obrębie osi podwzgórzowo-przysadkowej, na skutek naświetlenia czaszki i urazowego uszkodzenia mózgu powinien być związany z niedoborem także innego hormonu wydzielanego przez oś podwzgórzowo-przysadkową, innego niż prolaktyna. Niedobór hormonu wzrostu powinien zostać potwierdzony jednym testem prowokacyjnym po zastosowaniu odpowiedniego leczenia zastępczego, korygującego niedobór innego hormonu osi podwzgórzowo-przysadkowej.

U dorosłych testem prowokacyjnym z wyboru jest test tolerancji insuliny. W przypadku, gdy test tolerancji insuliny jest przeciwwskazany, należy zastosować inne testy prowokacyjne. Wskazane jest wykonanie połączonego testu z arginina i hormonem uwalniającym hormon wzrostu. Wykonanie testu z arginina lub z glukagonem może być również brane pod uwagę, chociaż testy te mają mniejszą wartość diagnostyczną niż test tolerancji insuliny.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt Norditropin powinien być przepisywany tylko przez lekarzy dysponujących specjalistyczną wiedzą na temat wskazań terapeutycznych.

### Dawkowanie

Dawkowanie jest indywidualne i powinno być dostosowane do indywidualnej klinicznej i biochemicznej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

#### Ogólnie zalecane dawkowanie:

##### *Dzieci i młodzież:*

##### Niedobór hormonu wzrostu

0,025-0,035 mg/kg mc. na dobę lub 0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę

W razie utrzymywania się niedoboru hormonu wzrostu po zakończeniu wzrostu, należy kontynuować leczenie hormonem wzrostu w celu uzyskania pełnego rozwoju somatycznego, w tym beztłuszczowej masy ciała i przyrostu gęstości mineralnej kości (wskazówki dotyczące dawkowania, patrz Terapia zastępcza u dorosłych).

##### Zespół Turnera

0,045-0,067 mg/kg mc. na dobę lub 1,3-2,0 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę

##### Przewlekła niewydolność nerek

0,050 mg/kg mc. na dobę lub 1,4 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę (patrz punkt 4.4)

##### Niedobór długości ciała po urodzeniu

0,035 mg/kg mc. na dobę lub 1,0 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę

Dawka 0,035 mg/kg mc. na dobę jest zalecana do chwili osiągnięcia pełnego wzrostu (patrz punkt 5.1).

Leczenie należy przerwać po pierwszym roku, jeżeli tempo wzrostu SDS jest mniejsze niż +1.

Leczenie należy przerwać, jeżeli tempo wzrostu jest mniejsze niż 2 cm rocznie i jeśli wymaga to potwierdzenia, wiek kostny jest >14 lat u dziewcząt lub >16 lat u chłopców, co odpowiada wiekowi, w którym następuje zarośnięcie nasad kości długich.

##### Zespół Noonan

Zalecane dawkowanie to 0,066 mg/kg mc. na dobę, jednak w niektórych przypadkach wystarczające może być dawkowanie 0,033 mg/kg mc. na dobę (patrz punkt 5.1).

Leczenie należy przerwać w momencie zarośnięcia nasad kości długich (patrz punkt 4.4).

##### *Dorośli:*

### Terapia zastępcza u dorosłych

Dawkowanie musi być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta.

U pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu nabytym w dzieciństwie zalecana dawka początkowa wynosi 0,2-0,5 mg/dobę. Dawkę początkową należy modyfikować na podstawie wyniku oznaczenia stężenia IGF-1.

U pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu nabytym w wieku dorosłym leczenie należy rozpocząć od małej dawki: 0,1-0,3 mg na dobę. Zalecane jest stopniowe zwiększanie dawki w odstępach miesięcznych, zależnie od odpowiedzi klinicznej i działań niepożądanych występujących u pacjenta. Poziom IGF-1 w osoczu może ułatwić ustalanie dawki. Ze względu na stwierdzoną zwiększającą się w czasie wrażliwość mężczyzn na poziom stężenia IGF-1, u kobiet może być konieczne zastosowanie dawek większych niż u mężczyzn. Może to stwarzać ryzyko zastosowania dawki mniejszej niż konieczna u kobiet, szczególnie stosujących doustną terapię estrogenową, a zbyt dużej u mężczyzn. Zapotrzebowanie na lek zmniejsza się wraz z wiekiem. Dawkowanie jest różne dla poszczególnych pacjentów, rzadko jednak jest większe niż 1,0 mg na dobę.

### Sposób podawania

Zaleca się jedno wstrzyknięcie podskórne na dobę wieczorem. Należy stale zmieniać miejsca wstrzyknięć, w celu uniknięcia zaniku tkanki tłuszczowej w miejscach wkłucia.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na somatropinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Somatropina nie może być stosowana w przypadku aktywnego nowotworu.

Wykryte nowotwory wewnątrzczaszkowe muszą być nieaktywne, a leczenie przeciwnowotworowe zakończone przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu. Leczenie powinno być przerwane w przypadku wzrostu guza.

Somatropina nie powinna być stosowana w celu stymulacji wzrostu kości na długość u dzieci z zarośniętymi nasadami kości długich.

Pacjenci w ostrym stanie krytycznym spowodowanym powikłaniami po zabiegach operacyjnych na otwartym sercu, operacjach w obrębie jamy brzusznej, wielonarządowymi urazami spowodowanymi wypadkiem, ostrą niewydolnością oddechową lub podobnymi stanami, nie powinni być leczeni somatropiną (patrz punkt 4.4).

U dzieci z przewlekłą chorobą nerek stosowanie produktu Norditropin SimpleXx powinno być przerwane po transplantacji nerek.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Dzieci leczone somatropiną powinny być regularnie badane przez lekarza specjalistę. Leczenie somatropiną powinien prowadzić lekarz z dużym doświadczeniem w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu. Te same wymagania dotyczą leczenia pacjentów z zespołem Turnera, przewlekłą chorobą nerek, niedoborem długości ciała po urodzeniu (SGA) oraz pacjentów z zespołem Noonan. Dane dotyczące wzrostu osób dorosłych leczonych w dzieciństwie produktem Norditropin z powodu zespołu Noonan są ograniczone, w przypadku przewlekłej choroby nerek dane te nie są dostępne.

Zalecana maksymalna dawka dobową nie powinna być przekraczana (patrz punkt 4.2).

Stymulacja wzrostu kości na długość u dzieci odbywa się do momentu zarośnięcia nasad kości długich.

### Dzieci

#### Leczenie niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów z zespołem Pradera-Williego

Odnotowano przypadki nagłego zgonu po rozpoczęciu leczenia somatropiną u pacjentów z zespołem Pradera-Williego, u których występowały jeden lub więcej z następujących czynników ryzyka: otyłość znacznego stopnia, epizody niedrożności górnych dróg oddechowych lub okresowe bezdechy nocne, bądź niezidentyfikowane zakażenia układu oddechowego.

#### Niedobór długości ciała po urodzeniu

U dzieci z niedoborem długości ciała po urodzeniu (SGA), przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć inne, medyczne lub wynikające z innych zastosowanych terapii, przyczyny zaburzenia wzrostu.

Doświadczenie z rozpoczęciem stosowania leku u dzieci z niedoborem długości ciała po urodzeniu (SGA) w okresie dojrzewania płciowego jest ograniczone. Nie zaleca się zatem rozpoczynania leczenia w tym okresie.

Doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z zespołem Silver-Russella jest ograniczone.

### Zespół Turnera

Zalecane jest kontrolowanie długości rąk i stóp u pacjentek z zespołem Turnera leczonych somatropiną. Trzeba rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku zaobserwowania zwiększenia długości rąk i stóp.

U dziewczynek z zespołem Turnera występuje zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego, dlatego zaleca się przeprowadzenie badania otologicznego przynajmniej raz w roku.

### Przewlekła choroba nerek

Dawkowanie u dzieci z przewlekłą chorobą nerek jest indywidualne i musi być dostosowane do indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie (patrz punkt 4.2). Zaburzenia wzrostu trzeba poddać dokładnej ocenie przed rozpoczęciem leczenia somatropiną. Ocena ta powinna obejmować co najmniej jednoroczną obserwację wzrostu w okresie optymalnego leczenia choroby nerek. Pacjentów z mocnicą przyjmujących somatropinę należy leczyć zachowawczo z zastosowaniem standardowych produktów leczniczych, a w razie konieczności dializować.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, obniżenie wydolności nerek jest naturalną konsekwencją choroby. Jednak, by zachować należytą ostrożność podczas leczenia somatropiną, należy kontrolować czynność nerek w celu uchwycenia nadmiernego zmniejszenia lub zwiększenia wskaźnika przesączania kłębuszkowego (co mogłoby wskazywać na hiperfiltrację).

### Skolioza

Skolioza występuje częściej u niektórych grup pacjentów leczonych somatropiną, na przykład u pacjentów z zespołem Turnera i zespołem Noonan. Ponadto, w czasie szybkiego wzrostu u każdego dziecka może dojść do wystąpienia skoliozy. Leczenie somatropiną nie powodowało zwiększenia częstości występowania lub nasilenia skoliozy. W czasie leczenia należy monitorować objawy skoliozy.

### Stężenie glukozy i insuliny

U dzieci z zespołem Turnera i niedoborem długości ciała po urodzeniu (SGA), przed rozpoczęciem leczenia zaleca się oznaczenie stężenia insuliny i glukozy na czczo. Po rozpoczęciu leczenia badania te należy powtarzać raz w roku. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy (wywiad rodzinny, otyłość, ciężka oporność na insulinę, rogowacenie ciemne) należy wykonać doustny test tolerancji glukozy. W przypadku wystąpienia jawnej cukrzycy nie powinno się stosować somatropiny.

Somatropina ma wpływ na metabolizm węglowodanów, dlatego też szczególnej uwagi wymagają pacjenci, u których występują objawy mogące świadczyć o nieprawidłowej tolerancji glukozy.

### IGF-1

U dzieci z zespołem Turnera i niedoborem długości ciała po urodzeniu (SGA) zaleca się oznaczenie stężenia IGF-1 przed rozpoczęciem leczenia, a w przypadku jego kontynuacji badanie należy powtarzać dwa razy w roku. Jeżeli w powtarzanych pomiarach stężenie IGF-1 przekracza +2 SD w odniesieniu do wieku i stopnia dojrzałości płciowej, należy zmniejszyć dawkę w celu osiągnięcia prawidłowego stężenia IGF-1.

Zwiększenie tempa wzrostu dzieci z niedoborem długości ciała po urodzeniu (SGA) uzyskane po zastosowaniu somatropiny może zostać zatrzymane, jeżeli leczenie zostanie przerwane przed zakończeniem procesu wzrastania.

### Dorośli

#### Niedobór hormonu wzrostu u dorosłych

Niedobór hormonu wzrostu u dorosłych jest chorobą trwającą całe życie, wymagającą odpowiedniego leczenia, jednakże doświadczenie w leczeniu pacjentów powyżej 60 lat i trwającym dłużej niż 5 lat jest ograniczone.

### Dorośli i dzieci

#### Zapalenie trzustki

Chociaż zapalenie trzustki występuje rzadko, należy je wziąć pod uwagę u pacjentów, leczonych somatropiną, u których wystąpi ból brzucha, zwłaszcza u dzieci.

### Ogólne

#### Nowotwory

Brak danych wskazujących na wzrost ryzyka wystąpienia nowych nowotworów pierwotnych u dzieci lub dorosłych leczonych somatropiną.

Nie stwierdzono, aby u pacjentów z całkowitą remisją nowotworów łagodnych i złośliwych, leczenie somatropiną było związane ze wzrostem liczby nawrotów.

Stwierdzono niewielki wzrost ryzyka wystąpienia drugiego nowotworu u pacjentów leczonych hormonem wzrostu, u których w dzieciństwie występował nowotwór. Najczęściej kolejnymi nowotworami były nowotwory wewnątrzczaszkowe. Dominującym czynnikiem ryzyka wystąpienia kolejnego nowotworu wydaje się być wcześniejsza ekspozycja na promieniowanie.

Pacjenci, u których osiągnięto całkowitą remisję nowotworu złośliwego, powinni być wnikliwie obserwowani po rozpoczęciu leczenia somatropiną, w celu wykrycia nawrotu.

### Białaczka

U niewielkiej liczby pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu została wykryta białaczka. Część z nich leczona była somatropiną. Jednakże brak jest dowodów na zwiększoną liczbę przypadków wystąpienia białaczki u osób przyjmujących somatropinę bez obecności czynników predysponujących.

### Łagodny wzrost ciśnienia śródczaszkowego

W przypadku nasilonych lub nawracających bólów głowy, zaburzeń widzenia, nudności i (lub) wymiotów, zaleca się wykonanie badania oftalmoskopowego, w celu oceny tarczy nerwu wzrokowego. Jeżeli badanie wykaże obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, może to świadczyć o łagodnym wzroście ciśnienia śródczaszkowego. W takim przypadku należy przerwać leczenie somatropiną.

Obecnie nie ma wystarczających danych, które byłyby pomocne przy podejmowaniu decyzji o dalszym sposobie leczenia pacjentów, u których ustąpiło nadciśnienie śródczaszkowe. W przypadku wznowienia leczenia somatropiną, konieczna jest dokładna obserwacja pacjenta pod kątem wystąpienia objawów nadciśnienia śródczaszkowego.

Pacjenci z wtórnym niedoborem hormonu wzrostu spowodowanym zmianami wewnątrzczaszkowymi, powinni być dokładnie zdiagnozowani i obserwowani ze względu na ryzyko rozwoju lub nawrotu choroby pierwotnej.

#### Czynność tarczycy

Somatropina zwiększa pozatarczycową przemianę T4 w T3 i może wskazywać na początkową niedoczynność tarczycy. Dlatego należy kontrolować czynność tarczycy u wszystkich pacjentów. U pacjentów z niedoczynnością przysadki należy dokładnie kontrolować standardową terapię zastępczą w trakcie stosowania somatropiny.

U pacjentów z postępującą chorobą przysadki może dojść do niedoczynności tarczycy. U pacjentek z zespołem Turnera istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia pierwotnej niedoczynności tarczycy, związane z występowaniem przeciwciał przeciw-tarczycowych. W związku z tym, że niedoczynność tarczycy zaburza odpowiedź na leczenie somatropiną, u pacjentów należy regularnie kontrolować czynność gruczołu tarczowego i zastosować leczenie hormonami tarczycy, jeśli będzie to wskazane.

#### Wrażliwość na insulinę

Jako, że somatropina może zmniejszyć wrażliwość na insulinę, pacjentów należy kontrolować czy występuje u nich nieprawidłowa tolerancja glukozy (patrz punkt 4.5). U pacjentów z cukrzycą, może być wymagane dostosowanie dawki insuliny po włączeniu leczenia produktem zawierającym somatropinę. Pacjenci z cukrzycą lub nietolerancją glukozy powinni być uważnie monitorowani w trakcie leczenia somatropiną.

#### Przeciwciała

Tak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych zawierających somatropinę, niewielki odsetek pacjentów rozwija przeciwciała przeciw somatropinie. Zdolności wiązania tych przeciwciał są małe i nie mają wpływu na szybkość wzrostu. U pacjentów nieodpowiadających na leczenie powinny zostać przeprowadzone testy wykrywające przeciwciała przeciw somatropinie.

#### Ostra niedoczynność kory nadnerczy

Zastosowanie terapii somatropiną może wpłynąć na hamowanie aktywności dehydrogenazy 11  $\beta$ -hydroksysteroidowej typu 1 (11 $\beta$ HSD1) i zmniejszyć stężenie kortyzolu w osoczu. U pacjentów poddanych terapii somatropiną z wcześniej niezdiagnozowaną centralną (wtórną) niedoczynnością kory nadnerczy może dojść do ujawnienia niedoczynności wymagającej zastosowania zastępczej terapii glikokortykosteroidami. Ponadto, u pacjentów z wcześniej zdiagnozowaną niedoczynnością kory nadnerczy leczonych glikokortykosteroidami może być konieczne zwiększenie stosowanej u nich dawki po rozpoczęciu terapii somatropiną (patrz punkt 4.5).

#### Jednoczesne stosowanie terapii estrogenowej

Jeśli kobieta stosująca somatropinę rozpoczyna doustną terapię estrogenową, może być konieczne zwiększenie dawki somatropiny w celu podtrzymania poziomu stężenia IGF-1 w osoczu w zakresie prawidłowym dla wieku. I odwrotnie, jeśli kobieta przyjmująca somatropinę przerywa stosowanie doustnej terapii estrogenowej, może być konieczne zmniejszenie dawki somatropiny w celu uniknięcia zbyt dużego stężenia hormonu wzrostu i/lub działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

#### Złuszczenie głowy kości udowej

U pacjentów z zaburzeniami hormonalnymi, w tym z niedoborem hormonu wzrostu, złuszczenie głowy kości udowej może występować częściej niż w populacji ogólnej. Jeśli pacjent leczony somatropiną zaczyna utykać lub skarży się na ból w okolicy stawu biodrowego lub kolana, powinien zostać zbadany przez lekarza.

#### Doświadczenie z badań klinicznych

Dwa badania kliniczne z udziałem grupy kontrolnej otrzymującej placebo przeprowadzone na oddziałach intensywnej opieki medycznej wykazały zwiększoną śmiertelność wśród pacjentów w ostrym stanie krytycznym, spowodowanym powikłaniami po zabiegu na otwartym sercu lub



operacji chirurgicznej jamy brzusznej, urazem wielonarządowym lub ciężką niewydolnością oddechową, leczonych somatropiną w dużych dawkach (5,3-8,0 mg na dobę). Nie oceniono bezpieczeństwa ciągłego leczenia somatropiną pacjentów otrzymujących dawki substytucyjne z powodu potwierdzonych wskazań, u których jednocześnie wystąpiły te schorzenia. Należy zatem porównać prawdopodobne korzyści kontynuacji leczenia somatropiną pacjentów z ostrym stanem krytycznym z potencjalnym ryzykiem takiego leczenia.

Jedno otwarte, randomizowane badanie kliniczne (zakres dawki 0,045-0,090 mg/kg mc. na dobę) przeprowadzone u pacjentek z zespołem Turnera, wykazało tendencję do występowania, zależnego od dawki ryzyka zapalenia ucha zewnętrznego i zapalenia ucha środkowego. Częstsze występowanie infekcji ucha nie skutkowało większą ilością operacji ucha/założeń drenu w porównaniu z grupą otrzymującą podczas badania mniejszą dawkę.

#### Substancje pomocnicze

Produkt Norditropin zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 1,5 ml, to znaczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesna terapia glikokortykosteroidami hamuje efekt stymulujący wzrost powodowany przez Norditropin. U pacjentów z niedoborem ACTH należy starannie dobrać dawkę glikokortykosteroidów w terapii zastępczej, aby uniknąć jakiegokolwiek wpływu hamującego wzrost.

Hormon wzrostu zmniejsza przemianę kortyzonu w kortyzol i może ujawnić wcześniej niezdiagnozowaną centralną niedoczynność kory nadnerczy lub sprawić, że małe dawki zastępcze glikokortykosteroidów będą nieskuteczne (patrz punkt 4.4).

U kobiet przyjmujących zastępczą doustną terapię estrogenową może być niezbędne zastosowanie większej dawki hormonu wzrostu w celu osiągnięcia zamierzonego skutku terapii (patrz punkt 4.4).

Dane z badania interakcji u osób dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu wskazują, iż stosowanie somatropiny może zwiększać klirens związków metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450. Klirens związków metabolizowanych przez izoenzym 3A4 cytochromu P450 (np. hormony płciowe, kortykosteroidy, leki przeciwdrgawkowe i cyklosporyna) może być szczególnie zwiększony, co skutkuje zmniejszonym stężeniem tych związków w osoczu. Znaczenie kliniczne tego jest nieznane.

Wpływ somatropiny na końcowy wzrost może także ulec zmianie pod wpływem dodatkowego leczenia innymi hormonami, np. gonadotropiną, steroidami anabolicznymi, estrogenem i hormonem tarczycy.

U pacjentów leczonych insuliną może zaistnieć konieczność zmiany dawki insuliny po rozpoczęciu leczenia somatropiną (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na ciążę, rozwój embrionalno-płodowy, poród lub rozwój poporodowy są niewystarczające. Brak danych klinicznych dotyczących kobiet w ciąży. Dlatego, produkty zawierające somatropinę nie są zalecane do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

## Karmienie piersią

Brak badań klinicznych odnośnie stosowania produktów zawierających somatropinę z udziałem kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo czy somatropina przenika do mleka ludzkiego. Dlatego, należy zachować ostrożność, kiedy podaje się produkty zawierające somatropinę kobietom karmiącym piersią.

## Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności z zastosowaniem produktu leczniczego Norditropin.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Norditropin SimpleXx nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

U pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu objętość płynu zewnątrzkomórkowego jest zmniejszona. Po rozpoczęciu leczenia somatropiną następuje korekta tego niedoboru. Szczególnie u dorosłych, może wtedy wystąpić retencja płynów powodująca obrzęki obwodowe. Zespół cieśni nadgarstka występuje niezbyt często, ale może być obserwowany u dorosłych. Objawy są zwykle przemijające i zależą od wielkości dawki, ale mogą powodować konieczność czasowego jej zmniejszenia. Mogą pojawić się również bóle stawów o średnim nasileniu, bóle mięśni oraz zaburzenia czucia, które zwykle ustępują samoistnie.

Działania niepożądane u dzieci występują niezbyt często lub rzadko.

Doświadczenie z badań klinicznych:

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>			Dorośli: cukrzyca typu 2	
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>		Dorośli: ból głowy i parestezje	Dorośli: zespół cieśni nadgarstka Dzieci: ból głowy	
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>			Dorośli: świąd	Dzieci: wysypka
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>		Dorośli: bóle stawów, bóle mięśni i sztywność stawów	Dorośli: sztywność mięśni	Dzieci: bóle stawów, bóle mięśni

<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>			Dorośli i dzieci: ginekomastia	
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	Dorośli: obrzęki obwodowe (patrz tekst powyżej)		Dorośli i dzieci: ból w miejscu wstrzyknięcia  Dzieci: objawy w miejscu wstrzyknięcia	Dzieci: obrzęki obwodowe

U dzieci z zespołem Turnera zgłaszano zwiększony wzrost długości rąk i stóp podczas leczenia somatropiną.

U pacjentek z zespołem Turnera przyjmujących większą dawkę produktu Norditropin zaobserwowano w jednym otwartym, randomizowanym badaniu tendencję do częstszego występowania zapalenia ucha środkowego. Jednakże częstsze infekcje ucha nie skutkowały większą ilością operacji ucha/założeń drenu w porównaniu z grupą otrzymującą podczas badania mniejszą dawkę.

#### Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Dodatkowo, oprócz wymienionych wyżej działań niepożądanych, poniżej zostały wymienione spontanicznie zgłoszone działania niepożądane, które ogólnie oceniono, jako prawdopodobnie związane z leczeniem produktem Norditropin. Częstość tych działań niepożądanych nie może być określona na podstawie dostępnych danych:

- nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy): u niewielkiej liczby pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu zgłaszano białaczkę (patrz punkt 4.4);
- zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość (patrz punkt 4.3); powstanie przeciwciał przeciw somatropinie; miano i zdolność wiązania tych przeciwciał były bardzo małe i nie miały wpływu na odpowiedź wzrostową na podanie produktu Norditropin;
- zaburzenia endokrynologiczne: niedoczynność tarczycy; zmniejszenie stężenia tyroksyny w surowicy krwi (patrz punkt 4.4);
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiperglikemia (patrz punkt 4.4);
- zaburzenia układu nerwowego: łagodne nadciśnienie śródczaszkowe (patrz punkt 4.4);
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Choroba Legg-Calvé-Perthesa. U pacjentów z niskim wzrostem choroba Legg-Calvé-Perthesa może występować częściej;
- badania diagnostyczne: zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Ostre przedawkowanie początkowo może prowadzić do zmniejszenia, a następnie zwiększenia stężenia glukozy we krwi. Zmniejszenie stężenia glukozy zostało wykryte biochemicznie, ale występowało bez klinicznych objawów hipoglikemii. Długotrwałe przedawkowanie może wywołać

objawy podmiotowe i przedmiotowe podobne do objawów nadmiernego wydzielania ludzkiego hormonu wzrostu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: somatropina i jej agoniści, kod ATC: H01AC01.

#### Mechanizm działania

Norditropin SimpleXx zawiera somatropinę – ludzki hormon wzrostu produkowany z wykorzystaniem metody rekombinacji DNA. Jest to anaboliczny peptyd, o masie cząsteczkowej około 22 000 daltonów, zbudowany ze 191 aminokwasów, zawierający dwa stabilizujące mostki disiarczkowe.

Głównym działaniem somatropiny jest pobudzenie wzrostu szkieletowego i somatycznego oraz wpływ na inne procesy metaboliczne organizmu.

#### Działanie farmakodynamiczne

Podczas leczenia niedoboru hormonu wzrostu następuje normalizacja struktury organizmu, wyrażająca się zwiększeniem beztłuszczowej masy ciała i spadkiem masy tkanki tłuszczowej.

Somatropina działa głównie za pośrednictwem insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), który jest wytwarzany we wszystkich tkankach, głównie jednak w wątrobie.

Ponad 90% IGF-1 wiąże się z białkami (IGF-BP), z których najważniejsze jest IGF-BP3.

Działanie hormonu wzrostu nasilające rozkład tłuszczów i oszczędzające białko ma szczególne znaczenie w warunkach stresu.

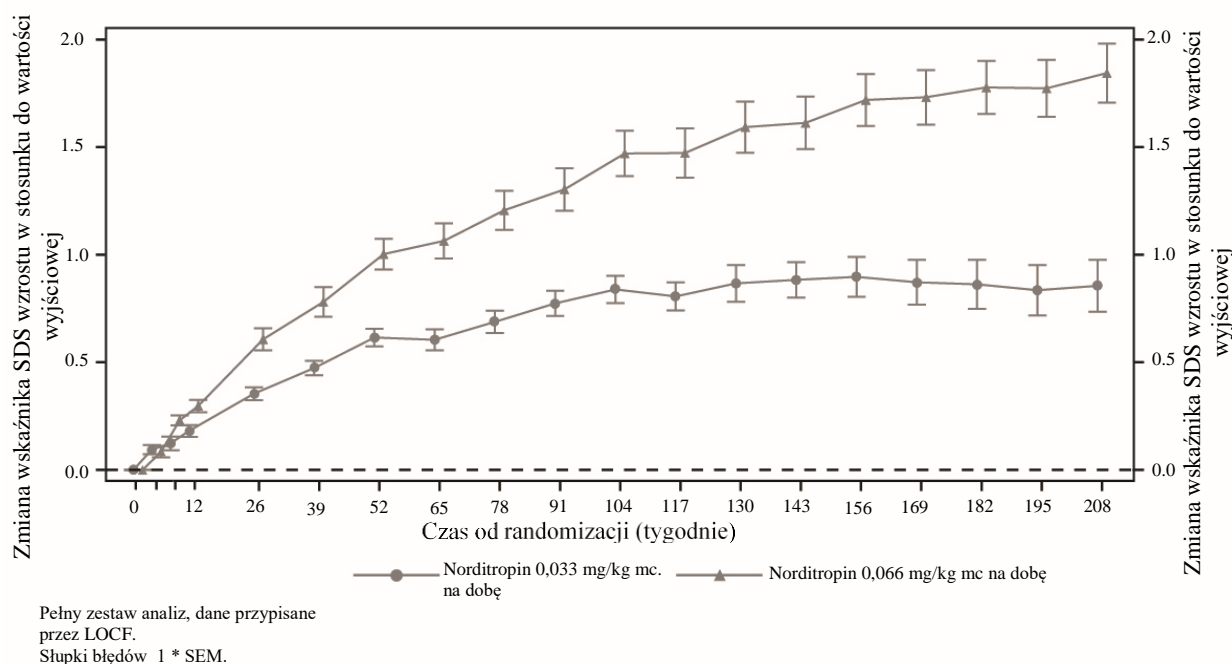
Somatropina nasila również procesy metaboliczne zachodzące w tkance kostnej, objawiające się zwiększeniem stężenia biochemicznych markerów kostnych w osoczu krwi. U dorosłych masa kostna nieznacznie zmniejsza się w czasie pierwszych miesięcy leczenia, co jest spowodowane większą resorpcją kości. Jednakże podczas dłuższego leczenia masa kostna zwiększa się.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych u dzieci z niedoborem długości ciała po urodzeniu (SGA) stosowano dawki 0,033 i 0,067 mg/kg mc. na dobę do chwili zakończenia procesu wzrastania. U 56 pacjentów leczonych w sposób ciągły do czasu osiągnięcia wzrostu (prawie) ostatecznego średnia zmiana wzrostu od chwili rozpoczęcia leczenia wyniosła +1,90 SDS (0,033 mg/kg mc. na dobę) i +2,19 SDS (0,067 mg/kg mc. na dobę). Dane literaturowe dotyczące dzieci z niedoborem długości ciała po urodzeniu, u których nie doszło do samoistnego przewidywanego przyrostu długości we wczesnym okresie życia, sugerują późniejszy przyrost długości ciała o 0,5 SDS. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania długoterminowego są ograniczone.

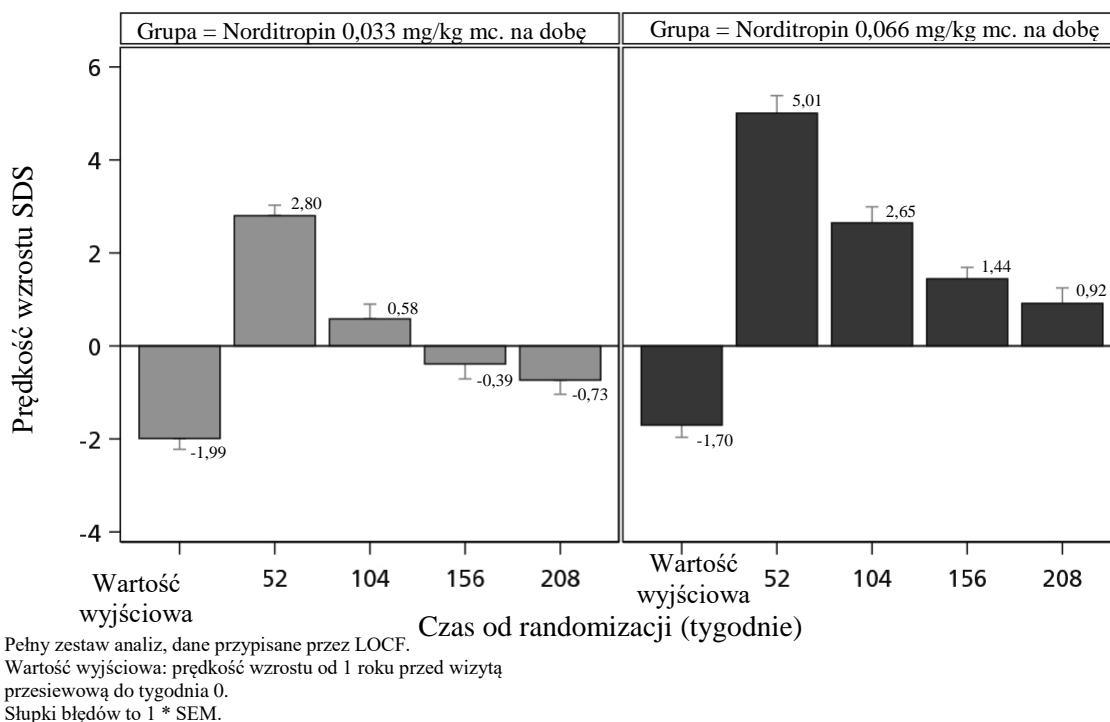
Efekt pobudzający wzrost obserwowano po 104 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy) i po 208 tygodniach stosowania raz dziennie dawek produktu Norditropin 0,033 mg/kg mc. na dobę i 0,066 mg/kg mc. na dobę u 51 dzieci w wieku od 3 do poniżej 11 lat z niedoborem wzrostu spowodowanym zespołem Noonan.

Zaobserwowano statystycznie istotny wzrost średniej wartości SDS w stosunku do wartości wyjściowej po 104 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy) przy stosowaniu 0,033 mg/kg mc. na dobę (0,84 SDS) i 0,066 mg/kg mc. na dobę (1,47 SDS). Średnią różnicę 0,63 SDS [95% CI: 0,38; 0,88] zaobserwowano między grupami po 104 tygodniach; różnica ta była większa po 208 tygodniach ze średnim odchyleniem 0,99 SDS [95% CI: 0,62; 1,36] (rysunek 1).



**Rysunek 1 Zmiana wartości wskaźnika SDS wzrostu (norma krajowa) od wartości wyjściowej do tygodnia 208**

Średnia prędkość wzrostu i prędkość wzrostu SDS znacznie wzrosły w stosunku do wartości wyjściowej w pierwszym roku leczenia, przy czym wzrost ten był większy w grupie przyjmującej 0,066 mg/kg mc. na dobę niż w grupie przyjmującej 0,033 mg/kg mc. na dobę. Średnia prędkość wzrostu SDS była utrzymywana powyżej 0 w obu grupach po dwóch latach leczenia, a także po czterech latach leczenia w grupie przyjmującej 0,066 mg/kg mc. na dobę. Prędkość wzrostu SDS była większa w grupie przyjmującej 0,066 mg/kg mc. na dobę niż w grupie przyjmującej 0,033 mg/kg mc. na dobę przez cały czas trwania badania (rysunek 2).



**Rysunek 2 Zmiana wartości wskaźnika prędkości wzrostu SDS (norma krajowa) od wartości wyjściowej do tygodnia 208**

Ostateczne dane dotyczące wzrostu zebrano u 24 pacjentów w wieku dziecięcym (18 dzieci wzięło udział w dwuletnim prospektywnym, otwartym, randomizowanym, prowadzonym w grupach równoległych badaniu a sześćoro stosowało leczenie zgodnie z protokołem, ale bez randomizacji). Po początkowym dwuletnim okresie badania prospektywnego, produkt leczniczy Norditropin był nadal stosowany, aż do osiągnięcia ostatecznego wzrostu. Pod koniec leczenia większość pacjentów (16 na 24) osiągnęła końcowy wzrost w normalnym krajowym zakresie odniesienia ( $> 2$  SDS).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym produktu Norditropin ( $33 \text{ ng/kg mc./min.}$  przez 3 godziny) dziewięciu pacjentom z niedoborem hormonu wzrostu, otrzymano następujące wyniki: okres półtrwania w surowicy  $21,1 \pm 1,7 \text{ min.}$ , klirens metaboliczny  $2,33 \pm 0,58 \text{ ml/kg mc./min.}$  i objętość dystrybucji  $67,6 \pm 14,6 \text{ ml/kg mc.}$

Po podaniu podskórnym produktu Norditropin SimpleXx ( $2,5 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) 31 zdrowym ochotnikom (sekrecja endogennej somatotropiny została stłumiona przez somatostatynę podawaną w ciągłym wlewie) otrzymano następujące wyniki: maksymalne stężenie ludzkiego hormonu wzrostu po około 4 godzinach wynosiło  $42\text{--}46 \text{ ng/ml}$ ; następnie stężenie hormonu zmniejszało się, a okres półtrwania wynosił w przybliżeniu 2,6 godziny. Dodatkowo wykazano biorównoważność różnych stężeń produktu Norditropin SimpleXx w stosunku do siebie i do produktu Norditropin do odtwarzania po podaniu podskórnym zdrowym ochotnikom.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólne działanie farmakologiczne na OUN, układ sercowo-naczyniowy i układ oddechowy produktu Norditropin SimpleXx, zarówno poddanego jak i niepoddanego wymuszonemu rozpadowi, było badane na myszach i szczurach. Ocenie poddano także czynność nerek. Rozłożony produkt nie wykazał żadnej różnicy w działaniu w porównaniu z produktami Norditropin SimpleXx i Norditropin. Wszystkie trzy produkty wykazały zależne od dawki spodziewane zmniejszenie objętości moczu i retencję jonów sodowych i chlorkowych.

Produkty Norditropin SimpleXx i Norditropin charakteryzują się podobną farmakokinetyką u szczurów. Wykazano również biorównoważność rozłożonego i nierozłożonego produktu Norditropin SimpleXx.

Badania toksyczności i miejscowej tolerancji produktu Norditropin SimpleXx i produktów rozkładu po podaniu pojedynczej i wielokrotnej dawki nie wykazały żadnego działania toksycznego i uszkadzającego tkankę mięśniową.

Badania toksyczności poloksameru 188 przeprowadzone na myszach, szczurach, królikach i psach nie wykazały jego działania toksycznego.

Poloksamer 188 był szybko wchłaniany z miejsca wstrzyknięcia z nieznamienną retencją części dawki w miejscu podania. Poloksamer 188 był wydalany głównie z moczem.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol

Histydyna

Poloksamer 188

Fenol

Woda do wstrzykiwań

Kwas solny (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Po pierwszym użyciu: przechowywać maksymalnie przez 4 tygodnie w lodówce (2°C – 8°C)

*lub* maksymalnie przez 3 tygodnie w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

Nie przechowywać w pobliżu żadnych elementów chłodzących.

By sprawdzić warunki przechowywania po pierwszym użyciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

Nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10 mg w 1,5 ml roztworu we wkładzie ze szkła typu I. Wkład zamknięty: od dołu gumowym korkiem (Typ I) w kształcie tłoka, od góry – gumowym korkiem (Typ I) w kształcie dysku z aluminiowym kapslem uszczelnionym kolorowym (niebieskim) kapslem. Dostępne opakowania: 1 i 3 wkłady oraz opakowanie zbiorcze 5 x 1 wkład. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Wkłady umieszczone są w blistrze w tekturowym pudełku.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml (niebieski) powinien być przepisywany do stosowania tylko z odpowiednim (kolorystycznie) wstrzykiwaczem NordiPen (NordiPen10 (niebieski)). Jeśli wstrzykiwacz NordiPen nie będzie odpowiedni, podawana dawka będzie nieprawidłowa. Instrukcja obsługi wstrzykiwacza NordiPen wraz z wkładami Norditropin SimpleXx dołączana jest do opakowania. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności bardzo dokładnego zapoznania się instrukcją.

Pacjenci powinni zostać pouczeni o konieczności dokładnego umycia rąk wodą z mydłem i (lub) środkiem dezynfekującym przed użyciem produktu Norditropin. Produkt Norditropin nie powinien być energicznie wstrząsany.

Nie należy stosować produktu Norditropin SimpleXx, jeżeli roztwór hormonu wzrostu jest mętny lub przebarwiony.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

11967

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 grudnia 2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 marca 2010

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2022