CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norditropin FlexPro, 5 mg/1,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Norditropin FlexPro, 10 mg/1,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Norditropin FlexPro: 5 mg/1,5 ml
1 ml roztworu zawiera 3,3 mg somatropiny

Norditropin FlexPro: 10 mg/1,5 ml
1 ml roztworu zawiera 6,7 mg somatropiny

Somatropina jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach bakterii *Escherichia 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 wstrzykiwaczu

Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dzieci:
Zaburzenia wzrostu spowodowane niedoborem hormonu wzrostu.

Zaburzenia wzrostu u dziewcząt spowodowane dysgenezją gonad (zespół Turnera).

Opóźnienie wzrostu u dzieci przed okresem dojrzewania, spowodowane przewlekłą niewydolnością nerek.

Zaburzenia wzrostu u dzieci urodzonych jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (ang. small for gestational age, SGA) (obecny wzrost < -2,5 SDS i wzrost standaryzowany, obliczony ze wzrostu rodziców < -1,0 SDS), z masą i (lub) długością ciała po urodzeniu poniżej -2 SD, które nie wyrównały niedoboru wzrostu (HV SDS < 0 w ciągu ostatniego roku) do wieku 4 lat lub później.

Niedobór wzrostu spowodowany zespołem Noonan.

Dorośli:
Niedobór hormonu wzrostu nabyty w dzieciństwie:
U pacjentów z niedoborem hormonu 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 mózgowej, z dużym niedoborem hormonu wzrostu o podłożu genetycznym lub na skutek strukturalnych nieprawidłowości układu podwzgórzowo-przysadkowego, guzów ośrodkowego układu nerwowego lub naświetlenia czaszki wysoką dawką promieniowania, albo 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 oraz jeden test stymulacji wydzielania hormonu wzrostu.

Niedobór hormonu wzrostu nabyty w wieku dorosłym:
Znaczny niedobór hormonu wzrostu w wyniku stwierdzonych zaburzeń 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 argininą i hormonem uwalniającym hormon wzrostu. Wykonanie testu z argininą lub z glukagonem może być również rozważone, chociaż testy te mają mniejszą wartość diagnostyczną niż test tolerancji insuliny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Dawkowanie powinno być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta oraz indywidualnej klinicznej i biochemicznej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Ogólnie zalecane dawkowanie:

Dzieci i młodzież:
Niedobór hormonu wzrostu
0,025-0,035 mg/kg mc./dobę lub 0,7-1,0 mg/m^2 pc./dobę
Jeśli niedobór hormonu wzrostu utrzymuje się 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 osób dorosłych).

Zespół Turnera
0,045-0,067 mg/kg mc./dobę lub 1,3-2,0 mg/m^2 pc./dobę

Przewlekła niewydolność nerek
0,050 mg/kg mc./dobę lub 1,4 mg/m^2 pc./dobę (patrz punkt 4.4)

Dzieci urodzone jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA)
0,035 mg/kg mc./dobę lub 1,0 mg/m^2 pc./dobę

Dawka 0,035 mg/kg mc./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, o ile 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./dobę, jednak w niektórych przypadkach wystarczające może być dawkowanie 0,033 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 5.1).

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

Dorośli:
Terapia zastępcza u osób dorosłych
Dawkowanie powinno 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 dostosować 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. Stężenie IGF-1 w osoczu może ułatwić ustalenie 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 gdy stosują doustną terapię estrogenową, a zbyt dużej u mężczyzn. Zapotrzebowanie na lek zmniejsza się wraz z wiekiem. Dawkowanie jest różne dla poszczególnych pacjentów, rzadko jednak stosowane są dawki większe niż 1,0 mg na dobę.

Sposób podawania

Zaleca się podawanie podskórne raz na dobę wieczorem. Należy stale zmieniać miejsca wstrzyknięć, w celu uniknięcia lipoatrofii.

4.3 Przeciwwskazania

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

Somatropina nie może być stosowana w przypadku stwierdzenia czynnej choroby nowotworowej. Nowotwory wewnątrzczaszkowe muszą być nieaktywne, a leczenie przeciwnowotworowe zakończone przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu. Leczenie powinno być przerwane w przypadku stwierdzenia objawów 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, po operacjach w obrębie jamy brzusznej, z wielonarządowymi urazami spowodowanymi wypadkiem, ostrą niewydolnością oddechową lub podobnymi chorobami, nie powinni być leczeni somatropiną (patrz punkt 4.4).

U dzieci z przewlekłą chorobą nerek stosowanie produktu Norditropin FlexPro 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 niedoborów hormonu wzrostu. Te same wymagania dotyczą leczenia pacjentów z zespołem Turnera, przewlekłą chorobą nerek, dzieci urodzonych jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA) oraz pacjentów z zepołem Noonan. Dane dotyczące wzrostu osób dorosłych, które w dzieciństwie były leczone produktem Norditropin z powodu zespołu Noonan są ograniczone, w przypadku przewlekłej choroby nerek dane te nie są dostępne.

Zalecana maksymalna dawka dobowa 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, niedrożność górnych dróg oddechowych lub bezdech nocny w wywiadzie, bądź niepotwierdzone zakażenia układu oddechowego.

Dzieci urodzone jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA)

U dzieci urodzonych jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA), przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć inne, medyczne lub wynikające z innych zastosowanych terapii, przyczyny zaburzenia wzrostu.

Doświadczenie dotyczące rozpoczęcia stosowania leku u dzieci urodzonych jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (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 wymiarów dłoni i stóp u pacjentek z zespołem Turnera leczonych somatropiną. Trzeba rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku zaobserwowania powiększenia dłoni i stóp.

U dziewczynek z zespołem Turnera zwiększone jest 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 musi być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta i do indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie (patrz punkt 4.2). Zaburzenia wzrostu należy poddać dokładnej ocenie przed rozpoczęciem leczenia somatropiną. Ocena ta powinna obejmować co najmniej jednoroczną obserwację wzrostu w okresie optymalnego leczenia choroby nerek. Pacjentów z mocznicą przyjmujących somatropinę należy leczyć zachowawczo zgodnie z zaleceniami, a w razie konieczności dializować.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zmniejszenie wydolności nerek jest naturalną konsekwencją choroby. Jednak 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 u dzieci urodzonych jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA), zaleca się oznaczenie stężenia insuliny i glukozy na czczo przed rozpoczęciem leczenia. Następnie 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 ujawnienia cukrzycy, somatropina nie powinna być stosowana.

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 u dzieci urodzonych jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA) zaleca się oznaczenie stężenia IGF-1 przed rozpoczęciem leczenia, a następnie badanie to należy powtarzać dwa razy w roku. Jeżeli w kolejnych pomiarach stężenie IGF-1 przekracza +2 SD w odniesieniu do wieku i stopnia dojrzałości płciowej, należy zmniejszyć dawkę tak, aby stężenia IGF-1 znajdowały się w prawidłowym zakresie.
Zwiększenie tempa wzrostu dzieci urodzonych jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA) uzyskane po zastosowaniu somatropiny może zostać zatrzymane, jeżeli leczenie zostanie przerwane przed zakończeniem wzrastania.

Złuszczenie głowy kości udowej i martwica kości
U pacjentów z zaburzeniami hormonalnymi, w tym z niedoborem hormonu wzrostu, złuszczenie głowy kości udowej może występować częściej niż w populacji ogólnej. W trakcie leczenia hormonem wzrostu w okresie dzieciństwa może wystąpić złuszczenie głowy kości udowej.
U pacjentów leczonych somatropiną zgłaszano martwicę głowy kości udowej (w tym chorobę Legga-Calvégo-Perthesa). Dzieci, u których podczas leczenia somatropiną występuje utrzymujący się ból biodra lub kolana i(lub) utykanie, powinny zostać poddane diagnostyce klinicznej.

Dorośli
Niedobór hormonu wzrostu u osób dorosłych
Niedobór hormonu wzrostu u osób dorosłych jest chorobą trwającą całe życie, wymagającą odpowiedniego leczenia, jednakże doświadczenie w leczeniu pacjentów powyżej 60 lat oraz pacjentów dorosłych leczonych z powodu niedoboru hormonu wzrostu 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 zwiększeniem 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 choroby.

Białaczka
U niewielkiej liczby pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu stwierdzono białaczkę. Część z nich leczona była somatropiną. Jednakże brak jest dowodów na zwiększenie częstości występowania białaczki u osób przyjmujących somatropinę bez obecności czynników predysponujących.

Łagodny wzrost ciśnienia śródczaszkowego
W przypadku ciężkiego lub nawracającego bólu głowy, zaburzeń widzenia, nudności i (lub) wymiotów zalecane jest wykonanie badania dna oka. Stwierdzony w trakcie badania obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, może świadczyć o łagodnym wzroście ciśnienia śródczaszkowego. W takim przypadku należy przerwać leczenie somatropiną.

Obecnie nie ma wystarczających danych, które mogłyby stanowić wskazówki przy podejmowaniu decyzji o dalszym sposobie leczenia pacjentów, u których nadciśnienie śródczaszkowe ustąpiło. W przypadku wznowienia leczenia somatropiną, konieczna jest dokładna obserwacja pacjenta pod kątem występowania 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 podstawowej.

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

U pacjentów z postępującą chorobą przysadki mózgowej może dojść do niedoczynności tarczycy. U pacjentek z zespołem Turnera istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia pierwotnej niedoczynności tarczycy, związane z występowaniem przeciwciał przeciwtarczycowych. 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
Ponieważ somatropina może zmniejszyć wrażliwość na insulinę, należy kontrolować czy u pacjentów nie występuje 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, u niewielkiego odsetka pacjentów dochodzi do wytworzenia przeciwciał przeciw somatropinie. Przeciwciała te mają niską zdolność wiązania i nie mają wpływu na szybkość wzrostu. U pacjentów nieodpowiadających na leczenie powinny zostać przeprowadzone testy na obecność przeciwciał przeciw somatropinie.

Ostra niedoczynność kory nadnerczy
Zastosowanie terapii somatropiną może wpłynąć na hamowanie aktywności dehydrogenazy 11β-hydroksysteroidowej typu 1 (11βHSD1) 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).

Dane 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, u których wystąpiły te schorzenia. Należy zatem rozważyć prawdopodobne korzyści kontynuacji leczenia somatropiną pacjentów w ostrym stanie krytycznym w stosunku do potencjalnego ryzyka wynikającego z takiego leczenia.

Jedno otwarte, randomizowane badanie kliniczne (zakres dawek 0,045-0,090 mg/kg mc./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 prowadziło do większej ilości operacji ucha/założeń drenu w porównaniu z grupą otrzymującą podczas badania mniejszą dawkę.

Substancje pomocnicze
Produkt leczniczy Norditropin zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 1,5 ml, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesna terapia glikokortykosteroidami hamuje efekt stymulujący wzrost powodowany przez produkt leczniczy 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 substancji metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450. Klirens substancji metabolizowanych przez izoenzym 3A4 cytochromu P450 (np. hormony płciowe, kortykosteroidy, leki przeciwdrgawkowe i cyklosporyna) może być szczególnie zwiększony, co prowadzi do zmniejszenia stężenia tych substancji w osoczu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska jest nieznane.

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

U pacjentów stosujących insulinę 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, gdy 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 obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Norditropin FlexPro nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			u dorosłych: cukrzyca typu 2	
Zaburzenia układu nerwowego		u dorosłych: ból głowy i parestezje	u dorosłych: zespół cieśni nadgarstka u dzieci: ból głowy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			u dorosłych: świąd	u dzieci: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		u dorosłych: ból stawów, sztywność stawów i ból mięśni	u dorosłych: sztywność mięśni	u dzieci: ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			u dorosłych i dzieci: ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	u dorosłych: obrzęk obwodowy (patrz tekst powyżej)		u dorosłych i dzieci: ból w miejscu wstrzyknięcia u dzieci: reakcja w miejscu wstrzyknięcia	u dzieci: obrzęk obwodowy

U dzieci z zespołem Turnera zgłaszano powiększenie dłoni i stóp podczas leczenia somatropiną.

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

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu:

Oprócz wymienionych powyżej działań niepożądanych, spontanicznie zgłoszone zostały działania niepożądane, które 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 zgłoszono białaczkę (patrz punkt 4.4);
- zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość (patrz punkt 4.3), obecność przeciwciał przeciw somatropinie; miano i zdolność wiązania tych przeciwciał były bardzo małe i nie miały wpływu na wzrost po podaniu 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: martwica głowy kości udowej i choroba Legga-Calvégo-Perthesa (populacja pediatryczna) (patrz punkt 4.4). U pacjentów o niskim wzroście choroba Legga-Calvégo-Perthesa może występować częściej;
- badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności 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

Faks: + 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 było stwierdzone 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

Produkt leczniczy Norditropin FlexPro 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 dwusiarczkowe.

Działanie somatropiny polega głównie na stymulacji wzrostu szkieletowego i somatycznego oraz pobudzeniu procesów metabolicznych.

Działanie farmakodynamiczne

Podczas leczenia niedoboru hormonu wzrostu następuje normalizacja składu ciała, wyrażająca się zwiększeniem beztłuszczowej masy ciała i zmniejszem 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-BP-3.

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

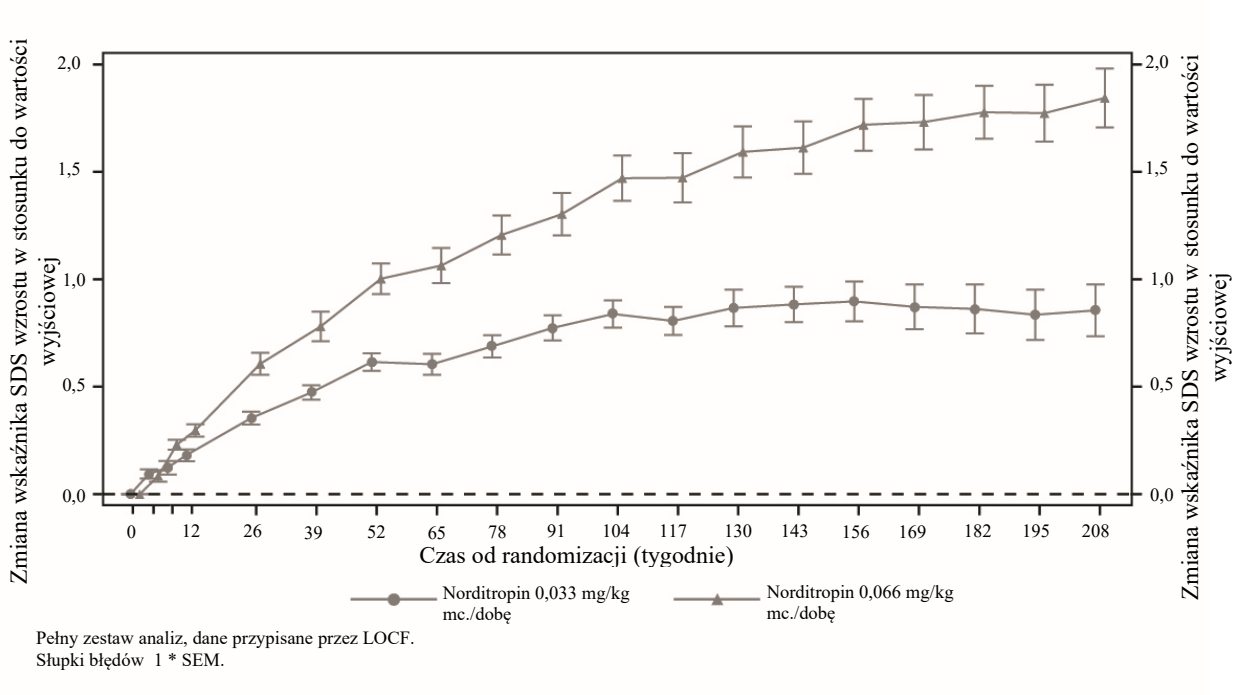
Somatropina nasila również procesy metaboliczne zachodzące w tkance kostnej, prowadząc do zwiększenia stężenia biochemicznych markerów kostnych w osoczu krwi. U dorosłych masa kostna nieznacznie zmniejsza się w czasie pierwszych miesięcy leczenia, co jest spowodowane większą resorpcją kości. Jednakże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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych u dzieci urodzonych jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA) stosowano dawki 0,033 i 0,067 mg/kg mc./dobę do chwili zakończenia wzrastania. U 56 pacjentów leczonych w sposób ciągły do czasu osiągnięcia (prawie) docelowego wzrostu, średnia zmiana wzrostu od chwili rozpoczęcia leczenia wyniosła +1,90 SDS (0,033 mg/kg mc./dobę) i +2,19 SDS (0,067 mg/kg mc./dobę). Dane literaturowe dotyczące dzieci urodzonych jako zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA), u których nie doszło do samoistnego przewidywanego wzrostu we wczesnym okresie życia, wskazują na późniejszy wzrost ciała o 0,5 SDS. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania długoterminowego są ograniczone.

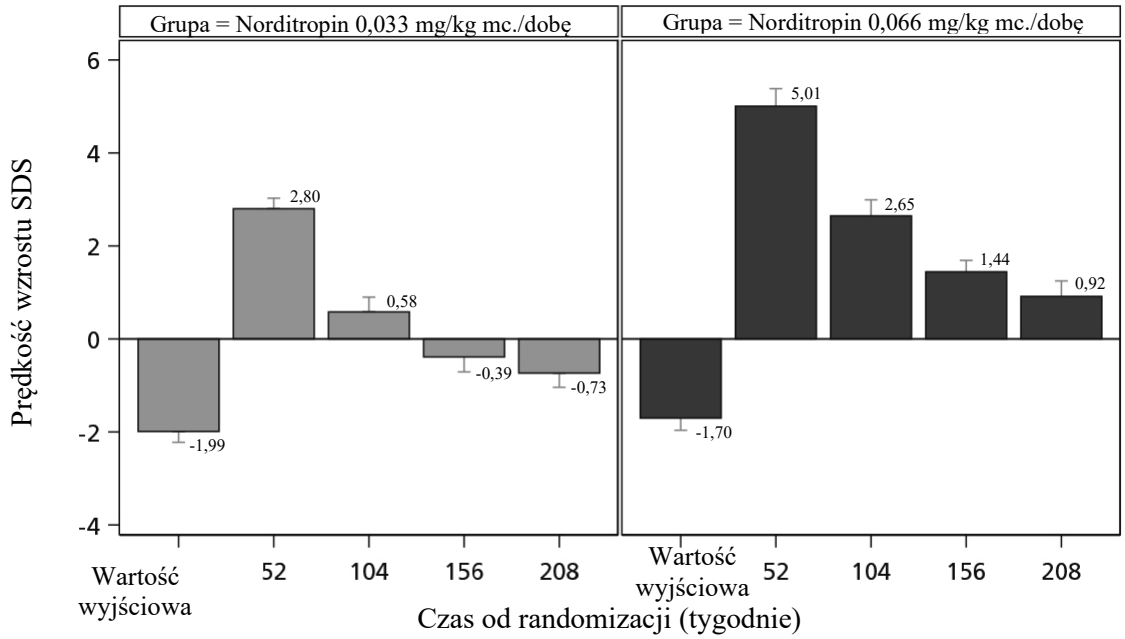
Efekt pobudzający wzrost obserwowano po 104 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy) i po 208 tygodniach stosowania raz dziennie dawek produktu Norditropin 0,033 mg/kg mc./dobę i 0,066 mg/kg mc./dobę u 51 dzieci w wieku od 3 do poniżej 11 lat z niedoborem wzrostu spowodowanym zespołem Noonan.

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./dobę (0,84 SDS) i 0,066 mg/kg mc./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./dobę niż w grupie przyjmującej 0,033 mg/kg mc./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./dobę. Prędkość wzrostu SDS była większa w grupie przyjmującej 0,066 mg/kg mc./dobę niż w grupie przyjmującej 0,033 mg/kg mc./dobę przez cały czas trwania badania (rysunek 2).



Pełny zestaw analiz, dane przypisane przez LOCF.
Wartość wyjściowa: prędkość wzrostu od 1 roku przed wizytą przesiewową do tygodnia 0.
Słupki błędów to 1 * SEM.

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 sześcioro 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 ng/kg mc./min. przez 3 godziny) dziewięciu pacjentom z niedoborem hormonu wzrostu, otrzymano następujące wyniki: okres półtrwania w surowicy 21,1±1,7 min., klirens metaboliczny 2,33±0,58 ml/kg mc./min. i objętość dystrybucji 67,6±14,6 ml/kg mc.

Po podaniu podskórnym produktu Norditropin SimpleXx (Norditropin SimpleXx ma postać wkładu zawierającego ten sam roztwór do wstrzykiwań co produkt leczniczy Norditropin FlexPro) 2,5 mg/m^2 pc. 31 zdrowym ochotnikom (podczas stłumienia sekrecji endogennej somatropiny przez somatostatynę podawaną w ciągłym wlewie) otrzymano następujące wyniki:
Maksymalne stężenie ludzkiego hormonu wzrostu po około 4 godzinach wynosiło 42–46 ng/ml. Następnie stężenie hormonu zmniejszało się, a okres półtrwania wynosił w przybliżeniu 2,6 godziny. Dodatkowo wykazano biorównoważność różnych mocy produktu Norditropin SimpleXx w stosunku do siebie i do produktu Norditropin do odtwarzania podawanego podskórnie 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. Nie wykazano żadnej różnicy w działaniu produktu rozłożonego w porównaniu z produktami Norditropin SimpleXx i Norditropin. Wszystkie trzy produkty powodowały zależne od dawki spodziewane zmniejszenie objętości moczu

i retencję jonów sodowych i chlorkowych.

U szczurów produkty Norditropin SimpleXx i Norditropin charakteryzowały się podobną farmakokinetyką. 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 bez znaczącej retencji dawki w miejscu podania. Poloksamer 188 był wydalany głównie z moczem.

Produkt leczniczy Norditropin SimpleXx ma postać wkładu zawierającego ten sam roztwór do wstrzykiwań co produkt leczniczy Norditropin FlexPro.

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

6.3 Okres ważności

2 lata.
Po pierwszym użyciu: przechowywać do 4 tygodni w lodówce (2°C – 8°C)
lub przechowywać do 3 tygodni w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) w zewnętrznym tekturowym pudełku, w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.
Nie przechowywać w pobliżu żadnych elementów chłodzących.
Aby sprawdzić warunki przechowywania po pierwszym użyciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.
Nie zamrażać.

Podczas stosowania, po każdym wstrzyknięciu należy nakładać nasadkę na wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony produktem Norditropin FlexPro. Zawsze do każdego wstrzyknięcia należy użyć nowej igły.
Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy przechowywać bez przymocowanej igły.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml jest wielodawkowym wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym jednorazowego użytku, zawierającym wkład (bezbarwne szkło typu I) na stałe umieszczony we wstrzykiwaczu wykonanym z elementów plastikowych oraz metalowych sprężyn. Wkład zamknięty jest od dołu gumowym korkiem (gumowy korek typu I) w kształcie tłoka, a od góry laminowanym gumowym korkiem (gumowy korek typu I) w kształcie dysku, uszczelnionym aluminiowym wieczkiem. Przycisk podania dawki jest w kolorze pomarańczowym. Dostępne wielkości opakowań: 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony oraz opakowanie zbiorcze po 5 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml jest wielodawkowym wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym jednorazowego użytku, zawierającym wkład (bezbarwne szkło typu I) na stałe umieszczony we wstrzykiwaczu wykonanym z elementów plastikowych oraz metalowych sprężyn. Wkład zamknięty jest od dołu gumowym korkiem (gumowy korek typu I) w kształcie tłoka, a od góry laminowanym gumowym korkiem (gumowy korek typu I) w kształcie dysku, uszczelnionym aluminiowym wieczkiem. Przycisk podania dawki jest w kolorze niebieskim. Dostępne wielkości opakowań: 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony oraz opakowanie zbiorcze po 5 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest umieszczony w tekturowym pudełku.

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

Produkt leczniczy Norditropin FlexPro jest wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym przeznaczonym do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm.

Za pomocą wstrzykiwacza Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml można podać maksymalnie 2,0 mg somatropiny na dawkę, w odstępie co 0,025 mg somatropiny.
Za pomocą wstrzykiwacza Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml można podać maksymalnie 4,0 mg somatropiny na dawkę, w odstępie co 0,050 mg somatropiny.

Przed pierwszym wstrzyknięciem należy sprawdzić przepływ hormonu wzrostu, aby zapewnić prawidłowe dawkowanie i uniknąć wstrzyknięcia powietrza. Nie stosować produktu Norditropin FlexPro, jeśli na końcu igły nie pojawi się kropla hormonu wzrostu. Dawka jest nastawiana przez obracanie pokrętła nastawiania dawki, do momentu aż żądana dawka pojawi się w okienku wskaźnika dawki. Jeśli wybrana zostanie niewłaściwa dawka, można ją skorygować przez obracanie pokrętła nastawiania dawki w przeciwną stronę. Naciśnięcie przycisku podania dawki spowoduje wstrzyknięcie dawki.

Produkt leczniczy Norditropin FlexPro nie powinien być energicznie wstrząsany.

Nie należy stosować produktu Norditropin FlexPro jeżeli roztwór hormonu wzrostu jest mętny lub zmienił barwę. Należy to sprawdzić, obracając wstrzykiwacz góra - dół, raz lub dwa razy.

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 Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Norditropin FlexPro, 5 mg/1,5 ml Pozwolenie nr 29726
Norditropin FlexPro, 10 mg/1,5 ml Pozwolenie nr 29727

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 maja 2026

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2026