

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5ml injekčný roztok v náhradnej náplni
Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5ml injekčný roztok v náhradnej náplni

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml
Jeden ml roztoku obsahuje 3,3 mg somatropínu

Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml
Jeden ml roztoku obsahuje 6,7 mg somatropínu

somatropín (vyrobený technológiou rekombinantnej DNA v E-coli)

1 mg somatropínu zodpovedá 3 IU (medzinárodná jednotka) somatropínu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v náhradnej náplni

Číry, bezfarebný roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Deti:

Poruchy rastu zapríčinené nedostatkom rastového hormónu (GHD)

Porucha rastu u dievčat spôsobená gonadálnou dysgenézou (Turnerov syndróm)

Spomalenie rastu u predpubertálnych detí zapríčinené chronickým ochorením obličiek

Porucha rastu (aktuálna výška SDS < -2,5 a výška korigovaná na výšku rodičov SDS < -1) u vzrastom malých detí, ktoré sa narodili malé vzhľadom ku gestačnému veku (SGA), s pôrodnou váhou a/alebo dĺžkou menej ako -2 SD, u ktorých zlyháva dobehnutie rastu (HV SDS rastovej rýchlosti < 0 počas posledného roku), do 4 rokov alebo neskôr.

Porucha rastu spôsobená Noonanovej syndrómom.

Dospelí:

Vznik nedostatku rastového hormónu v detstve:

Pacienti so vznikom nedostatku rastového hormónu GHD v detstve, majú byť znovu vyšetrení na sekrečnú kapacitu po ukončení rastu. Testovanie sa nevyžaduje u tých, ktorí majú nedostatok viac ako troch hormónov hypofýzy, so závažným GHD spôsobeným genetickou príčinou, kvôli štrukturálnym anomáliam hypotalamu/hypofýzy, kvôli nádoru centrálného nervového systému alebo kvôli vysokým dávkam kraniálneho ožiarenia alebo so sekundárnym GHD pri ochorení alebo poškodení hypofýzy/hypotalamu, ak merania inzulínu podobného rastovému faktoru 1 (IGF-1) v sére sú < -2 SDS po minimálne štyroch týždňoch liečby rastovým hormónom. U všetkých ostatných pacientov je vyžadované meranie IGF-1 a jeden stimulačný test rastovým hormónom.

Vznik nedostatku rastového hormónu v dospelosti:

Zjavný GHD pri známom hypotalamo-hypofýzovom ochorení, kraniálnom ožiarení a traumatickom poranení mozgu. GHD by mal byť spojený s ďalším deficitom v osi, iným ako nedostatok prolaktínu. GHD má byť dokázaný jedným stimulačným testom, po začatí zodpovedajúcej substitučnej liečby pre iný nedostatok hormónov hypofyzálnej osi.

U dospelých sa používa inzulínový tolerančný test ako stimulačný test voľby. Ak je inzulínový tolerančný test kontraindikovaný, musí byť použitý alternatívny stimulačný test. Odporúča sa kombinovaný test arginín-rastový hormón uvoľňujúci hormón. Môže sa tiež uvažovať o použití arginínového alebo glukagónového testu, aj keď tieto testy majú nižšiu diagnostickú hodnotu ako inzulínový tolerančný test.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Norditropin má predpisovať len lekár špecialista, ktorý má znalosti o spôsobe liečenia.

Dávkovanie

Dávkovanie je individuálne a musí sa vždy upraviť podľa individuálnej klinickej a biochemickej odpovede pacienta na liečbu.

Všeobecne odporúčané dávky:

Pediatrická populácia:

Nedostatok rastového hormónu

0,025 – 0,035 mg/kg/deň alebo 0,7 – 1,0 mg/m²/deň

Keď GHD pretrváva po ukončení rastu, liečba rastovým hormónom má pokračovať, aby sa docielil úplný somatický vývoj dospelého, vrátane svalovej telesnej hmoty a prírastku kostných minerálov (poučenie o dávkovaní, pozri Substitučná liečba dospelých).

Turnerov syndróm

0,045 – 0,067 mg/kg/deň alebo 1,3 – 2,0 mg/m²/deň

Chronické ochorenie obličiek

0,050 mg/kg/deň alebo 1,4 mg/m²/deň (pozri časť 4.4)

Malý vzrast vzhľadom ku gestačnému veku:

0,035 mg/kg/deň alebo 1,0 mg/m²/deň

Do dosiahnutia konečnej výšky sa obvykle odporúča dávka 0,035 mg/kg/deň (pozri časť 5.1). Liečba má byť ukončená po prvom roku liečby, ak rýchlosť rastu SDS je pod +1.

Liečba má byť ukončená, ak rýchlosť rastu je < 2 cm/rok a, ak vyšetrenie potvrdí, že kostný vek je > 14 rokov (dievčatá), alebo je > 16 rokov (chlapci), čo zodpovedá uzavretiu epifyzálnych rastových štrbín.

Noonanovej syndróm:

Odporúčaná dávka je 0,066 mg/kg/deň, avšak v niektorých prípadoch môže byť dávka 0,033 mg/kg/deň dostatočná (pozri časť 5.1).

Liečba sa má ukončiť, keď sa uzatvorí epifýza (pozri časť 4.4).

Dospelá populácia:

Substitučná liečba dospelých

Dávkovanie sa musí upraviť podľa potrieb jednotlivého pacienta.

U pacientov so vznikom GHD v detstve je odporúčaná dávka pri obnovení liečby 0,2 – 0,5 mg/deň s následným nastavením dávky na základe stanovenia koncentrácie IGF-1.

U pacientov so vznikom GHD v dospelosti sa odporúča začať liečbu s nízkou dávkou: 0,1 – 0,3 mg/deň. Odporúča sa túto dávku v mesačných intervaloch postupne zvyšovať v závislosti na klinickej odpovedi a výskyte nežiaducich účinkov u pacienta. Na titráciu správneho dávkovania môže slúžiť hodnota séra IGF-1. U žien môžu byť potrebné vyššie dávky ako u mužov, pričom muži vykazujú počas liečby zvyšujúcu sa citlivosť na IGF-1. Existuje riziko, že u pacientok, najmä u tých, ktoré užívajú perorálnu substitučnú estrogénovú liečbu, môže dôjsť k poddávkovaniu, zatiaľ čo u mužov k predávkovaniu. Požiadavky na dávku vekom klesajú. Udržiavacia dávka sa individuálne značne líši, od pacienta k pacientovi, ale zriedkavo prevyšuje 1,0 mg/deň.

Spôsob podávania

Všeobecne sa odporúča denné subkutánne podávanie vo večerných hodinách. Miesta podávania injekcie sa majú meniť, aby sa zabránilo lipoatrofii.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Somatropín sa nesmie užívať, keď existuje akýkoľvek dôkaz o aktivite nádora. Intrakraniálne nádory musia byť inaktívne a pred začatím liečby rastovým hormónom (GH), musí byť ukončená protinádorová liečba. Liečba sa má ukončiť, ak sa preukáže rast nádora.

Somatropín sa nemá užívať na podporu longitudinálneho rastu detí s uzavretými epifýzami.

Pacienti s akútnym závažným ochorením s komplikáciami po chirurgickom zákroku na otvorenom srdci, po operácii brucha, po polytraume, s akútnym respiračným zlyhaním, alebo podobnými stavmi, nemajú byť liečení somatropínom (pozri časť 4.4).

U detí s chronickým ochorením obličiek sa má liečba liekom Norditropin SimpleXx ukončiť pri transplantácii obličky.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Deti liečené somatropínom musia byť pravidelne vyšetrované špecialistom na rast detí. Liečba somatropínom sa má vždy začať len na odporúčanie lekára špecialistu, ktorý má znalosti o spôsobe

liečby nedostatku rastového hormónu. Toto platí aj pre liečbu Turnerovho syndrómu, chronického ochorenia obličiek, SGA a Noonanovej syndrómu. Údaje o konečnej telesnej výške v dospelosti sú obmedzené pre deti s Noonanovej syndrómom a nie sú k dispozícii pre deti s chronickým ochorením obličiek.

Maximálna odporúčaná denná dávka sa nemá prekročiť (pozri časť 4.2).

Stimulácia longitudinálneho rastu u detí sa dá predpokladať len do uzatvorenia epifýzy.

Deti

Liečba nedostatku rastového hormónu u pacientov s Praderovým-Williho syndrómom

Boli zaznamenané náhle úmrtia po začatí liečby somatropínom u pacientov s Praderovým-Williho syndrómom, ktorí mali jeden alebo viac nasledujúcich rizikových faktorov: závažná obezita, obštrukcia horných dýchacích ciest v anamnéze, alebo spánkové apnoe, alebo neidentifikovaná respiračná infekcia.

Malý vzrast vzhľadom ku gestačnému veku

U nízkych detí narodených s SGA majú byť pred začatím liečby vylúčené iné diagnózy, alebo spôsoby liečby, ktoré by mohli vysvetľovať poruchu rastu.

Skúsenosti so začatím liečby u pacientov s SGA tesne pred nástupom puberty sú obmedzené. Preto sa neodporúča začať liečbu tesne pred začiatkom puberty.

Skúsenosti s pacientami so Silverovým-Russellovým syndrómom sú obmedzené.

Turnerov syndróm

U pacientov s Turnerovým syndrómom liečených somatropínom sa odporúča monitorovanie rastu rúk a chodidiel, a ak sa spozoruje zvýšený rast, má sa uvažovať o znížení dávky na nižšiu hodnotu dávkovacieho rozsahu.

Dievčatá s Turnerovým syndrómom majú všeobecne zvýšené riziko zápalu stredného ucha a preto sa odporúča otologické vyšetrenie najmenej raz ročne.

Chronické ochorenie obličiek

Dávkovanie u detí s chronickým ochorením obličiek je individuálne a musí sa upraviť podľa individuálnej odpovede pacienta na liečbu (pozri časť 4.2). Poruchy rastu sa majú jasne stanoviť pred liečbou somatropínom, sledovaním rastu minimálne jeden rok, popri optimálnej liečbe ochorenia obličiek. Počas liečby somatropínom sa má pokračovať v konzervatívnej liečbe urémie obvyklými liekmi, a ak je to potrebné, aj v dialýze.

U pacientov s chronickým ochorením obličiek dochádza za normálnych okolností k poklesu funkcie obličiek, ako prejav prirodzeného priebehu ich ochorenia. Ako preventívne vyšetrenie sa má počas liečby somatropínom sledovať činnosť obličiek so zameraním na nadmerný pokles alebo nárast rýchlosti glomerulárnej filtrácie (čo možno pripísať hyperfiltrácii).

Skolióza

Je známe, že skolióza je častejšia u niektorých skupín pacientov liečených somatropínom, napríklad s Turnerovým syndróm a Noonanovej syndróm. Okrem toho rýchly rast u ktoréhokoľvek dieťaťa môže spôsobiť rozvoj skoliózy. Nepreukázalo sa, že somatropín zvyšuje incidenciu alebo závažnosť skoliózy. Počas liečby sa majú sledovať prejavy skoliózy.

Glukóza v krvi a inzulín

Pri Turnerovom syndróme a u detí s SGA sa odporúča merať inzulín na lačno a glukózu v krvi pred začatím liečby a potom raz ročne. U pacientov so zvýšeným rizikom diabetu (napr. diabetes v rodinnej

anamnéze, obezita, závažná inzulínová rezistencia, hyperpigmentácia zhrubnutej pokožky) sa má vykonať orálny glukózový tolerančný test (OGTT). Ak sa zistí diabetes, somatropín sa nemá podávať.

Pretože somatropín ovplyvňuje metabolizmus cukrov, majú sa pacienti sledovať kvôli prejavom glukózovej intolerancie.

IGF-1

Pri Turnerovom syndróme a u detí s SGA sa odporúča merať hladinu IGF-1 pred začatím liečby a potom dvakrát ročne. Ak opakované merania hladín IGF-1 prekračujú +2 SD v porovnaní s referenčnými hodnotami pre vek a charakter puberty, dávka sa má znížiť, aby hladina IGF-1 dosiahla hodnotu v normálnom rozmedzí.

Celková výška získaná liečbou nízkych detí narodených s SGA somatropínom, môže byť menšia, ak sa liečba ukončí pred dosiahnutím konečnej výšky.

Dospelí

Nedostatok rastového hormónu u dospelých

Nedostatok rastového hormónu u dospelých je celoživotné ochorenie a má sa tak aj liečiť, hoci skúsenosti s pacientami staršími ako 60 rokov a pacientami s nedostatkom rastového hormónu v dospelosti, liečenými dlhšie ako päť rokov, sú zatiaľ obmedzené.

Dospelí a deti

Pankreatitída

U pacientov liečených somatropínom, najmä u detí, u ktorých sa objaví bolesť brucha, sa má vziať do úvahy pankreatitída, aj keď jej výskyt je zriedkavý.

Všeobecne

Novotvary

Neexistujú dôkazy o zvýšenom riziku nových primárnych karcinómov u detí alebo dospelých, liečených somatropínom.

U pacientov s úplnou remisiou nádorov alebo malígneho ochorenia, nebola liečba somatropínom spojená so zvýšeným počtom recidív.

Celkovo bol pozorovaný mierny nárast druhých novotvarov u pacientov, ktorí v detstve prekonal rakovinu a liečili sa rastovým hormónom, pričom najčastejšie sa vyskytli intrakraniálne nádory. Dominantným rizikovým faktorom druhých novotvarov sa javí predchádzajúce vystavenie radiácii.

Pacientov, u ktorých sa dosiahla úplna remisia malígneho ochorenia, je potrebné pozorne sledovať kvôli novej recidíve po začatí liečby somatropínom.

Leukémia

Leukémia bola hlásená u malého počtu pacientov s nedostatkom rastového hormónu, niektorí z nich boli liečení somatropínom. Nedokázalo sa, že výskyt leukémie je častejší u pacientov liečených rastovým hormónom bez predispozičných faktorov.

Benígna intrakraniálna hypertenzia

V prípade silnej alebo opakujúcej sa bolesti hlavy, porúch zraku, nauzey a/alebo vracania, sa odporúča oftalmoskopické vyšetrenie pre možný edém papily. Ak sa edém papily potvrdí, je potrebné myslieť na benígnu intrakraniálnu hypertenziu, a ak je potrebné, má sa liečba somatropínom prerušiť.

V súčasnosti neexistuje jednoznačný postoj, aké klinické stanovisko zaujať k pokračovaniu v liečbe u pacientov po úprave intrakraniálnej hypertenzie. Ak sa znovu začne liečba somatropínom, je potrebné dôkladne sledovať symptómy intrakraniálnej hypertenzie.

Pacienti so sekundárnym nedostatkom rastového hormónu pri intrakraniálnej lézii, majú byť pravidelne vyšetrovaní na odhalenie prípadnej progresie, alebo recidívy základného chorobného procesu.

Funkcia štítnej žľazy

Somatropín zvyšuje tyroidálnu premenu T4 na T3 a môže ako taký odhaliť začínajúcu hypotyreózu. Monitorovanie funkcie štítnej žľazy sa má vykonávať u všetkých pacientov. U pacientov s hypopituitarizmom, štandardná substitučná liečba musí byť pozorne monitorovaná, keď sa podáva somatropín.

U pacientov s progresívnym ochorením hypofýzy sa môže vyvinúť hypotyreóza. Pacienti s Turnerovým syndrómom majú zvýšené riziko vzniku primárnej hypotyreózy spojené s tvorbou protilátok proti hormónu štítnej žľazy. Keďže hypotyreóza sa môže prelínať s reakciou na liečbu somatropínom, pacientom sa majú pravidelne sledovať funkcie štítnej žľazy a keď je to indikované, majú sa liečiť tyroxínom.

Citlivosť na inzulín

Pretože somatropín môže znižovať citlivosť na inzulín, pacienti majú byť monitorovaní na dôkaz glukózovej intolerancie (pozri časť 4.5). U pacientov s diabetom, po začatí liečby liekmi obsahujúcimi somatropín, môže byť potrebné upraviť dávku inzulínu. Pacienti s diabetom, alebo glukózovou intoleranciou, majú byť pozorne sledovaní počas liečby somatropínom.

Protilátky

Ako u všetkých liekov obsahujúcich somatropín, u malého percenta pacientov sa môžu vytvoriť protilátky proti somatropínu. Schopnosť väzby týchto protilátok je nízka a nemá žiadny vplyv na rýchlosť rastu. Testovanie na protilátky proti somatropínu sa má vykonať u pacientov, s nedostatočnou odpoveďou na liečbu.

Akútna nadobličková insuficiencia

Zavedenie liečby somatropínom môže viesť k inhibícii 11 β HSD-1 a zníženiu koncentrácií kortizolu v sére. U pacientov liečených somatropínom môže byť odhalený skoršie nediagnostikovaný centrálny (sekundárny) hypoadrenalizmus a môže sa vyžadovať substitúcia glukokortikoidov. U pacientov liečených substitučnou glukokortikoidovou terapiou v dôsledku skoršie diagnostikovaného hypoadrenalizmu môže byť po začatí liečby somatropínom potrebné zvýšenie udržiavacích alebo stresových dávok (pozri časť 4.5).

Použitie s perorálnou estrogénovou terapiou

Ak žena, ktorá používa somatropín, začne s perorálnou estrogénovou liečbou, dávku somatropínu môže byť potrebné zvýšiť, aby sa hladiny sérového IGF-1 udržali v rozsahu primeraného veku. Naopak, ak žena používajúca somatropín preruší perorálnu liečbu estrogénom, dávka somatropínu sa môže znížiť, aby sa predišlo nadbytku rastového hormónu a/alebo vedľajším účinkom (pozri časť 4.5).

Skĺznutie epifýzy hlavy femuru

Skĺznutie epifýz bedra u pacientov s endokrinnými poruchami, vrátane nedostatku rastového hormónu, sa môže vyskytnúť častejšie ako u bežnej populácie. Pacienta liečeného somatropínom, u ktorého sa vyvinie krívanie alebo sa sťažuje na bolesť bedra alebo kolena, má vyšetriť lekár.

Skúsenosti z klinických štúdií

Dve placebom kontrolované klinické štúdie pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti, dokázali zvýšenie úmrtnosti pacientov trpiacich akútnymi závažnými ochoreniami spôsobenými komplikáciami po operáciách na otvorenom srdci alebo brušnej dutiny polytraume alebo akútnou respiračnou nedostatočnosťou, ktorí boli liečení vysokými dávkami somatropínu (5,3-8 mg/deň). Bezpečnosť ďalšej liečby somatropínom u pacientov užívajúcich substitučné dávky na schválené indikácie, u ktorých sa

súčasne vyvinuli tieto ochorenia, nebola stanovená. Preto možný prínos pokračujúcej liečby somatropínom sa musí zvážiť u pacientov s akútnymi závažnými ochoreniami, v porovnaní s možným rizikom.

Jedna otvorená, randomizovaná klinická štúdia (rozsah dávky 0,045 – 0,090 mg/kg/deň) s pacientkami s Turnerovým syndrómom ukázala tendenciu k riziku zápalu zvukovodu a zápalu stredného ucha v závislosti na dávke. Zvýšenie ušných infekcií nemalo za následok viac operácií ucha/endoskopických vyšetrení v porovnaní so skupinou s nižšou dávkou v tejto klinickej štúdií.

Pomocné látky

Norditropin obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v 1,5 ml, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežná liečba glukokortikoidmi inhibuje rast podporujúci účinok lieku Norditropin. Pacienti s deficienciou ACTH majú mať starostlivo upravenú svoju substitučnú liečbu glukokortikoidmi, aby sa zabránilo akémukoľvek inhibičnému účinku na rast.

Rastový hormón znižuje konverziu kortizónu na kortizol a môže odhaliť predtým neobjavený centrálny hypoadrenalizmus alebo znížiť účinnosť nízkych dávok substitučných glukokortikoidov (pozri časť 4.4).

U žien počas perorálnej estrogénovej substitučnej liečby môže byť potrebná vyššia dávka rastového hormónu na dosiahnutie cieľa liečby (pozri časť 4.4).

Údaje z interakčnej štúdie vykonanej u dospelých s nedostatkom rastového hormónu potvrdili, že podávanie somatropínu môže zvýšiť klírens zlúčenín, o ktorých je známe, že sú metabolizované izoenzymami cytochrómu P450. Klírens zlúčenín metabolizovaných cytochrómom P450 3A4 (napr. pohlavné steroidy, kortikosteroidy, antikonvulzíva, a cyklosporín) môže byť veľmi zvýšený, čo má za následok znížené plazmatické hladiny týchto zlúčenín. Klinický význam nie je známy.

Účinok somatropínu na konečnú výšku môže byť tiež ovplyvnený liečbou inými hormónmi, napr. gonadotropínom, anabolickými steroidmi, estrogénom a hormónmi štítnej žľazy.

U pacientov liečených inzulínom môže byť po začatí liečby somatropínom, potrebné upraviť dávku inzulínu (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie boli vykonané len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska vplyvu na graviditu, embryonálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní lieku v gravidite. Preto sa neodporúča užívanie liekov obsahujúcich somatropín, počas gravidity a potenciálne fertilným ženám, ktoré neužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie s liekmi obsahujúcimi somatropín s dojčiacimi ženami. Nie je známe, či sa somatropín vylučuje do materského mlieka. Preto treba byť opatrný, keď sa lieky obsahujúce somatropín podávajú dojčiacim ženám.

Fertilita

Neuskutočnili sa štúdie fertility s liekom Norditropin.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Norditropin SimpleXx nemá žiadny, alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Pre pacientov s nedostatkom rastového hormónu je charakteristická strata mimobunkového objemu. Po začatí liečby somatropínom sa táto strata upraví. Retencia tekutín sa môže prejavovať periférnym edémom najmä u dospelých. Menej častý je syndróm karpálneho tunela, ale u dospelých sa môže vyskytnúť. Tieto symptómy sú zvyčajne prechodného charakteru, závisia od dávky a môžu si vyžadovať prechodné zníženie dávky. Môže sa vyskytnúť mierna bolesť kĺbov, bolesť svalov a parestézia, ktoré sú obvykle prechodného charakteru.

Nežiaduce účinky u detí sú menej časté alebo zriedkavé.

Skúsenosti z klinických štúdií:

Triedy orgánových systémov	<u>Veľmi časté</u> ($\geq 1/10$)	<u>Časté</u> ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	<u>Menej časté</u> ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	<u>Zriedkavé</u> ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>			U dospelých Diabetes mellitus 2. typu	
<u>Poruchy nervového systému</u>		U dospelých bolesť hlavy a parestézia	U dospelých syndróm karpálneho tunela. U detí bolesť hlavy	
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>			U dospelých pruritus	U detí vyrážka
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a, spojivového tkaniva</u>		U dospelých bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a bolesť svalov	U dospelých stuhnutosť svalov	U detí bolesť kĺbov a bolesť svalov

<u>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</u>			U dospelých a detí gynekomastia	
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podávania</u>	U dospelých periférny edém (pozri text vyššie)		U dospelých a detí bolesť v mieste podávania injekcie. U detí reakcie v mieste podávania injekcie.	U detí periférny edém

U detí s Turnerovým syndrómom bol hlásený počas liečby somatropínom zvýšený rast rúk a chodidiel.

V jednej otvorenej randomizovanej klinickej štúdií u pacientok s Turnerovým syndrómom bola pozorovaná tendencia k zvýšenej incidencii zápalu stredného ucha pri vysokých dávkach lieku Norditropin. Avšak zvýšenie počtu ušných infekcií nemalo za následok viac operácií ucha/endoskopických vyšetrení, v porovnaní so skupinou pacientok s nižšou dávkou v tejto štúdií.

Postmarketingové skúsenosti:

Okrem vyššie uvedených nežiaducich reakcií liekov, boli spontánne hlásené tie, ktoré sú uvedené nižšie a podľa všeobecného názoru sa považujú za potenciálne súvisiace s liečbou liekom Norditropin. Frekvencia týchto nežiaducich účinkov sa nedá odhadnúť z dostupných údajov:

- Nádory benígne a malígne (vrátane cýst a polypov): Leukémia bola hlásená u malého počtu pacientov s deficitom rastového hormónu (pozri časť 4.4)
- Poruchy imunitného systému: Hypersenzitivita (pozri časť 4.3). Tvorba protilátok proti somatropínu. Titre a schopnosť viazania týchto protilátok bola veľmi nízka a neinterferuje s reakciou na rast pri podávaní lieku Norditropin
- Endokrinné poruchy: Hypotyreóza. Pokles hladiny tyroxínu v sére (pozri časť 4.4)
- Metabolizmus a poruchy výživy: Hyperglykémia (pozri časť 4.4)
- Poruchy nervového systému: Benígna intrakraniálna hypertenzia (pozri časť 4.4)
- Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: Legg-Calvé-Perthesova choroba. Legg-Calvé-Perthesova choroba sa častejšie vyskytuje u pacientov nízkeho veku
- Laboratórne vyšetrenia: Zvýšenie hladiny alkalického fosfatázy v krvi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Akútne predávkovanie môže najprv viesť k hypoglykémii a následne k hyperglykémii. Táto znížená glykémia stanovená biochemicky býva bez klinických prejavov hypoglykémie. Dlhodobé predávkovanie môže mať za následok prejavy a príznaky zhodné so známymi účinkami pri nadbytku ľudského rastového hormónu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Somatropín a analógy somatropínu. ATC: H01AC01.

Mechanizmus účinku

Norditropin SimpleXx obsahuje somatropín, ľudský rastový hormón vyrobený rekombinantnou DNA technológiou. Je to anabolický peptid zo 191 aminokyselinami, stabilizovaný dvoma disulfidickými mostíkmi s molekulovou hmotnosťou približne 22000 Daltonov.

Hlavným účinkom somatropínu je stimulácia kostrového a telesného rastu a výrazný vplyv na metabolické procesy v tele.

Farmakodynamické účinky

Pri liečbe deficitu rastového hormónu, nastáva normalizácia stavby tela, čo vedie k zvýšeniu svalovej hmoty a zníženiu tukovej hmoty.

Účinok somatropínu je spôsobený predovšetkým prostredníctvom inzulínu podobným rastovým faktorom 1 (IGF-1), ktorý sa produkuje v tkanivách celého tela, ale najviac sa ho tvorí v pečeni. Viac ako 90 % IGF-1 sa viaže na väzbové bielkoviny (IGFBP), z ktorých je najdôležitejšia IGFBP-3.

Lipolytický a bielkoviny šetriaci účinok hormónu je obzvlášť významný počas stresu.

Somatropín tiež zvyšuje kostný metabolizmus, čo sa prejaví zvýšením hladiny kostných markerov v plazme, ktoré je možné stanoviť biochemicky. U dospelých sa kostná hmota mierne znižuje počas prvých mesiacov liečby, čo je spôsobené výraznejšou resorpciou kostí, avšak pri pokračujúcej liečbe sa kostná hmota zvyšuje.

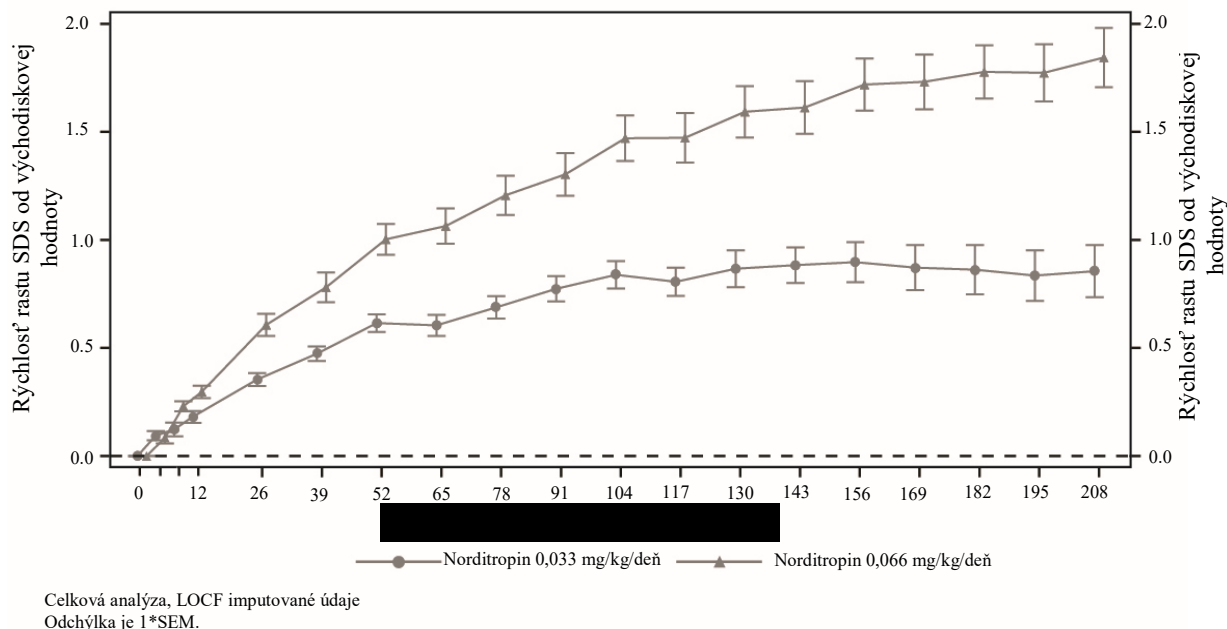
Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinických štúdiách u malých detí narodených s SGA boli použité na liečbu dávky 0,033 a 0,067 mg/kg/deň, až do dosiahnutia konečnej výšky. U 56 pacientov, ktorí boli nepretržite liečení a dosiahli (približne) konečnú výšku, priemerná zmena výšky na začiatku liečby bola +1,90 SDS (0,033 mg/kg/deň) a +2,19 SDS (0,067 mg/kg/deň). Literárne údaje o neliečených SGA deťoch bez včasného prirodzeného dobehnutia výšky, naznačujú oneskorený rast 0,5 SDS. Dlhodobé údaje o bezpečnosti sú zatiaľ obmedzené.

Účinok podporujúci rast bol pozorovaný po 104 týždňoch (primárny cieľový ukazovateľ) a 208 týždňovej liečbe liekom Norditropin s dávkovaním raz denne 0,033 mg/kg/deň a 0,066 mg/kg/deň u 51 detí vo veku 3 až <11 rokov s malým vzrastom v dôsledku Noonanovej syndrómu.

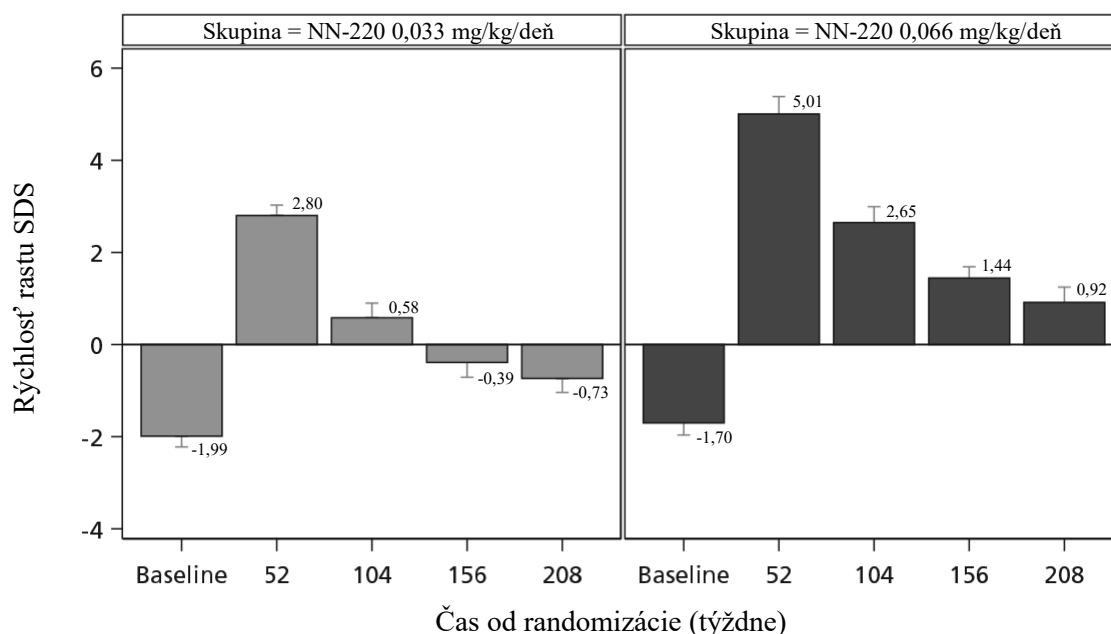
Štatisticky významný nárast z východiskovej hodnoty na priemernú výšku SDS v 104. týždni (primárny cieľový ukazovateľ) bol pozorovaný pri dávke 0,033 mg/kg/deň (0,84 SDS) a 0,066 mg/kg/deň (1,47 SDS). Priemerný rozdiel 0,63 SDS [95 % IS: 0,38; 0,88] bol pozorovaný medzi skupinami v 104.

týždni; rozdiel bol väčší ako po 208 týždňoch s priemerným rozdielom 0,99 SDS [95 % IS: 0,62; 1,36] (obrázok 1).



Obrázok 1 Rýchlosť rastu SDS (národná) z východiskovej hodnoty do týždňa 208

Priemerná rýchlosť rastu a rýchlosť rastu SDS sa výrazne zvýšila z východiskovej hodnoty počas prvého roku liečby s vyšším nárastom s 0,066 mg/kg/deň ako s 0,033 mg/kg/deň. Priemerná rýchlosť rastu SDS bola udržaná nad 0 v oboch skupinách po dvoch rokoch liečby a tiež po štyroch rokoch liečby v skupine 0,066 mg/kg/deň. Rýchlosť rastu SDS bola vyššia s 0,066 mg/kg/deň ako s 0,033 mg/kg/deň počas doby skúšania (obrázok 2).



Celková analýza, LOCF imputované údaje.
Východisková hodnota: rýchlosť rastu od 1 roka pred skríningom do týždňa 0.
Odchýlka je 1*SEM.

Obrázok 2 Rýchlosť rastu SDS (národná) z východiskovej hodnoty do týždňa 208

Údaje o konečnej výške boli zozbierané od 24 pediatrických pacientov (18 zahrnutých v dvojročnej prospektívnej, otvorenej, randomizovanej, paralelnej štúdií a šiestich, ktorí postupovali podľa protokolu bez randomizácie). Po iniciačnej dvojročnej prospektívnej štúdií sa pokračovalo s liekom Norditropin až do konečnej výšky. Na konci liečby väčšina jedincov (16/24) dosiahla konečnú výšku v rámci normálneho národného rozmedzia (> 2 SDS).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sledovaním deviatich pacientov s nedostatkom rastového hormónu po intravenóznom podaní lieku Norditropin v infúznom roztoku (33 ng/kg/min počas 3 hodín) sa získali tieto výsledky: sérový polčas bol $21,1 \pm 1,7 \text{ min}$, stupeň metabolického klírensu bol $2,33 \pm 0,58 \text{ ml/kg/min}$ a distribučný interval bol $67,6 \pm 14,6 \text{ ml/kg}$.

Subkutánna injekcia lieku Norditropin SimpleXx ($2,5 \text{ mg/m}^2$) podaná 31 zdravým osobám (s endogénnym potláčaním somatropínu kontinuálnou infúziou somatostatínu) poskytla nasledovné výsledky:

Maximálna koncentrácia ľudského rastového hormónu ($42\text{--}46 \text{ ng/ml}$) sa dosiahla po približne 4 hodinách. Potom ľudský rastový hormón klesal s polčasom premeny asi 2,6 hodiny.

V ďalšom sa ukázalo, že rozdielne sily lieku Norditropin SimpleXx boli navzájom bioekvivalentné, ako aj s liekom Norditropin na rekonštitúciu po subkutánnej injekcii zdravým osobám.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Celkové farmakologické účinky na CNS, srdcovocievny a respiračný systém sledované po podávaní lieku Norditropin SimpleXx so zvýšenou degradáciou alebo bez nej, boli sledované u myši a potkanov; hodnotila sa aj funkcia obličiek. Degradovaný produkt nevykazoval žiadne rozdiely v účinku, v porovnaní s liekom Norditropin SimpleXx a Norditropin. Všetky tri sily lieku ukázali očakávaný, na veľkosti dávky závislý, pokles objemu moča a zadržanie sodíkových a chloridových iónov.

U potkanov bola dokázaná podobná farmakokinetika medzi liekom Norditropin SimpleXx a liekom Norditropin. Degradovaný Norditropin SimpleXx bol bioekvivalentný s liekom Norditropin SimpleXx.

Toxicita po jednorazovej a opakovanej dávke a lokálna tolerancia sa skúmala u lieku Norditropin SimpleXx alebo degradovaného produktu. Nebol pozorovaný žiadny toxický účinok alebo poškodenie svalového tkaniva.

Pri testovaní toxicity poloxameru 188 na myšiach, potkanoch, králikoch a psoch sa nepreukázala žiadna toxicita.

Poloxamer 188 bol rýchlo absorbovaný z miesta podania injekcie bez zreteľnej retencie dávky v mieste podania injekcie. Poloxamer 188 sa vylučoval primárne močom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Histidín
Poloxamer 188
Fenol
Voda na injekciu
Kyselina chlorovodíková na úpravu pH
Hydroxid sodný na úpravu pH

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po prvom otvorení: Uchovávať maximálne 4 týždne v chladničke (2°C – 8°C).

Prípadne, liek sa môže uchovávať maximálne 3 týždne pri teplote do 25°C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote (2°C – 8°C) v krabičke na ochranu pred svetlom.

Neuchovávať v mrazničke.

Neuchovávať v blízkosti žiadnych chladiacich jednotiek.

Ako uchovávať liek po prvom otvorení, pozri časť 6.3.

Neuchovávať v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5ml:

5 mg v 1,5 ml roztoku v náhradnej náplni (sklo typu I) na jednom konci uzavretej gumovou zátkou (gumová zátku typu I) v tvare piestu a na druhom konci laminátovou gumenou zátkou (gumová zátku typu I) v tvare disku utesnená hliníkovým viečkom. Hliníkové viečko je utesnené farebným (oranžovým) viečkom. Veľkosti balenia sú 1 a 3 náhradné náplne a skupinové balenie 5 x 1 náplň. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5ml:

10 mg v 1,5 ml roztoku v náhradnej náplni (sklo typu I) na jednom konci uzavretej gumovou zátkou (gumová zátku typu I) v tvare piestu a na druhom konci laminátovou gumenou zátkou (gumová zátku typu I) v tvare disku utesnená hliníkovým viečkom. Hliníkové viečko je utesnené farebným (modrým) viečkom. Veľkosti balenia sú 1 a 3 náhradné náplne a skupinové balenie 5 x 1 náplň. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Náhradné náplne sú v blistri, ktorý je zabalený v krabíčke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml (oranžový) a 10 mg/1,5 ml (modrý) sa má predpisovať na používanie len s perom so zodpovedajúcou farbou NordiPen (NordiPen 5 (oranžové), NordiPen 10 (modré)). Pokiaľ sa nepoužíva farebne zodpovedajúce pero, bude to mať za následok nepresné dávkovanie. Návod na používanie Norditropin SimpleXx v pere NordiPen je súčasťou balenia. Pacienti majú byť poučení, aby si tento návod veľmi pozorne prečítali.

Pacienti majú byť upozornení, aby si vždy, predtým ako sa dotknú lieku Norditropin, dôkladne umyli ruky mydlom a vodou a/alebo dezinfekčným prostriedkom. Norditropin sa nemá nikdy silne pretrepávať.

Nepoužite Norditropin SimpleXx, ak injekčný roztok rastového hormónu je zakalený alebo sfarbený.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml: Reg.č.: 56/0202/05-S
Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml: Reg.č.: 56/0068/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml

Dátum prvej registrácie: 19.7.2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14.4.2009

Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml

Dátum prvej registrácie: 5.4.2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14.4.2009

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2022/02228-Z1B

12/2022