

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο
Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο
Norditropin SimpleXx 15 mg/1,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml
Ένα ml διαλύματος περιέχει 3,3 mg σωματοτροπίνης

Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml
Ένα ml διαλύματος περιέχει 6,7 mg σωματοτροπίνης

Norditropin SimpleXx 15 mg/1,5 ml
Ένα ml διαλύματος περιέχει 10 mg σωματοτροπίνης

Σωματοτροπίνη (παραγόμενη με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA στην E-coli)

1 mg σωματοτροπίνης αντιστοιχεί σε 3 IU (Διεθνείς Μονάδες) σωματοτροπίνης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Παιδιά:

Ανεπαρκής ανάπτυξη οφειλόμενη σε έλλειψη αυξητικής ορμόνης

Ανεπαρκής ανάπτυξη σε κορίτσια με γοναδική δυσγενεσία (Σύνδρομο Turner)

Καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας οφειλόμενη σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχή της ανάπτυξης (τρέχον ύψος SDS < -2,5 και αναπροσαρμοσμένο γονικό ύψος SDS < -1) σε παιδιά με κοντό ανάστημα που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησης τους (SGA), με βάρος κατά τη γέννηση και/ή ύψος κάτω του -2 SD, που δεν πέτυχαν να αποκτήσουν την αναμενόμενη σωματική ανάπτυξη (HV SDS < 0 κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους) στην ηλικία των 4 ετών ή αργότερα.

Ανεπαρκής ανάπτυξη οφειλόμενη σε σύνδρομο Noonan.

Ενήλικες:

Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης που παρουσιάστηκε κατά την παιδική ηλικία:

Οι ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης που παρουσιάστηκε κατά την παιδική ηλικία θα πρέπει να επανεκτιμώνται για την ικανότητα έκκρισης αυξητικής ορμόνης μετά την ολοκλήρωση της ανάπτυξης. Ο

έλεγχος δεν απαιτείται για αυτούς με περισσότερες των τριών ελλείψεις ορμονών της υπόφυσης, με σοβαρή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης εξαιτίας καθορισμένου γενετικού παράγοντα, σε δομικές υποθαλαμικές ανωμαλίες της υπόφυσης, σε όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος ή σε υψηλή δόση ακτινοβολίας στο κρανίο ή δευτερεύουσα ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης λόγω υποφυσιοϋποθαλαμικής ασθένειας ή προσβολής, εάν οι μετρήσεις του αυξητικού παράγοντα 1 προσομοιάζοντας με την ινσουλίνη (IGF-1) στον ορό είναι SDS < -2 μετά από το λιγότερο τέσσερις εβδομάδες χωρίς θεραπεία με αυξητική ορμόνη. Για όλους τους υπόλοιπους ασθενείς απαιτείται ο έλεγχος των επιπέδων IGF-1 και η δοκιμασία διέγερσης της αυξητικής ορμόνης.

Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης που παρουσιάζεται κατά την ενήλικη ζωή:

Εμφανής ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης σε ασθενείς με γνωστή υποθαλαμική-υποφυσιακή νόσο, κρανιακή ακτινοβολία και κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης θα πρέπει να συσχετιστεί με ανεπάρκεια τουλάχιστον μιας ακόμα υποφυσιακής ορμόνης, εκτός της προλακτίνης. Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης θα πρέπει να δειχθεί με μία δοκιμασία διέγερσης της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης, αφού έχει προηγηθεί κατάλληλη θεραπεία υποκατάστασης των άλλων ορμονών που ελλείπουν.

Στους ενήλικες η δοκιμασία ανοχής στην ινσουλίνη είναι η δοκιμασία διέγερσης εκλογής. Σε περιπτώσεις όπου η δοκιμασία ανοχής στην ινσουλίνη αντενδείκνυται, πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές δοκιμασίες διέγερσης. Συνιστάται ο συνδυασμός δοκιμασίας αργινίνης και ορμόνης που προκαλεί την έκλυση αυξητικής ορμόνης. Δοκιμασίες αργινίνης ή γλυκαγόνης μπορούν επί πλέον να ληφθούν υπ' όψη. Εν τούτοις, οι δοκιμασίες αυτές θεωρούνται μικρότερης διαγνωστικής αξίας συγκρινόμενες με τη δοκιμασία ανοχής στην ινσουλίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Norditropin πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με ειδικές γνώσεις επί των θεραπευτικών ενδείξεων.

Δοσολογία

Η δοσολογία εξατομικεύεται και πρέπει πάντοτε να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ατομική κλινική και βιοχημική ανταπόκριση στη θεραπεία.

Η δοσολογία που συνιστάται γενικά είναι:

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Ανεπάρκεια έκκρισης αυξητικής ορμόνης

0,025-0,035 mg/kg/ημέρα ή 0,7-1,0 mg/m²/ημέρα

Εφόσον η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης παραμένει μετά την ολοκλήρωση της αύξησης, η θεραπεία με αυξητική ορμόνη πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί πλήρης σωματική ανάπτυξη ενήλικου συμπεριλαμβανομένης της μυϊκής σωματικής μάζας και της απόκτησης μέγιστης οστικής πυκνότητας (για οδηγίες σχετικά με τη δόση, βλέπε Θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες).

Σύνδρομο Turner

0,045-0,067 mg/kg/ημέρα ή 1,3-2,0 mg/m²/ημέρα

Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια

0,050 mg/kg/ημέρα ή 1,4 mg/m²/ημέρα (βλέπε λήμμα 4.4)

Παιδιά που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησης τους

0,035 mg/kg/ημέρα ή 1,0 mg/m²/ημέρα

Συνήθως συνιστάται μία δόση 0,035 mg/kg/ημέρα μέχρις ότου επιτευχθεί το τελικό ύψος (βλέπε λήμμα 5.1). Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μετά το πρώτο έτος της θεραπείας, αν η μεταβολή στην ταχύτητα αύξησης του ύψους είναι κάτω του +1.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται, αν η ταχύτητα αύξησης του ύψους είναι < 2 cm/έτος και, εάν απαιτείται επιβεβαίωση, η οστική ηλικία που αντιστοιχεί στο κλείσιμο των δίσκων των επιφύσεων αύξησης, είναι > 14 ετών (για τα κορίτσια) ή > 16 ετών (για τα αγόρια).

Σύνδρομο Noonan

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,066 mg/kg/ημέρα, ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, 0,033 mg/kg/ημέρα μπορεί να επαρκούν (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη σύγκλιση των επιφύσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενήλικος πληθυσμός:

Θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες

Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται στις ανάγκες κάθε ασθενούς.

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης πρωτοεμφανιζόμενη στην παιδική ηλικία, η συνιστώμενη δόση επανέναρξης είναι 0,2-0,5 mg/ημέρα με επακόλουθη ρύθμιση της δόσης με βάση τον καθορισμό της συγκέντρωσης του IGF-1.

Σε ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης στην ενηλικίωση, συνιστάται η θεραπεία να αρχίζει με χαμηλή δόση: 0,1-0,3 mg/ημέρα. Συνιστάται η βαθμιαία αύξηση της δοσολογίας κατά μηνιαία διαλείμματα, βασισμένη στην κλινική ανταπόκριση και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στον ασθενή. Τα επίπεδα IGF-1 του ορού μπορούν να χρησιμοποιούνται ως οδηγός για την τιτλοποίηση της δόσης. Οι γυναίκες μπορεί να απαιτούν υψηλότερες δόσεις από τους άνδρες, ενώ οι άνδρες εμφανίζουν αυξανόμενη ευαισθησία στον IGF-1 με την πάροδο του χρόνου. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει κίνδυνος οι γυναίκες, ειδικά εκείνες που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων από το στόμα, υπό-αντιμετωπίζονται ενώ οι άνδρες υποβάλλονται σε υπερβολική θεραπεία.

Οι ανάγκες στη δόση μειώνονται με την πάροδο της ηλικίας. Η δοσολογία συντήρησης ποικίλλει σημαντικά από άτομο σε άτομο, αλλά σπάνια υπερβαίνει το 1,0 mg/ημέρα.

Τρόπος χορήγησης

Γενικά, συνιστάται καθημερινή υποδόρια χορήγηση τις βραδινές ώρες. Το σημείο ένεσης πρέπει κάθε φορά να είναι διαφορετικό για την πρόληψη λιποατροφίας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η σωματροπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται όταν υπάρχει οποιαδήποτε ένδειξη ενεργότητας ενός όγκου. Οι ενδοκρανιακοί όγκοι πρέπει να είναι ανενεργοί και η αντινεοπλασματική θεραπεία πρέπει να έχει ολοκληρωθεί πριν από την έναρξη θεραπείας με αυξητική ορμόνη (GH). Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει ένδειξη ανάπτυξης όγκου.

Η σωματοτροπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την προώθηση της κατά μήκος σκελετικής ανάπτυξης σε παιδιά με κλειστές επιφύσεις.

Ασθενείς με οξεία κρίσιμη νόσο που πάσχουν από επιπλοκές κατόπιν επέμβασης ανοιχτής καρδιάς, χειρουργική επέμβαση κοιλιακής χώρας, πολλαπλό τυχαίο τραυματισμό, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ή παρόμοιες καταστάσεις δε θα πρέπει να ακολουθούν αγωγή με σωματοτροπίνη (βλέπε λήμμα 4.4).

Σε παιδιά με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία με Norditropin SimpleXx πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση μεταμόσχευσης νεφρών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιγνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Παιδιά σε θεραπεία με σωματοτροπίνη πρέπει να αξιολογούνται τακτικά από ειδικό στην παιδική ανάπτυξη. Η αγωγή με σωματοτροπίνη πρέπει να δίνεται πάντα μόνο από ιατρό με ειδικές γνώσεις στην ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης και στη θεραπεία της. Το ίδιο ισχύει και για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Turner, της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης και του συνδρόμου Noonan. Τα δεδομένα σχετικά με το τελικό ύψος ενήλικος μετά από τη χορήγηση του Norditropin σε παιδιά με σύνδρομο Noonan είναι περιορισμένα ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνεται (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η διέγερση της κατά μήκος σκελετικής ανάπτυξης σε παιδιά μπορεί να αναμένεται μόνο μέχρι τη σύγκλιση των επιφύσεων.

Παιδιά

Θεραπεία ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης σε ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi

Υπάρχουν αναφορές αιφνιδίου θανάτου μετά από την έναρξη της αγωγής με σωματοτροπίνη σε ασθενείς που πάσχουν από το σύνδρομο Prader-Willi, οι οποίοι είχαν έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: σοβαρή παχυσαρκία, ιστορικό απόφραξης των άνω αεραγωγών ή άπνοιας κατά τον ύπνο ή αδιευκρίνιστη λοίμωξη του αναπνευστικού.

Παιδιά που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησής τους

Σε παιδιά με κοντό ανάστημα που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησής τους, θα πρέπει να αποκλείονται πριν από την έναρξη της θεραπείας άλλοι ιατρικοί λόγοι ή θεραπείες που θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τη διαταραχή της αύξησης.

Η εμπειρία από την έναρξη της αγωγής σε παιδιά που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησής τους κατά την αρχή της εφηβείας είναι περιορισμένη. Επομένως δε συνιστάται η έναρξη της αγωγής στην αρχή της εφηβείας.

Η εμπειρία σε ασθενείς με σύνδρομο Silver-Russell είναι περιορισμένη.

Σύνδρομο Turner

Συνιστάται η παρακολούθηση της ανάπτυξης των άκρων χειρών και άκρων ποδών σε ασθενείς με σύνδρομο Turner που λαμβάνουν σωματοτροπίνη και θα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο μείωση της δόσης στο χαμηλότερο επίπεδο του εύρους δόσης εάν παρατηρηθεί αυξημένη ανάπτυξη.

Τα κορίτσια με σύνδρομο Turner γενικά εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μέσης ωτίτιδας, για τον λόγο αυτό συνιστάται ωτολογικός έλεγχος τουλάχιστον σε ετήσια βάση.

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Η δοσολογία σε παιδιά με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια εξατομικεύεται και πρέπει να προσαρμόζεται στην ατομική ανταπόκριση στη θεραπεία (βλέπε λήμμα 4.2). Η διαταραχή της ανάπτυξης πρέπει να τεκμηριώνεται σαφώς πριν από την αγωγή με σωματοτροπίνη με παρακολούθηση της ανάπτυξης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους σε αγωγή με την βέλτιστη συντηρητική θεραπεία της νεφρικής νόσου. Η συντηρητική αγωγή της ουραιμίας με το σύννηθες φαρμακευτικό προϊόν και η αιμοκάθαρση, εφ' όσον είναι απαραίτητο, πρέπει να διατηρούνται κατά τη διάρκεια θεραπείας με σωματοτροπίνη.

Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια παρουσιάζουν συνήθως μία πτώση της νεφρικής λειτουργίας ως αποτέλεσμα συνήθως της φυσιολογικής πορείας της νόσου τους. Εν τούτοις προληπτικά, κατά τη διάρκεια θεραπείας με σωματοτροπίνη πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία για υπερβολική ελάττωση ή αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (η οποία θα μπορούσε να αποδοθεί σε υπερδιήθηση).

Σκολίωση

Είναι γνωστό ότι η σκολίωση είναι συχνότερη σε ορισμένες ομάδες ασθενών που λαμβάνουν σωματροπίνη, για παράδειγμα στο σύνδρομο Turner και το σύνδρομο Noonan. Επιπλέον, η ταχεία ανάπτυξη σε οποιοδήποτε παιδί μπορεί να προκαλέσει εξέλιξη της σκολίωσης. Η σωματοτροπίνη δεν έχει δείχθει ότι αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης ή τη σοβαρότητα της σκολίωσης. Τα σημεία της σκολίωσης θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γλυκόζη του αίματος και ινσουλίνη

Στο σύνδρομο Turner και σε παιδιά που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησής τους συνιστάται η μέτρηση της ινσουλίνης νηστείας και της γλυκόζης αίματος νηστείας πριν από την έναρξη της θεραπείας, και ακολούθως μία φορά το χρόνο. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη (π.χ. οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, παχυσαρκία, σοβαρή ινσουλिनoαντίσταση, μελανίζουσα ακάνθωση), πρέπει να διεξάγεται από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT). Σε περίπτωση που εμφανιστεί διαβήτης, δεν θα πρέπει να χορηγείται σωματοτροπίνη.

Έχει βρεθεί ότι η σωματοτροπίνη επηρεάζει τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, για το λόγο αυτό, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν ενδείξεις διαταραχής της ανοχής στην γλυκόζη.

IGF-1

Στο σύνδρομο Turner και σε παιδιά που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησής τους συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων IGF-1 πριν από την έναρξη της θεραπείας και ακολούθως δύο φορές το χρόνο. Εάν σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις τα επίπεδα IGF-1 υπερβαίνουν τα +2 SD σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς για την ηλικία και το στάδιο της εφηβείας, η δόση θα πρέπει να μειωθεί ώστε να επιτευχθούν επίπεδα IGF-1 εντός των φυσιολογικών ορίων.

Μέρος του κερδισμένου ύψους που αποκτήθηκε με θεραπεία αυξητικής ορμόνης σε παιδιά που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησής τους, μπορεί να χαθεί, αν η θεραπεία διακοπεί πριν επιτευχθεί το τελικό ύψος.

Ενήλικες

Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης στους ενήλικες

Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης στους ενήλικες διαρκεί εφόρου ζωής και χρειάζεται την αντίστοιχη θεραπευτική αντιμετώπιση. Εν τούτοις η εμπειρία από ασθενείς άνω των 60 ετών ως και από ενήλικες με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης που λαμβάνουν θεραπεία πάνω από 5 έτη είναι ακόμη περιορισμένη.

Γενικές

Νεοπλάσματα

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για αυξημένο κίνδυνο νέων πρωτοπαθών καρκίνων σε παιδιά ή ενήλικες που λαμβάνουν θεραπεία με σωματοτροπίνη.

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε πλήρη ύφεση από όγκους ή κακοήθη νόσο, η θεραπεία με σωματοτροπίνη δεν έχει συσχετισθεί με αυξημένο ρυθμό υποτροπών.

Μια συνολική ελαφρά αύξηση δευτεροπαθών νεοπλασμάτων έχει παρατηρηθεί σε επιζώντες καρκίνου παιδικής ηλικίας που λαμβάνουν θεραπεία αυξητικής ορμόνης, με πιο συχνούς τους ενδοκρανιακούς όγκους. Ο κυρίαρχος παράγοντας κινδύνου για δευτεροπαθή νεοπλάσματα φαίνεται ότι είναι η προγενέστερη έκθεση σε ακτινοβολία.

Ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν πλήρη ύφεση μιας κακοήθους νόσου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υποτροπή μετά την έναρξη θεραπείας με σωματοτροπίνη.

Λευχαιμία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά λευχαιμίας σε μικρό αριθμό ασθενών με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, ορισμένοι εκ των οποίων έχουν λάβει θεραπεία με σωματοτροπίνη. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι τα περιστατικά λευχαιμίας είναι αυξημένα σε ασθενείς χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες που λαμβάνουν σωματοτροπίνη.

Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση

Σε περίπτωση σοβαρού ή υποτροπιάζοντος πονοκεφάλου, προβλημάτων όρασης, ναυτίας ή/και εμέτου, συνιστάται η διενέργεια βυθοσκόπησης για οίδημα οπτικής θηλής. Εάν η βυθοσκόπηση επιβεβαιώσει οίδημα της οπτικής θηλής, πρέπει να εξεταστεί η διάγνωση της καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης και, εφ' όσον ισχύει, η θεραπεία με σωματοτροπίνη να διακόπτεται.

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις οι οποίες να καθοδηγούν τη λήψη κλινικής απόφασης σε ασθενείς με αποδραμούσα ενδοκρανιακή υπέρταση. Εάν η θεραπεία με σωματοτροπίνη αρχίσει ξανά, καθίσταται αναγκαία η προσεκτική παρακολούθηση για την εμφάνιση τυχόν συμπτωμάτων ενδοκρανιακής υπέρτασης.

Ασθενείς με δευτεροπαθή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης που οφείλεται σε ενδοκρανιακή βλάβη, πρέπει να εξετάζονται συχνά για εξέλιξη ή υποτροπή της υποκείμενης νόσου.

Λειτουργία του θυρεοειδούς

Η σωματοτροπίνη αυξάνει την εξωθυρεοειδική μετατροπή της T4 σε T3 και μπορεί, ως εκ τούτου, να αποκαλύψει αρχόμενο υποθυρεοειδισμό. Επομένως, παρακολούθηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς πρέπει να διεξάγεται σε όλους τους ασθενείς. Στους ασθενείς με υποφυσιοϋποθαλαμική νόσο, η καθιερωμένη θεραπεία υποκατάστασης πρέπει να παρακολουθείται στενά όταν χορηγείται θεραπεία με σωματοτροπίνη.

Σε ασθενείς με υποφυσιακή νόσο σε εξέλιξη μπορεί να αναπτυχθεί υποθυρεοειδισμός.

Ασθενείς με σύνδρομο Turner έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πρωτογενούς υποθυρεοειδισμού που συνδέεται με την παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων. Επειδή ο υποθυρεοειδισμός παρεμβαίνει στην ανταπόκριση της θεραπείας με σωματοτροπίνη, οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε τεστ λειτουργίας του θυρεοειδούς και, εφ' όσον ενδείκνυται, να λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με ορμόνες του θυρεοειδούς.

Ευαισθησία στην ινσουλίνη

Επειδή η σωματοτροπίνη ενδέχεται να μειώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις δυσανεξίας στη γλυκόζη (βλέπε λήμμα 4.5). Για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η δόση της ινσουλίνης μπορεί να απαιτήσει προσαρμογή μετά την έναρξη θεραπευτικής αγωγής με προϊόν που περιέχει σωματοτροπίνη. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή δυσανεξία γλυκόζης πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σωματοτροπίνη.

Αντισώματα

Όπως με όλα τα προϊόντα που περιέχουν σωματοτροπίνη, ένα μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να αναπτύξει αντισώματα στην σωματοτροπίνη. Η ικανότητα σύνδεσης αυτών των αντισωμάτων είναι μικρή και δεν υπάρχει επίδραση στον ρυθμό ανάπτυξης. Έλεγχος για τον σχηματισμό των αντισωμάτων της σωματοτροπίνης πρέπει να διεξάγεται σε κάθε ασθενή που αδυνατεί να ανταποκριθεί στη θεραπεία.

Οξεία επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Έναρξη της θεραπείας με σωματοτροπίνη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της 11βHSD-1 και μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης ορού. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σωματοτροπίνη, μπορεί να αποκαλυφθεί προϋπάρχουσα αδιάγνωστη κεντρική (δευτερογενής) ανεπάρκεια επινεφριδίων και μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία υποκατάστασης γλυκοκορτικοειδών. Επιπλέον, ασθενείς που αντιμετωπίζονται με θεραπεία υποκατάστασης γλυκοκορτικοειδών για προηγούμενος διαγνωσμένη ανεπάρκεια επινεφριδίων μπορεί να χρειαστούν μία αύξηση των δόσεων συντήρησης ή δόσεων σε συνθήκες στρες, μετά την έναρξη θεραπείας με σωματοτροπίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Χρήση με θεραπεία με οιστρογόνα από του στόματος

Αν μια γυναίκα που παίρνει σωματοτροπίνη αρχίσει θεραπεία με οιστρογόνα από του στόματος, η δόση της σωματοτροπίνης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί για να διατηρήσει τα επίπεδα του IGF-1 στον ορό εντός του φυσιολογικού εύρους ανάλογα με την ηλικία. Αντιστρόφως, εάν μία γυναίκα σε θεραπεία με σωματοτροπίνη διακόψει θεραπεία με οιστρογόνα από του στόματος, η δόση της σωματοτροπίνης μπορεί να χρειαστεί να

μειωθεί για να αποφευχθεί έκθεση σε περίσσεια αυξητικής ορμόνης και/ή ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.5).

Διολίσθηση μείζονος μηριαίας επίφυσης

Σε ασθενείς με διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης, η διολίσθηση των επιφύσεων του μηρού ενδεχομένως εμφανίζεται συχνότερα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ένας ασθενής που λαμβάνει σωματροπίνη και ο οποίος αναπτύσσει δυσκολία στο βάδισμα ή παραπονιέται για πόνο στον μηρό ή το γόνατο θα πρέπει να αξιολογείται από ιατρό.

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές

Δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές με ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας έχουν δείξει αυξημένη θνησιμότητα μεταξύ ασθενών που πάσχουν από οξεία κρίσιμη νόσο λόγω επιπλοκών μετά από επέμβαση ανοιχτής καρδιάς ή χειρουργική επέμβαση κοιλιακής χώρας, πολλαπλό τυχαίο τραυματισμό ή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, οι οποίοι ακολουθούσαν αγωγή με σωματροπίνη σε υψηλές δόσεις (5,3-8 mg/ημερησίως). Η ασφάλεια της συνέχισης της θεραπείας με σωματοτροπίνη σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν δόσεις υποκατάστασης για εγκεκριμένες ενδείξεις οι οποίες έχουν αναπτύξει αυτές τις ασθένειες δεν έχουν εξακριβωθεί. Επομένως, το πιθανό όφελος της συνέχισης της θεραπείας με σωματοτροπίνη σε ασθενείς οι οποίοι έχουν οξεία κρίσιμη νόσο θα πρέπει να βαραίνει ενάντια στον πιθανό κίνδυνο.

Μία ανοιχτής επισήμανσης, τυχοποιημένη κλινική μελέτη (εύρος δόσης 0,045-0,090 mg/kg/ημέρα) σε ασθενείς με σύνδρομο Turner έδειξε μία τάση για δοσο-εξαρτώμενο κίνδυνο εμφάνισης εξωτερικής και μέσης ωτίτιδας. Η αύξηση στις ωτικές λοιμώξεις δεν είχε ως αποτέλεσμα περισσότερες επεμβάσεις στα ώτα/τοποθετήσεις σωλήνων παροχέτευσης σε σύγκριση με την ομάδα της μελέτης που λάμβανε χαμηλότερη δόση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή αναστέλλει τη δράση που επάγει την ανάπτυξη του Norditropin. Η θεραπεία υποκατάστασης γλυκοκορτικοειδών θα πρέπει να ρυθμίζεται προσεκτικά σε ασθενείς με ανεπάρκεια ACTH, ώστε να αποφευχθεί οποιαδήποτε ανασταλτική επίδραση στην ανάπτυξη.

Η αυξητική ορμόνη μειώνει τη μετατροπή της κορτιζόνης σε κορτιζόλη και μπορεί να αποκαλύψει προηγούμενος αδιάγνωστη κεντρική ανεπάρκεια επινεφριδίων ή να καταστήσει αναποτελεσματικές χαμηλές δόσεις υποκατάστασης γλυκοκορτικοειδών (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε γυναίκες σε θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων από του στόματος, μια υψηλότερη δόση αυξητικής ορμόνης μπορεί να απαιτηθεί ώστε να επιτευχθεί ο στόχος της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένα από μια μελέτη αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, δείχνουν ότι η χορήγηση σωματοτροπίνης μπορεί να αυξήσει την κάθαρση ενώσεων που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450. Η κάθαρση των ενώσεων που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (π.χ. στεροειδή του φύλου, κορτικοστεροειδή, αντισπασμωδικά και κυκλοσπορίνη) μπορεί να είναι ιδιαίτερα αυξημένη με αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα αυτών των ενώσεων στο πλάσμα. Η κλινική σημασία αυτών των δεδομένων είναι άγνωστη.

Η επίδραση της σωματοτροπίνης επί του τελικού ύψους μπορεί επίσης να επηρεαστεί από την επιπρόσθετη θεραπεία με άλλες ορμόνες, π.χ. γοναδοτροπίνες, αναβολικά στεροειδή, οιστρογόνα και ορμόνες του θυρεοειδούς.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ενδέχεται να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δόσης, μετά την έναρξη της θεραπείας με σωματοτροπίνη (βλέπε λήμμα 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Μελέτες σε πειραματόζωα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τις επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη.

Ως εκ τούτου, τα προϊόντα που περιέχουν σωματοτροπίνη δε συνιστώνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δε χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν με προϊόντα που περιέχουν σωματοτροπίνη σε γυναίκες που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό αν η σωματοτροπίνη αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα. Ως εκ τούτου απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται προϊόντα που περιέχουν σωματοτροπίνη σε γυναίκες που θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με το Norditropin.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Norditropin SimpleXx δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης χαρακτηρίζονται από έλλειψη εξωκυτταρικού όγκου. Όταν αρχίσει η θεραπεία με σωματοτροπίνη, η έλλειψη αυτή διορθώνεται. Κατακράτηση υγρών με περιφερικό οίδημα μπορεί να συμβεί ειδικότερα σε ενήλικες. Το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα είναι ασύνηθες αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε ενήλικες. Τα συμπτώματα είναι συνήθως παροδικής φύσεως, εξαρτώνται από τη δοσολογία, και μπορεί να απαιτούν παροδική μείωση της δόσης.

Ήπιας μορφής αρθραλγία, μυϊκοί πόνοι και παραισθησία μπορούν να εμφανιστούν επίσης αλλά είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά είναι ασυνήθεις ή πολύ σπάνιες.

Εμπειρία σε κλινικές μελέτες:

| Κατηγορίες / οργανικά συστήματα | Πολύ συχνές (≥ 1/10) | Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) | Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100) | Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000) |
|--|----------------------|--|--|------------------------------------|
| <u>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</u> | | | Σε ενήλικες Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 | |
| <u>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</u> | | Σε ενήλικες κεφαλαλγία και παραισθησία | Σε ενήλικες σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα. Σε παιδιά πονοκέφαλος | |
| <u>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</u> | | | Σε ενήλικες κνησμός | Σε παιδιά εξάνθημα |

| | | | | |
|---|---|---|--|---------------------------------|
| <u>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</u> | | Σε ενήλικες αρθραλγία, δυσκαμψία στις αρθρώσεις και μυαλγία | Σε ενήλικες μυϊκή δυσκαμψία | Σε παιδιά αρθραλγία και μυαλγία |
| <u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u> | Σε ενήλικες περιφερικό οίδημα (βλέπε ανωτέρω κείμενο) | | Σε ενήλικες και παιδιά πόνος στο σημείο της ένεσης. Σε παιδιά αντίδραση στο σημείο της ένεσης. | Σε παιδιά περιφερικό οίδημα |

Σε παιδιά με σύνδρομο Turner, έχει αναφερθεί αυξημένη ανάπτυξη των άκρων χειρών και άκρων ποδιών κατά τη διάρκεια θεραπείας με σωματοτροπίνη.

Σε μία ανοιχτής επισήμανσης, τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη σε ασθενείς με σύνδρομο Turner που έλαβαν υψηλές δόσεις Norditropin παρατηρήθηκε τάση για δόσο-εξαρτώμενο κίνδυνο εμφάνισης μέσης ωτίτιδας. Παρόλα αυτά, η αύξηση στις ωτικές λοιμώξεις δεν είχε ως αποτέλεσμα περισσότερες επεμβάσεις στα ώτα/τοποθετήσεις σωλήνων παροχέτευσης σε σύγκριση με την ομάδα της μελέτης που λάμβανε χαμηλότερη δόση.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος:

Εκτός από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, αυτές που παρουσιάζονται παρακάτω έχουν αναφερθεί αυθόρμητα και από μια συνολική εκτίμηση, θεωρούνται ότι πιθανόν σχετίζονται με τη θεραπεία με Norditropin. Οι συχνότητες αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα:

- Καλοήθη και κακοήθη νεοπλασμάτα (συμπεριλαμβανομένων κύστεων και πολυπόδων): Έχει αναφερθεί λευχαιμία σε μικρό αριθμό ασθενών με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (βλέπε λήμμα 4.4).
- Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Υπερευαισθησία (βλέπε παράγραφο 4.3). Σχηματισμός αντισωμάτων έναντι της σωματοτροπίνης. Οι τίτλοι και οι δεσμευτικές ικανότητες αυτών των αντισωμάτων ήταν πολύ χαμηλοί και δεν επηρέασαν την αυξητική ανταπόκριση στη χορήγηση Norditropin.
- Ενδοκρινικές διαταραχές: Υποθυρεοειδισμός. Μείωση των επιπέδων θυροξίνης του ορού (βλέπε λήμμα 4.4).
- Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: Υπεργλυκαιμία (βλέπε λήμμα 4.4).
- Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση (βλέπε λήμμα 4.4).
- Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού: Νόσος Legg-Calvé-Perthes. Η νόσος Legg-Calvé-Perthes μπορεί να εμφανιστεί συχνότερα σε ασθενείς με χαμηλό ανάστημα.
- Παρακλινικές εξετάσεις: Αύξηση των επιπέδων αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>), για την Ελλάδα, ή
- στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, www.moh.gov.cy/phs, Fax: + 357 22608649, για την Κύπρο.

4.9 Υπερδοσολογία

Οξεία υπέρβαση της δοσολογίας μπορεί να οδηγήσει αρχικά σε υπογλυκαιμία και στη συνέχεια σε υπεργλυκαιμία. Τα μειωμένα επίπεδα γλυκόζης έχουν ανιχνευθεί βιοχημικά χωρίς ωστόσο κλινικά στοιχεία υπογλυκαιμίας. Μακροχρόνια υπέρβαση της δοσολογίας θα μπορούσε να καταλήξει σε σημεία και συμπτώματα σύμφωνα με τις γνωστές επιδράσεις από την υπερέκκριση ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σωματοτροπίνη και αγωνιστές σωματοτροπίνης. Κωδικός ATC: H01AC01.

Μηχανισμός δράσης

Το Norditropin SimpleXx περιέχει σωματοτροπίνη, η οποία είναι ανθρώπινη αυξητική ορμόνη, που παράγεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Πρόκειται για ένα αναβολικό πεπτίδιο που αποτελείται από 191 αμινοξέα που σταθεροποιούνται με δύο δισουλφιδικές γέφυρες, με MB περίπου 22.000 Daltons.

Οι μείζονες δράσεις της σωματοτροπίνης είναι η διέγερση της σκελετικής και σωματικής ανάπτυξης και η ισχυρή επίδραση επί των μεταβολικών διεργασιών του σώματος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Όταν η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης αντιμετωπίζεται, επέρχεται ομαλοποίηση της σωματικής σύνθεσης με αποτέλεσμα την αύξηση της μάζας του σώματος και τη μείωση του λίπους.

Οι περισσότερες ενέργειες της σωματοτροπίνης ασκούνται μέσω του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1), ο οποίος παράγεται σε όλους τους ιστούς του σώματος, κυρίως όμως από το ήπαρ.

Περισσότερο από το 90% του IGF-1 δεσμεύεται από συζευκτικές πρωτεΐνες (IGFBPs) εκ των οποίων η IGFBP - 3 είναι η πλέον σημαντική.

Ιδιαίτερης σημασίας είναι η κατά τη διάρκεια στρες λιπολυτική και εξοικονόμησης πρωτεϊνών δράση της ορμόνης.

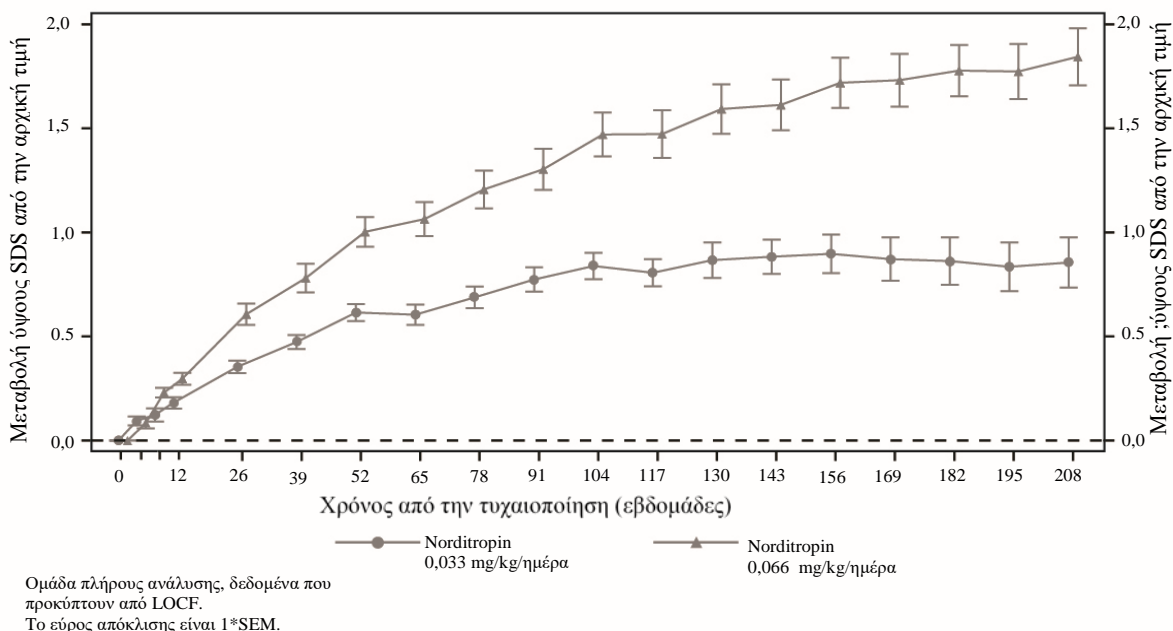
Η σωματοτροπίνη αυξάνει επίσης την οστική ανακατασκευή, γεγονός που καταδεικνύεται με την αύξηση των βιοχημικών δεικτών των οστών στο πλάσμα. Στους ενήλικες η οστική μάζα μειώνεται ελαφρώς κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας, λόγω έντονης οστικής επαναπορρόφησης. Εν τούτοις, η παρατεταμένη θεραπεία αυξάνει την οστική μάζα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε κλινικές δοκιμές σε παιδιά με κοντό ανάστημα που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησής τους, χρησιμοποιήθηκαν δόσεις από 0,033 και 0,067 mg/kg/ημέρα για τη θεραπεία τους μέχρι την επίτευξη του τελικού ύψους. Σε 56 ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν συνεχόμενα θεραπεία και έφθασαν (κοντά) στο τελικό ύψος, η μέση μεταβολή του ύψους από την έναρξη της θεραπείας ήταν +1,90 SDS (0,033 mg/kg/ημέρα) και +2,19 SDS (0,067 mg/kg/ημέρα). Βιβλιογραφικά δεδομένα από παιδιά που δεν έλαβαν αυξητική ορμόνη και γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησής τους χωρίς έγκαιρη αυθόρμητη επανάκτηση της ανάπτυξης, υποδεικνύουν μια όψιμη αύξηση 0,5 SDS. Μακροχρόνια δεδομένα ασφαλείας είναι ακόμα περιορισμένα.

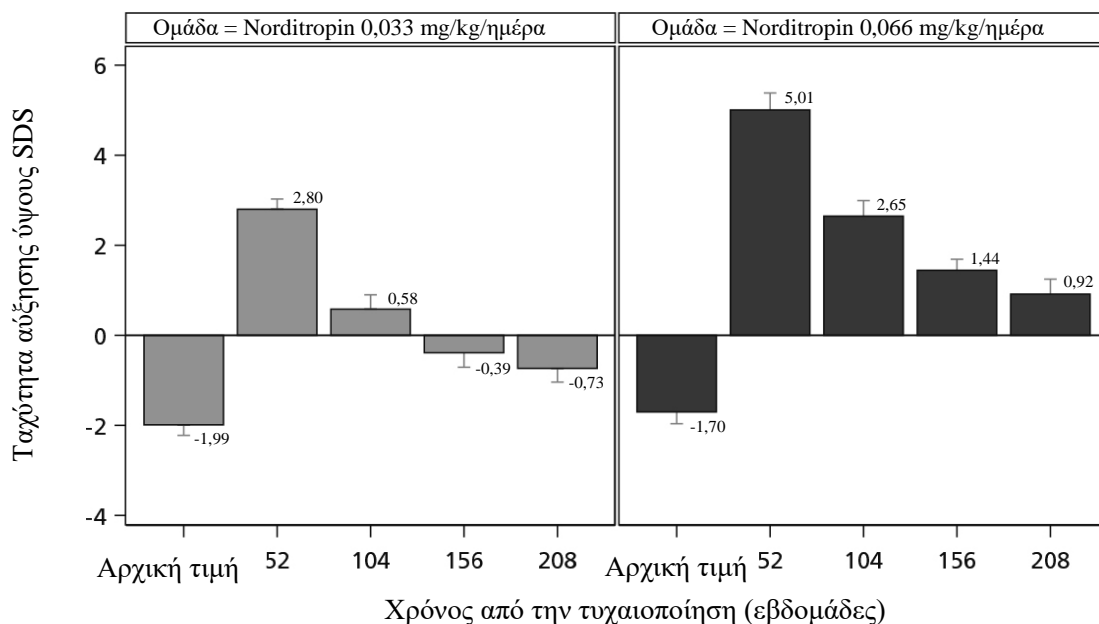
Παρατηρήθηκε μια δράση που επάγει την ανάπτυξη μετά από θεραπεία διάρκειας 104 εβδομάδων (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) και 208 εβδομάδων με δοσολογία Norditropin 0,033 mg/kg/ημέρα και 0,066 mg/kg/ημέρα μία φορά ημερησίως σε 51 παιδιά ηλικίας 3 έως <11 ετών με κοντό ανάστημα οφειλόμενο σε σύνδρομο Noonan.

Παρατηρήθηκε μια στατιστικώς σημαντική αύξηση στο μέσο ύψος SDS από την αρχική τιμή κατά την εβδομάδα 104 (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) με 0,033 mg/kg/ημέρα (0,84 SDS) και 0,066 mg/kg/ημέρα (1,47 SDS). Παρατηρήθηκε μια μέση διαφορά με τιμή 0,63 SDS [95 % CI: 0,38, 0,88] μεταξύ των ομάδων κατά την εβδομάδα 104. Η διαφορά ήταν μεγαλύτερη μετά από 208 εβδομάδες με μέση διαφορά 0,99 SDS [95% CI: 0,62, 1,36] (σχήμα 1).



Σχήμα 1 Μεταβολή ύψους SDS (εθνικό) από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 208

Η μέση ταχύτητα αύξησης του ύψους και η ταχύτητα αύξησης του ύψους SDS αυξήθηκαν σημαντικά από τη αρχική τιμή κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας με μεγαλύτερη αύξηση με τα 0,066 mg/kg/ημέρα από ότι με τα 0,033 mg/kg/ημέρα. Η μέση ταχύτητα αύξησης του ύψους SDS διατηρήθηκε σε τιμές άνω του 0 και στις δύο ομάδες μετά από δύο χρόνια θεραπείας και επίσης μετά από τέσσερα χρόνια θεραπείας στην ομάδα των 0,066 mg/kg/ημέρα. Η ταχύτητα αύξησης του ύψους SDS ήταν μεγαλύτερη με τα 0,066 mg/kg/ημέρα από ότι με τα 0,033 mg/kg/ημέρα καθόλη τη διάρκεια της δοκιμής (σχήμα 2).



Ομάδα πλήρους ανάλυσης, δεδομένα που προκύπτουν από LOCF.
 Αρχική τιμή: Ταχύτητα αύξησης ύψους από 1 έτος πριν τη διαλογή έως την εβδομάδα 0.
 Το εύρος απόκλισης είναι 1*SEM.

Σχήμα 2 Ταχύτητα αύξησης ύψους SDS (εθνικό) από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 208

Δεδομένα σχετικά με το τελικό ύψος συλλέχθηκαν σε 24 παιδιατρικούς ασθενείς (18 συμμετείχαν σε μια προοπτική, ανοιχτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων μελέτη διάρκειας δύο ετών ενώ έξι είχαν ακολουθήσει το πρωτόκολλο χωρίς τυχαιοποίηση). Μετά την αρχική προοπτική μελέτη διάρκειας δύο ετών, το Norditropin συνεχίστηκε μέχρι να επιτευχθεί το τελικό ύψος. Στο τέλος της θεραπείας, η πλειοψηφία των ατόμων (16/24) έφτασαν σε τελικό ύψος εντός του φυσιολογικού εύρους αναφοράς για το έθνος (> 2 SDS).

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ενδοφλέβια έγχυση Norditropin (33 ng/kg/min για 3 ώρες) σε εννέα ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα: ο χρόνος ημιζώης στον ορό ήταν: $21,1 \pm 1,7$ min, ο ρυθμός μεταβολικής κάθαρσης ήταν: $2,33 \pm 0,58$ ml/kg/min και ο όγκος κατανομής ήταν: $67,6 \pm 14,6$ ml/kg.

Μετά από υποδόρια χορήγηση Norditropin SimpleXx ($2,5$ mg/m²) σε 31 υγιή άτομα (με ενδογενή σωματοτροπίνη η οποία κατεστάλη με συνεχή έγχυση σωματοστατίνης), παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα αποτελέσματα: Μέγιστη συγκέντρωση ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης (42-46 ng/ml) μετά από 4 ώρες περίπου. Στη συνέχεια τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης παρουσίασαν πτώση με χρόνο ημίσειας ζωής 2,6 ώρες περίπου.

Επιπρόσθετα, απεδείχθη μετά από υποδόρια ένεση σε υγιή άτομα, ότι οι διαφορετικές περιεκτικότητες του Norditropin SimpleXx είναι βιοϊσοδύναμες μεταξύ τους όπως επίσης και με το συμβατικό Norditropin για ανασύσταση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι γενικές φαρμακολογικές επιδράσεις μετά από χορήγηση Norditropin SimpleXx στο ΚΝΣ, το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα με ή και χωρίς υποχρεωτική αποδόμηση, μελετήθηκε σε ποντικούς και επίμνες, όπως επίσης η νεφρική λειτουργία. Το προϊόν αποδόμησης δεν έδειξε διαφορά ως προς τη δράση του συγκρινόμενο με το Norditropin SimpleXx και το Norditropin. Και τα τρία σκευάσματα επέδειξαν την αναμενόμενη δοσοεξαρτώμενη μείωση του όγκου των ούρων ως και τη κατακράτηση των ιόντων νατρίου και χλωρίου.

Σε επίμυες εδείχθη παρόμοια φαρμακοκινητική μεταξύ Norditropin SimpleXx και Norditropin. Το προϊόν αποδόμησης του Norditropin SimpleXx απεδείχθη επίσης βιοϊσοδύναμο με το Norditropin SimpleXx.

Μελέτες τοξικότητας με εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες δόσεις και μελέτες τοπικής ανοχής είτε με Norditropin SimpleXx είτε με το προϊόν αποδόμησης του δεν απεκάλυψαν τοξική δράση ή βλάβη του μυϊκού ιστού.

Η τοξικότητα του πολοξαμερούς 188 (poloxamer 188) έχει δοκιμαστεί σε ποντίκια, επίμυες, κουνέλια και σκύλους και δεν υπήρξαν σχετικά τοξικολογικά ευρήματα.

Το πολοξαμερές 188 απορροφήθηκε ταχέως από το σημείο ένεσης χωρίς σημαντική κατακράτηση της δόσης στο σημείο της ένεσης και απεκκρίθηκε κυρίως στα ούρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη

Ιστιδίνη

Πολοξαμερές 188

Φαινόλη

Ύδωρ για ενέσιμα

Υδροχλωρικό οξύ για ρύθμιση pH

Υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση pH

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω απουσίας μελετών συμβατότητας, το θεραπευτικό αυτό προϊόν δεν πρέπει να αναμιχθεί με άλλα θεραπευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Να φυλάσσεται το πολύ για 4 εβδομάδες σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Εναλλακτικά, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλαχθεί το πολύ για 3 εβδομάδες σε θερμοκρασίες κάτω από τους 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C) μέσα στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Να μην καταψύχεται.

Μη φυλάσσετε κοντά σε στοιχεία ψύξης.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά από το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

Να μην καταψύχεται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml:

5 mg σε 1,5 ml διαλύματος σε φυσιγγίο (γυαλί τύπου I) κλεισμένο στο κάτω μέρος του με ελαστικό πώμα (τύπου I ελαστικό) σε σχήμα εμβόλου και στο επάνω άκρο κλείνεται με ελαστικό πώμα (τύπου I ελαστικό) καλυμμένο με φύλλο αλουμινίου σε σχήμα δίσκου και σφραγίζεται με καπάκι από αλουμίνιο. Το καπάκι από αλουμίνιο σφραγίζεται με έγχρωμο καπάκι (πορτοκαλί). Συσκευασία του 1 και των 3 φυσιγγίων, και πολυσυσκευασία των 5 x 1 φυσιγγίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml:

10 mg σε 1,5 ml διαλύματος σε φυσιγγίο (γυαλί τύπου Ι) κλεισμένο στο κάτω μέρος του με ελαστικό πώμα (τύπου Ι ελαστικό) σε σχήμα εμβόλου και στο επάνω άκρο κλείνεται με ελαστικό πώμα (τύπου Ι ελαστικό) καλυμμένο με φύλλο αλουμινίου σε σχήμα δίσκου και σφραγίζεται με καπάκι από αλουμίνιο. Το καπάκι από αλουμίνιο σφραγίζεται με έγχρωμο καπάκι (μπλε). Συσκευασία του 1 και των 3 φυσιγγίων, και πολυσυσκευασία των 5 x 1 φυσιγγίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Norditropin SimpleXx 15 mg/1,5 ml:

15 mg σε 1,5 ml διαλύματος σε φυσιγγίο (γυαλί τύπου Ι) κλεισμένο στο κάτω μέρος του με ελαστικό πώμα (τύπου Ι ελαστικό) σε σχήμα εμβόλου και στο επάνω άκρο κλείνεται με ελαστικό πώμα (τύπου Ι ελαστικό) καλυμμένο με φύλλο αλουμινίου σε σχήμα δίσκου και σφραγίζεται με καπάκι από αλουμίνιο. Το καπάκι από αλουμίνιο σφραγίζεται με έγχρωμο καπάκι (πράσινο). Συσκευασία του 1 και των 3 φυσιγγίων, και πολυσυσκευασία των 5 x 1 φυσιγγίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Τα φυσιγγία βρίσκονται σε χάρτινο κουτί σε συσκευασίες τύπου blister.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη και άλλοι χειρισμοί

Το Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml (πορτοκαλί), 10 mg/1,5 ml (μπλε) και 15 mg/1,5 ml (πράσινο) πρέπει να συνταγογραφείται μόνο για χρήση με τη συσκευή τύπου πένα NordiPen αντίστοιχου χρωματικού κώδικα (NordiPen 5 (πορτοκαλί), 10 (μπλε) και 15 (πράσινο), αντίστοιχα). Εάν δεν χρησιμοποιηθεί η αντίστοιχου χρωματικού κώδικα πένα NordiPen, αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα λανθασμένη δοσολογία. Οδηγίες χρήσης για το Norditropin SimpleXx στο NordiPen παρέχονται στις αντίστοιχες συσκευασίες. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται ώστε να διαβάσουν αυτές τις οδηγίες πολύ προσεκτικά.

Πρέπει να υπενθυμίζεται στους ασθενείς να πλένουν σχολαστικά τα χέρια τους με σαπούνι και νερό και/ή αντισηπτικό πριν έλθουν σε επαφή με το Norditropin. Το Norditropin δεν πρέπει ποτέ να αναδεύεται δυνατά.

Μη χρησιμοποιείτε το Norditropin SimpleXx εάν το ενέσιμο διάλυμα αυξητικής ορμόνης είναι θολό ή αποχρωματισμένο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml: 39428/23-06-10

Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml: 39429/23-06-10

Norditropin SimpleXx 15 mg/1,5 ml: 39430/23-06-10

ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml: 20802

Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml: 20803

Norditropin SimpleXx 15 mg/1,5 ml: 20804

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

23 Μαρτίου 2001/ 23 Ιουνίου 2010

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

09 Νοεμβρίου 2010 / 04 Ιουνίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ