

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Norditropin NordiFlex: 5 mg/1,5 ml
Ένα ml διαλύματος περιέχει 3,3 mg σωματροπίνης

Norditropin NordiFlex: 10 mg/1,5 ml
Ένα ml διαλύματος περιέχει 6,7 mg σωματροπίνης

Norditropin NordiFlex: 15 mg/1,5 ml
Ένα ml διαλύματος περιέχει 10 mg σωματροπίνης

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

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Παιδιά:

Ανεπαρκής ανάπτυξη οφειλόμενη σε ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GHD)

Ανεπαρκής ανάπτυξη σε κορίτσια με γοναδική δυσγενεσία (σύνδρομο Turner)

Καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας οφειλόμενη σε χρόνια νεφροπάθεια

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 κύησής τους, με βάρος κατά τη γέννηση ή/και ύψος κάτω των -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, εξαιτίας δομικών υποθαλαμικών ανωμαλιών της υπόφυσης, εξαιτίας όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος ή εξαιτίας υψηλής δόσης ακτινοβολίας στο κρανίο ή με δευτερεύουσα ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης λόγω υποφυσιοϋποθαλαμικής νόσου ή προσβολής, εάν οι μετρήσεις του αυξητικού παράγοντα 1 στον ορό προσομοιάζοντος με την ινσουλίνη (IGF-1) είναι SDS < -2 μετά από τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες χωρίς θεραπεία με αυξητική ορμόνη.

Για όλους τους υπόλοιπους ασθενείς, απαιτείται έλεγχος των επιπέδων IGF-1 και μια 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 άλλων ορμονών που είναι ανεπαρκείς.

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 επιπλέον να ληφθούν υπ' όψη, ωστόσο, 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 είναι εξατομικευμένη και πρέπει πάντοτε να προσαρμόζεται σύμφωνα με την ατομική κλινική και βιοχημική απόκριση στη θεραπεία.

Η δοσολογία που συνιστάται γενικά είναι:

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Ανεπάρκεια 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 ανάπτυξης, η θεραπεία με αυξητική ορμόνη πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να επιτευχθεί πλήρης σωματική ανάπτυξη ενηλίκου συμπεριλαμβανομένης της μυϊκής σωματικής μάζας και της απόκτησης μέγιστης οστικής πυκνότητας (για οδηγίες σχετικά με τη δόση, βλ. Θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες).

Σύνδρομο Turner

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

Χρόνια νεφροπάθεια

0,050 mg/kg/ημέρα ή 1,4 mg/m²/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4)

Παιδιά που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησής τους

0,035 mg/kg/ημέρα ή 1,0 mg/m²/ημέρα

Συνήθως συνιστάται δόση 0,035 mg/kg/ημέρα μέχρις ότου επιτευχθεί το τελικό ύψος (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μετά το πρώτο έτος της θεραπείας, εάν η μεταβολή στην ταχύτητα αύξησης του ύψους είναι κάτω του +1.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται, εάν 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 (κορίτσια) ή > 16 ετών (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 ασθενή.

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

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης πρωτοεμφανιζόμενη κατά την ενηλικίωση, συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με χαμηλή δόση: 0,1-0,3 mg/ημέρα. Συνιστάται η βαθμιαία αύξηση της δοσολογίας σε μηνιαία μεσοδιαστήματα, βασιζόμενη στην κλινική απόκριση 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 χρειάζονται 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, να υπο-αντιμετωπίζονται ενώ οι άνδρες να υποβάλλονται σε υπερβολική θεραπεία.

Οι ανάγκες στη δοσολογία 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 να εναλλάσσεται για την πρόληψη λιποατροφίας.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία 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 ενεργού 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 σωματροπίνη 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 στην κοιλιακή χώρα, πολλαπλό τραυματισμό λόγω ατυχήματος, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ή παρόμοιες καταστάσεις δε θα πρέπει να ακολουθούν αγωγή με σωματροπίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε παιδιά με χρόνια νεφροπάθεια, η θεραπεία με Norditropin NordiFlex πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση μεταμόσχευσης νεφρών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιγνηλασιμότητα

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

Παιδιά σε θεραπεία με σωματροπίνη θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά από ειδικό στην παιδική ανάπτυξη. Η αγωγή με σωματροπίνη πρέπει να δίνεται πάντοτε από ιατρό με ειδικές γνώσεις στην ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης και τη θεραπεία της. Το ίδιο ισχύει και για τη διαχείριση του συνδρόμου Turner, της χρόνιας νεφροπάθειας, της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης και του συνδρόμου Noonan. Τα δεδομένα σχετικά με το τελικό ύψος ενήλικα μετά από τη χρήση του Norditropin σε παιδιά με σύνδρομο Noonan είναι περιορισμένα ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά με χρόνια νεφροπάθεια.

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

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

Παιδιά

Θεραπεία έλλειψης αυξητικής ορμόνης σε ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi

Υπάρχουν αναφορές αιφνιδίου θανάτου μετά την έναρξη της θεραπείας με σωματροπίνη 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 ανάπτυξης.

Η εμπειρία από την έναρξη της αγωγής κατά την αρχή της εφηβείας σε παιδιά που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησής τους είναι περιορισμένη. Επομένως, δε συνιστάται η έναρξη της θεραπείας 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 σωματροπίνη και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης 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 νεφροπάθεια

Η δοσολογία σε παιδιά με χρόνια νεφροπάθεια είναι εξατομικευμένη και πρέπει να προσαρμόζεται στην ατομική απόκριση στη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2). Η διαταραχή της ανάπτυξης πρέπει να τεκμηριώνεται σαφώς πριν από την αγωγή με σωματροπίνη μέσω παρακολούθησης της ανάπτυξης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους σε αγωγή με τη βέλτιστη θεραπεία της νεφροπάθειας. Η συντηρητική αγωγή της ουραιμίας με το σύνθετο φαρμακευτικό προϊόν ως και η αιμοκάθαρση, εφ' όσον είναι απαραίτητο, πρέπει να διατηρούνται κατά τη διάρκεια θεραπείας με σωματροπίνη.

Ασθενείς με χρόνια νεφροπάθεια παρουσιάζουν συνήθως μια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ως αποτέλεσμα της φυσιολογικής πορείας της νόσου τους. Ωστόσο, προληπτικά κατά τη διάρκεια θεραπείας με σωματροπίνη, θα πρέπει η νεφρική λειτουργία να παρακολουθείται 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 σωματροπίνη 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 ετησίως. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη (π.χ. οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, παχυσαρκία, σοβαρή ινσουλινοαντίσταση, μελανίζουσα ακάνθωση), πρέπει να διεξάγεται από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT). Σε περίπτωση που εκδηλωθεί διαβήτης, δε θα πρέπει να χορηγείται σωματροπίνη.

Έχει βρεθεί ότι η σωματροπίνη επηρεάζει τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, επομένως οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν ενδείξεις ανοχής στη 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 ετησίως. 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 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 με κοντό ανάστημα που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησής τους μπορεί να χαθεί, εάν η θεραπεία διακοπεί προτού επιτευχθεί το τελικό ύψος.

Ενήλικες

Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης σε ενήλικες

Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης σε ενήλικες διαρκεί εφόρου ζωής και χρειάζεται την αντίστοιχη θεραπευτική αντιμετώπιση. Ωστόσο, η εμπειρία σε ασθενείς άνω των 60 ετών και σε ενήλικες με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης που λαμβάνουν θεραπεία πάνω από πέντε έτη είναι ακόμη περιορισμένη.

Γενικές

Νεοπλάσματα

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

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε πλήρη ύφεση από όγκους ή κακοήθη νόσο, η θεραπεία με σωματροπίνη δεν έχει συσχετιστεί 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 σωματροπίνη.

Λευχαιμία

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

Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση

Σε περίπτωση σοβαρής ή υποτροπιάζουσας κεφαλαλγίας, προβλημάτων όρασης, ναυτίας ή/και εμέτου, συνιστάται η διενέργεια βυθοσκόπησης για οίδημα οπτικής θηλής. Εάν επιβεβαιωθεί το οίδημα της οπτικής θηλής, πρέπει να εξεταστεί η διάγνωση καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης και, εφ' όσον ισχύει, η θεραπεία με σωματροπίνη θα πρέπει να διακοπεί.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις οι οποίες να οδηγούν στη λήψη κλινικής απόφασης σε ασθενείς με αποδραμούσα ενδοκρανιακή υπέρταση. Εάν η θεραπεία με σωματροπίνη αρχίσει ξανά, καθίσταται αναγκαία η προσεκτική παρακολούθηση για εμφάνιση 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 σωματροπίνη 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 σωματροπίνη.

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. Καθώς ο υποθυρεοειδισμός παρεμβαίνει στην απόκριση της θεραπείας με σωματροπίνη, οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε έλεγχο λειτουργίας του θυρεοειδή και, εφ' όσον ενδείκνυται, να λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με θυρεοειδικές ορμόνες.

Ευαισθησία στην ινσουλίνη

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

Αντισώματα

Όπως με όλα τα προϊόντα που περιέχουν σωματροπίνη, ένα μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να αναπτύξει αντισώματα στη σωματροπίνη. Η ικανότητα δέσμευσης αυτών των αντισωμάτων είναι μικρή και δεν έχει επίδραση στον ρυθμό ανάπτυξης. Έλεγχος για αντισώματα κατά της σωματροπίνης πρέπει να διεξάγεται σε κάθε ασθενή που αδυνατεί να ανταποκριθεί στη θεραπεία.

Οξεία επινεφριδιακή ανεπάρκεια

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

Χρήση με οιστρογόνα από του στόματος

Εάν μια γυναίκα που παίρνει σωματροπίνη ξεκινήσει θεραπεία με οιστρογόνα από του στόματος, η δόση της σωματροπίνης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί για να διατηρήσει τα επίπεδα του IGF-1 στον ορό εντός του φυσιολογικού εύρους με βάση την ηλικία. Αντιστρόφως, εάν μία γυναίκα σε θεραπεία με σωματροπίνη διακόψει τη θεραπεία με οιστρογόνα από του στόματος, η δόση της σωματροπίνης μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί για να αποφευχθεί έκθεση σε περίσσεια αυξητικής ορμόνης ή/και 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 στην κοιλιακή χώρα, πολλαπλό τραυματισμό λόγω ατυχήματος ή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, οι οποίοι λάμβαναν αγωγή με σωματροπίνη σε υψηλές δόσεις (5,3 - 8 mg/ημέρα). Η ασφάλεια της συνέχισης της θεραπείας με σωματροπίνη σε ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις υποκατάστασης για εγκεκριμένες ενδείξεις οι οποίοι έχουν αναπτύξει αυτές τις νόσους δεν έχει εξακριβωθεί. Επομένως, το πιθανό όφελος της συνέχισης της θεραπείας με σωματροπίνη σε ασθενείς που έχουν οξείες κρίσιμες νόσους θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του πιθανού κινδύνου.

Μια ανοιχτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (εύρος δόσης 0,045-0,090 mg/kg/ημέρα) σε ασθενείς με σύνδρομο Turner έδειξε μια τάση για δόσο-εξαρτώμενο κίνδυνο εμφάνισης εξωτερικής και μέσης ωτίτιδας. Η αύξηση στις ωτικές λοιμώξεις δεν οδήγησε σε περισσότερες επεμβάσεις στα ώτα/τοποθετήσεις σωλήνων σε σύγκριση με την ομάδα της δοκιμής που λάμβανε χαμηλότερη δόση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή αναστέλλει τη δράση του Norditropin που επάγει την ανάπτυξη. Η θεραπεία υποκατάστασης γλυκοκορτικοειδών θα πρέπει να ρυθμίζεται προσεκτικά σε ασθενείς με ανεπάρκεια κορτικοτροπίνης (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 σωματροπίνης μπορεί να αυξήσει την κάθαρση ουσιών που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450. Η κάθαρση ουσιών που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (π.χ. στεροειδή του φύλου, κορτικοστεροειδή, αντισπασμωδικά και κυκλοσπορίνη) μπορεί να είναι ιδιαίτερα αυξημένη οδηγώντας σε χαμηλότερα επίπεδα αυτών των ουσιών στο πλάσμα. Η κλινική σημασία αυτών των δεδομένων είναι άγνωστη.

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

Ασθενείς οι οποίοι ακολουθούν θεραπεία με ινσουλίνη ίσως χρειαστούν αναπροσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης μετά την έναρξη θεραπείας με σωματροπίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Επομένως, τα προϊόντα που περιέχουν σωματροπίνη δε συνιστώνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δε χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες με προϊόντα που περιέχουν σωματροπίνη σε γυναίκες που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό εάν η σωματροπίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επομένως, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση προϊόντων που περιέχουν σωματροπίνη σε γυναίκες που θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με το Norditropin.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Norditropin NordiFlex 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 ξεκινήσει η θεραπεία με σωματροπίνη, η έλλειψη αυτή διορθώνεται. Κατακράτηση υγρών με περιφερικό οίδημα μπορεί να συμβεί ιδιαίτερα σε ενήλικες. Το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα δεν είναι συχνό αλλά μπορεί να παρατηρηθεί σε ενήλικες. Τα συμπτώματα είναι συνήθως παροδικά, εξαρτώνται από τη δόση και μπορεί να απαιτούν παροδική μείωση της δόσης.

Ήπια αρθραλγία, μυϊκός πόνος και παραισθησία μπορεί επίσης να εμφανιστούν, αλλά είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά είναι όχι συχνές ή σπάνιες.

Εμπειρία σε κλινικές δοκιμές:

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	Σε ενήλικες σύνδρομο του καρπιαίου	

		παραισθησία	σωλήνα. Σε παιδιά κεφαλαλγία	
<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 αρθρώσεων και μυαλγία	Σε ενήλικες μυϊκή δυσκαμψία	Σε παιδιά αρθραλγία και μυαλγία
<u>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</u>	Σε ενήλικες περιφερικό οίδημα (βλ. ανωτέρω κείμενο)		Σε ενήλικες και παιδιά άλγος στη θέση ένεσης. Σε παιδιά αντίδραση της θέσης 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 σωματροπίνη.

Σε μία ανοιχτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, παρατηρήθηκε τάση αυξημένης εμφάνισης μέσης ωτίτιδας σε ασθενείς με σύνδρομο Turner που έλαβαν υψηλές δόσεις Norditropin. Ωστόσο, η αύξηση στις ωτικές λοιμώξεις δεν οδήγησε σε περισσότερες επεμβάσεις στα ότα/τοποθετήσεις σωλήνων παροχέτευσης σε σύγκριση με την ομάδα της δοκιμής που λάμβανε χαμηλότερη δόση.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος:

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

- Καλοήθη και κακοήθη νεοπλάσματα (συμπεριλαμβανομένων κύστεων και πολυπόδων): Έχει αναφερθεί λευχαιμία σε μικρό αριθμό ασθενών με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (βλ. παράγραφο 4.4).
- Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Υπερευαισθησία (βλ. παράγραφο 4.3). Σχηματισμός αντισωμάτων έναντι της σωματροπίνης. Οι τίτλοι και οι δεσμευτικές ικανότητες αυτών των αντισωμάτων ήταν πολύ χαμηλά και δεν επηρέασαν την αυξητική ανταπόκριση στη χορήγηση Norditropin.
- Ενδοκρινικές διαταραχές: Υποθυρεοειδισμός. Μείωση των επιπέδων θυροξίνης του ορού (βλ. παράγραφο 4.4).
- Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: Υπεργλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.4).
- Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4).
- Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και 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 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, για την Ελλάδα ή

- στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs, για την Κύπρο.

4.9 Υπερδοσολογία

Οξεία υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει αρχικά σε χαμηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος ακολουθούμενα από υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος. Τα μειωμένα αυτά επίπεδα γλυκόζης έχουν ανιχνευθεί βιοχημικά χωρίς ωστόσο κλινικά σημεία υπογλυκαιμίας. Μακροχρόνια υπερδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημεία και συμπτώματα σύμφωνα με τις γνωστές επιδράσεις της υπερέκκρισης ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σωματροπίνη και αγωνιστές σωματροπίνης. ATC: H01AC01.

Μηχανισμός δράσης

Το Norditropin NordiFlex περιέχει σωματροπίνη, η οποία είναι ανθρώπινη αυξητική ορμόνη που παράγεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Πρόκειται για ένα αναβολικό πεπτιδίο που αποτελείται από 191 αμινοξέα τα οποία σταθεροποιούνται με δύο δισουλφιδικές γέφυρες, με μοριακό βάρος περίπου 22.000 Daltons.

Οι μείζονες δράσεις της σωματροπίνης 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 σύστασης με αποτέλεσμα την αύξηση της άλιπης μάζας του σώματος και τη μείωση του λίπους. Οι περισσότερες δράσεις της σωματροπίνης ασκούνται μέσω του προσομοιάζοντος με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1), ο οποίος παράγεται σε όλους τους ιστούς του σώματος, κυρίως όμως στο 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 λιπολυτική δράση και η δράση εξοικονόμησης πρωτεϊνών της ορμόνης κατά τη διάρκεια στρες.

Η σωματροπίνη 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. Ωστόσο, η παρατεταμένη θεραπεία αυξάνει την οστική μάζα.

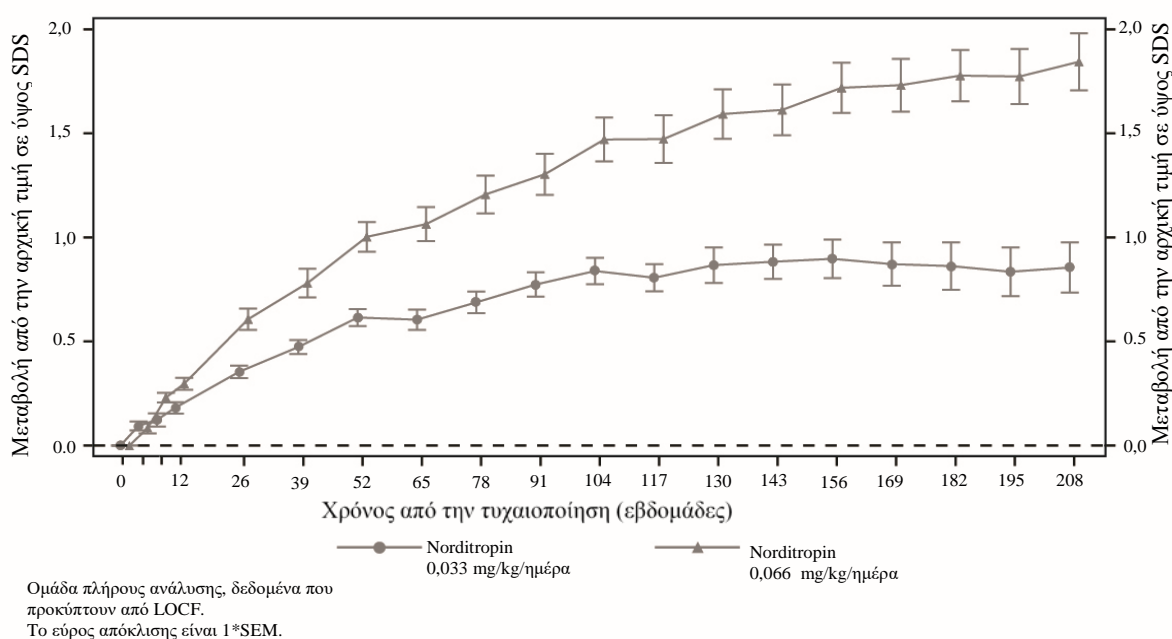
Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε κλινικές δοκιμές σε παιδιά με κοντό ανάστημα που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κήσής τους, χρησιμοποιήθηκαν δόσεις 0,033 και 0,067 mg/kg/ημέρα για τη θεραπεία μέχρι την επίτευξη του τελικού ύψους. Σε 56 ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν συνεχώς θεραπεία και έφτασαν (κοντά) στο τελικό ύψος, η μέση μεταβολή από το ύψος κατά 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 κήσής τους χωρίς έγκαιρη αυθόρμητη επανάκτηση της ανάπτυξης,

υποδεικνύουν μια καθυστερημένη ανάπτυξη 0,5 SDS. Τα μακροχρόνια δεδομένα ασφάλειας είναι ακόμη 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.

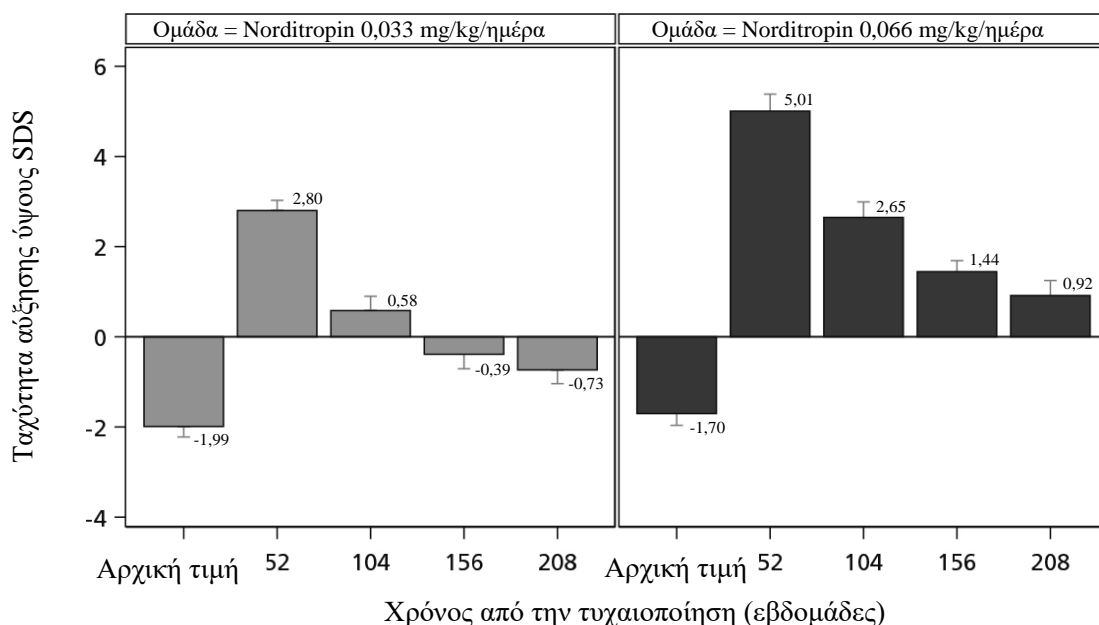
Παρατηρήθηκε μια στατιστικώς σημαντική αύξηση στο μέσο ύψος SDS από την αρχική τιμή κατά την εβδομάδα 104 (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) με 0,033 mg/kg/ημέρα (0,84 SDS) και 0,066 mg/kg/ημέρα (1,47 SDS). Παρατηρήθηκε μια μέση διαφορά με τιμή 0,63 SDS [95 % CI: 0,38, 0,88] μεταξύ των ομάδων κατά την εβδομάδα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

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

Η υποδόρια ένεση Norditropin SimpleXx (το Norditropin SimpleXx είναι το φυσίγγιο που περιέχει το ενέσιμο διάλυμα στο Norditropin NordiFlex) $2,5$ mg/m² σε 31 υγιή άτομα (με ενδογενή σωματροπίνη η οποία καταστάληκε με συνεχή έγχυση σωματοστατίνης) είχε τα ακόλουθα αποτελέσματα:

Μέγιστη συγκέντρωση ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης ($42 - 46$ ng/ml) μετά από 4 ώρες περίπου. Στη συνέχεια, τα επίπεδα της ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης παρουσίασαν πτώση με χρόνο ημίσειας ζωής 2,6 ώρες περίπου.

Επιπρόσθετα, μετά από υποδόρια ένεση σε υγιή άτομα, αποδείχθηκε 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 στο ΚΝΣ, το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα μετά από χορήγηση Norditropin SimpleXx, με και χωρίς προκαλούμενη αποδόμηση, ερευνήθηκαν σε ποντικούς και επίμυες. Αξιολογήθηκε 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 και κατακράτηση των ιόντων νατρίου και χλωρίου.

Σε επίμυες δείχθηκε παρόμοια φαρμακοκινητική μεταξύ Norditropin SimpleXx και Norditropin. Το προϊόν αποδόμησης του Norditropin SimpleXx αποδείχθηκε 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 αποκάλυψαν τοξική επίδραση ή βλάβη του μυϊκού ιστού.

Η τοξικότητα του πολοξαμερούς 188 (poloxamer 188) έχει δοκιμαστεί σε ποντίκια, επίμυες, κουνέλια και σκύλους και δεν υπήρξαν σχετιζόμενα τοξικολογικά ευρήματα. Το πολοξαμερές 188 απορροφήθηκε ταχέως από το σημείο ένεσης χωρίς σημαντική κατακράτηση της δόσης στο σημείο της ένεσης και απεκκρίθηκε πρωταρχικά μέσω των ούρων.

Το Norditropin SimpleXx είναι το φυσίγγιο που περιέχει το ενέσιμο διάλυμα στο Norditropin NordiFlex.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Ιστιδίνη
Πολοξαμερές 188
Φαινόλη
Υδωρ για ενέσιμα
Υδροχλωρικό οξύ για ρύθμιση pH
Υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση pH.

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Φυλάσσετε για μέγιστο διάστημα 4 εβδομάδων σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Εναλλακτικά, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλαχθεί για μέγιστο διάστημα 3 εβδομάδων σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C) μέσα στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως. Μην καταψύχετε.

Μη φυλάσσετε κοντά σε στοιχεία ψύξης. Για τις συνθήκες φύλαξης μετά από το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

Μην καταψύχετε.

Κατά τη χρήση, να επανατοποθετείτε πάντα το κάλυμμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Norditropin NordiFlex μετά από κάθε ένεση. Πάντα να χρησιμοποιείτε μια νέα βελόνα για κάθε ένεση.

Η βελόνα δεν πρέπει να βιδώνεται επάνω στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας όταν αυτή δε χρησιμοποιείται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml είναι μία αναλώσιμη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πολλαπλών δόσεων, η οποία αποτελείται από ένα φυσιγγίο (άχρωμο γυαλί Τύπου I) μόνιμα συνδεδεμένο σε μια πλαστική συσκευή τύπου πένας για ένεση. Το φυσιγγίο κλείνει στη βάση του με ελαστικό πώμα (ελαστικά πώματα Τύπου I) σε σχήμα εμβόλου και στην κορυφή του με ελαστοποιημένο ελαστικό πώμα (ελαστικά πώματα Τύπου I) σε σχήμα δίσκου και σφραγίζεται με πώμα από αλουμίνιο. Το κουμπί δόσης της συσκευής τύπου πένας για ένεση έχει πορτοκαλί χρώμα. Μέγεθος συσκευασίας της 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας και πολυσυσκευασίες των 5 και 10 x 1 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας. Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml είναι μία αναλώσιμη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πολλαπλών δόσεων, η οποία αποτελείται από ένα φυσιγγίο (άχρωμο γυαλί Τύπου I) μόνιμα συνδεδεμένο σε μια πλαστική συσκευή τύπου πένας για ένεση. Το φυσιγγίο κλείνει στη βάση του με ελαστικό πώμα (ελαστικά πώματα Τύπου I) σε σχήμα εμβόλου και στην κορυφή του με ελαστοποιημένο ελαστικό πώμα (ελαστικά πώματα Τύπου I) σε σχήμα δίσκου και σφραγίζεται με πώμα από αλουμίνιο. Το κουμπί δόσης της συσκευής τύπου πένας για ένεση έχει μπλε χρώμα. Μέγεθος συσκευασίας της 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας και πολυσυσκευασίες των 5 και 10 x 1 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας. Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml είναι μία αναλώσιμη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πολλαπλών δόσεων, η οποία αποτελείται από ένα φυσιγγίο (άχρωμο γυαλί Τύπου I) μόνιμα συνδεδεμένο σε μια πλαστική συσκευή τύπου πένας για ένεση. Το φυσιγγίο κλείνει στη βάση του με ελαστικό πώμα (ελαστικά πώματα Τύπου I) σε σχήμα εμβόλου και στην κορυφή του με ελαστοποιημένο ελαστικό πώμα (ελαστικά πώματα Τύπου I) σε σχήμα δίσκου και σφραγίζεται με πώμα από αλουμίνιο. Το κουμπί δόσης της συσκευής τύπου πένας για ένεση έχει πράσινο χρώμα. Μέγεθος συσκευασίας της 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας και πολυσυσκευασίες των 5 και 10 x 1 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας. Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας είναι συσκευασμένη σε χάρτινο κουτί.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Norditropin NordiFlex είναι μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σχεδιασμένη για χρήση με αναλώσιμες βελόνες NovoFine ή NovoTwist μήκους έως 8 mm.

Το Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml χορηγεί μέγιστη ποσότητα 1,5 mg σωματροπίνης ανά δόση σε δοσολογικά βήματα των 0,025 mg σωματροπίνης.

Το Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml χορηγεί μέγιστη ποσότητα 3,0 mg σωματροπίνης ανά δόση σε δοσολογικά βήματα των 0,050 mg σωματροπίνης.

Το Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml χορηγεί μέγιστη ποσότητα 4,5 mg σωματροπίνης ανά δόση σε δοσολογικά βήματα των 0,075 mg σωματροπίνης.

Προκειμένου να διασφαλιστεί η σωστή χορήγηση και να αποφευχθεί η ένεση αέρα, ελέγξτε τη ροή της αυξητικής ορμόνης πριν από την πρώτη ένεση. Μη χρησιμοποιείτε το Norditropin NordiFlex εάν δεν εμφανίζεται μία σταγόνα αυξητικής ορμόνης στην άκρη της βελόνας. Η δόση επιλέγεται στρέφοντας τον επιλογέα δόσης, έως ότου η επιθυμητή δόση εμφανιστεί στο παράθυρο της συσκευής. Εάν επιλεγεί λανθασμένη δόση, η δόση μπορεί να διορθωθεί γυρίζοντας τον επιλογέα δόσης προς την αντίθετη κατεύθυνση. Πατήστε το κουμπί δόσης για να ενέσετε τη δόση.

Το Norditropin NordiFlex δεν πρέπει ποτέ να αναδεύεται δυνατά.

Μη χρησιμοποιείτε το Norditropin NordiFlex εάν το ενέσιμο διάλυμα αυξητικής ορμόνης είναι θολό ή αποχρωματισμένο. Ελέγξτε το γυρίζοντας τη συσκευή τύπου πένας ανάποδα μία ή δύο φορές.

Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή άχρηστο 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. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα:

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml: 143666/26-11-2019
Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml: 143667/26-11-2019
Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml: 143668/26-11-2019

Κύπρος:

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml: 022993
Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml: 022994
Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml: 022995

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης στην Ελλάδα: 26 Νοεμβρίου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης στην Ελλάδα: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης στην Κύπρο: 15 Ιουλίου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης στην Κύπρο: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ