Sp. zn. sukls251301/2020
A sp. zn. sukls54361/2021

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru
Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru
Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml
Jeden ml roztoku obsahuje somatropinum 3,3 mg

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml
Jeden ml roztoku obsahuje somatropinum 6,7 mg

Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml
Jeden ml roztoku obsahuje somatropinum 10 mg

Somatropin (vyrobený rekombinantní DNA technologií v Escherichia coli)

Jeden mg somatropinu odpovídá 3 m.j. (mezinárodním jednotkám) somatropinu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru

Čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Děti:
Poruchy růstu způsobené nedostatkem růstového hormonu (GHD).

Poruchy růstu u dívek s dysgenezí gonád (Turnerův syndrom).

Zpomalení růstu u prepubertálních dětí způsobené chronickým onemocněním ledvin.

Poruchy růstu (současné skóre směrodatné odchylky (SDS) výšky <-2,5 a na výšku rodičů korigované SDS výšky <-1) u dětí malého vzrůstu narozených jako malé vzhledem ke gestačnímu věku s porodní váhou a/nebo výškou nižší než -2 SD, u nichž není patrný růstový výšvih (SDS růstové rychlosti < 0 během posledního roku) do 4 let věku nebo později.

Poruchy růstu způsobené syndromem Noonanové.

Dospělí:
Nedostatečnost růstového hormonu vzniklá v dětství:
U pacientů s nedostatkem růstového hormonu vzniklým v dětství má být po dovršení růstu znovu zhodnocena sekreční kapacita. Test není vyžadován u pacientů s nedostatkem více než tří hypofyzárních hormonů, u pacientů se závažným nedostatkem růstového hormonu v důsledku definované genetické příčiny, v důsledku strukturálních hypotalamo-hypofyzárních abnormalit, v důsledku nádorů centrální nervové soustavy nebo v důsledku vysokých dávek při ozáření v oblasti hlavy či u pacientů se sekundárním nedostatkem růstového hormonu k hypotalamo-hypofyzárnímu onemocnění či poškození, pokud byly v séru naměřeny hodnoty inzulinu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1) <-2 SDS po minimálně čtyřech týdnech léčby růstovým hormonem.
U všech ostatních pacientů je vyžadováno stanovení hladin IGF-1 a jeden stimulační test růstovým hormonem.

Nedostatečnost růstového hormonu vzniklá v dospělosti:
Výrazný deficit růstového hormonu při známém hypotalamo-hypofyzárním onemocnění, ozáření v oblasti hlavy a traumatické poranění mozku. Nedostatek růstového hormonu má být spojen s deficitem ještě v jiné ose kromě prolaktinu. Nedostatek růstového hormonu má být prokázán jedním stimulačním testem. Testování deficitu růstového hormonu je zapotřebí provádět po zavedení adekvátní substituce v každé deficitní ose.

U dospělých je test inzulinové tolerance stimulačním testem volby. Je-li test inzulinové tolerance kontraindikován, je třeba použít alternativní stimulační testy. Doporučuje se kombinovaný arginin-růstový hormon uvolňující hormon. Lze také uvažovat o argininovém nebo glukagonovém testu, nicméně diagnostická hodnota těchto testů je menší než u testu inzulinové tolerance.

4.2 Dávkování a způsob podání

Norditropin mají předepisovat pouze lékaři se speciální znalostí terapeutických indikací.

Dávkování

Dávkování je individuální a musí být vždy upraveno v souladu s individuální klinickou a biochemickou reakcí na terapii.

Všeobecně doporučované dávky:

Pediatrická populace:
Nedostatek růstového hormonu
0,025 – 0,035 mg/kg/den nebo 0,7 – 1,0 mg/m^2/den
Pokud nedostatek růstového hormonu přetrvává po dovršení růstu, má léčba růstovým hormonem pokračovat, aby bylo dosaženo plného somatického vývoje v dospělosti včetně lean body mass a přírůstku kostních minerálů. (Návod pro dávkování viz Substituční terapie u dospělých).

Turnerův syndrom
0,045 – 0,067 mg/kg/den nebo 1,3 – 2,0 mg/m^2/den

Chronické onemocnění ledvin
0,050 mg/kg/den nebo 1,4 mg/m^2/den (viz bod 4.4)

Děti narozené jako malé vzhledem ke gestačnímu věku
0,035 mg/kg/den nebo 1,0 mg/m^2/den

Obvyklá doporučovaná dávka je 0,035 mg/kg/den až do dosažení konečné výšky (viz bod 5.1). Léčba má být ukončena po prvním roce léčby, pokud je SDS růstové rychlosti nižší než +1. Léčba má být rovněž ukončena, jestliže rychlost růstu je <2 cm/rok a potvrdí-li vyšetření, že bylo dosaženo kostního věku více jak 14 let u dívek a více jak 16 let u chlapců, což odpovídá uzavření epifyzárních růstových štěrbin.

Syndrom Noonanové:
Doporučená dávka je 0,066 mg/kg/den, v některých případech však může být dostačující 0,033 mg/kg/den (viz bod 5.1).
Léčba má být přerušena v době epifyzárního uzavření (viz bod 4.4).

Dospělí:
Substituční terapie u dospělých
Dávka má být upravena individuálně dle potřeby každého pacienta.
U pacientů s nedostatkem růstového hormonu vzniklým v dětství je doporučená dávka při znovuzahájení léčby je 0,2 – 0,5 mg/den s následnou úpravou dávky založenou na stanovení koncentrace IGF-1.
U pacientů s nedostatkem růstového hormonu vzniklým v dospělosti je doporučeno začít léčbu nízkou dávkou: 0,1 – 0,3 mg/den. Doporučuje se zvyšovat dávku postupně v měsíčních intervalech v závislosti na klinické odpovědi a výskytu nežádoucích účinků u pacienta. Hladina IGF-1 v séru může sloužit jako vodítko při titraci dávky. Ženy mohou vyžadovat vyšší dávky než muži, přičemž muži v průběhu času vykazují zvyšující se citlivost vůči IGF-1. To znamená, že existuje riziko, že ženy, zejména na perorální estrogenové léčbě, budou poddávkovány, zatímco muži budou léčeni nadměrně.
Nároky na velikost dávky se snižují s věkem. Udržovací dávka se výrazně interindividuálně liší, ale zřídka překročí 1,0 mg/den.

Způsob podání

Všeobecně je doporučována subkutánní aplikace vždy večer. Místo vpichu má být měněno, aby se předešlo lipoatrofii.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Somatropin se nesmí používat v případě prokázání nádorové aktivity. Intrakraniální nádory musí být inaktivní a před zahájením léčby růstovým hormonem musí být protinádorová léčba dokončena. Léčba musí být přerušena v případě průkazného růstu nádoru.

Somatropin nemá být používán pro podporu růstu do výšky u dětí s uzavřenými epifyzárními štěrbinami.

Pacienti s akutním kritickým onemocněním, trpící následnými komplikacemi po otevřené operaci v krajině srdeční nebo břišní, vícečetným traumatem po nehodě, akutním respiračním selháním nebo podobnými stavy nemají být somatropinem léčeni, viz bod 4.4.

U dětí s chronickým onemocněním ledvin má být léčba přípravkem Norditropin NordiFlex přerušena při transplantaci ledvin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Děti léčené somatropinem mají být pravidelně vyšetřeny specialistou na dětský růst. Léčba somatropinem má být používána pouze lékaři se speciální znalostí nedostatku růstového hormonu a jeho léčby. Toto platí také pro léčbu Turnerova syndromu, chronického onemocnění ledvin, dětí narozených jako malé vzhledem ke gestačnímu věku a syndromu Noonanové. Údaje o konečné tělesné výšce v dospělosti po podávání přípravku Norditropin jsou omezené u dětí se syndromem Noonanové a nejsou dostupné u dětí s chronickým onemocněním ledvin.

Maximální doporučená denní dávka nesmí být překročena (viz bod 4.2).

Stimulaci růstu do výšky lze u dětí předpokládat pouze do uzavření epifyzárních štěrbin.

Děti

Léčba nedostatku růstového hormonu u pacientů se syndromem Praderové-Williho

Existují hlášení náhlých úmrtí po zahájení léčby somatropinem u pacientů se syndromem Praderové-Williho, kteří měli jeden nebo více následujících rizikových faktorů: těžká obezita, anamnéza obstrukce horních cest dýchacích nebo spánková apnoe či neidentifikovaná respirační infekce.

Děti narozené jako malé vzhledem ke gestačnímu věku

U dětí narozených jako malé vzhledem ke gestačnímu věku mají být před zahájením léčby provedena taková vyšetření, která vyloučí možnost, že k poruše růstu dochází z důvodu jiného onemocnění nebo léčby.

U dětí narozených jako malé vzhledem ke gestačnímu věku jsou zkušenosti se zahájením léčby krátce před začátkem puberty omezeny. Zahájení léčby krátce před nástupem puberty se proto nedoporučuje.
Zkušenosti u pacientů se Silverovým-Russelovým syndromem jsou omezené.

Turnerův syndrom

U pacientů s Turnerovým syndromem léčených somatropinem je doporučen monitoring růstu dlaní a prstů u rukou i chodidel a prstů u nohou. Je-li pozorován zvýšený růst, má být zváženo snížení dávky směrem ke spodní hranici dávkovacího rozmezí.

Dívky s Turnerovým syndromem mají obecně zvýšené riziko otitis media. Z tohoto důvodu je doporučováno ušní vyšetření minimálně jednou ročně.

Chronické onemocnění ledvin

Dávkování u dětí s chronickým onemocněním ledvin je individuální a má být upraveno podle individuální reakce na léčbu (viz bod 4.2). Porucha růstu má být jednoznačně potvrzena před terapií somatropinem sledováním růstu při optimální léčbě onemocnění ledvin po dobu 1 roku. Během léčby somatropinem má být udržována konzervativní léčba urémie obvyklými léky spolu s případnou dialýzou.

U pacientů s chronickým onemocněním ledvin obvykle dochází k poklesu ledvinných funkcí jako přirozeného projevu postupujícího onemocnění. Z preventivních důvodů však během léčby somatropinem mají být sledovány ledvinné funkce z hlediska nadměrného snížení nebo zvýšení objemu glomerulární filtrace (může ukazovat na hyperfiltraci).

Skolióza

Je známo, že skolióza se u některých skupin pacientů léčených somatropinem vyskytuje častěji, například u pacientů s Turnerovým syndromem a syndromem Noonanové. Rychlý růst u jakéhokoliv dítěte může navíc způsobit rozvoj skoliózy. Somatropin nevykazuje zvýšenou

pravděpodobnost vzniku nebo zhoršení skoliózy. Příznaky skoliózy musí být během léčby sledovány.

Hladina krevního cukru a inzulin
U dětí s Turnerovým syndromem a u dětí narozených jako malé vzhledem ke gestačnímu věku je doporučeno před zahájením léčby a poté každoročně změřit nalačno hladinu inzulinu a glukózy v krvi. U pacientů, u kterých je zvýšené riziko diabetes mellitus (např. rodinná anamnéza diabetu, obesita, těžká inzulinová rezistence, acanthosis nigricans), má být proveden orální glukózový toleranční test (OGTT). Jestliže je zjištěn diabetes, somatropin nesmí být podáván.

Vzhledem k tomu, že byl zjištěn vliv somatropinu na metabolizmus sacharidů, pacienti musí být sledováni vzhledem k příznakům glukózové intolerance.

IGF-1
U dětí s Turnerovým syndromem a u dětí narozených jako malé vzhledem ke gestačnímu věku je doporučeno měření hladiny IGF-1 před zahájením léčby a poté vždy dvakrát do roka. Jestliže opakovaná měření hladiny IGF-1 přesáhnou +2 SD (vztaženo k referenčním hodnotám pro příslušný věk a stadium puberty), má být dávka snížena, aby bylo dosaženo hladin IGF-1 v normálním rozmezí.
Výškový zisk dosažený při léčbě somatropinem u malých dětí narozených jako malé vzhledem ke gestačnímu věku může být ztracen, jestliže se léčba přeruší před dosažením konečné výšky.

Dospělí
Nedostatek růstového hormonu v dospělosti
Nedostatek růstového hormonu v dospělosti je celoživotní onemocnění a musí být odpovídajícím způsobem léčeno. Zkušenosti u pacientů starších 60 let a u pacientů léčených na nedostatek růstového hormonu v dospělosti déle než 5 let jsou však stále omezené.

Dospělí a děti
Pankreatitida
Ačkoli je vzácná, má být pankreatitida zvažována u pacientů léčených somatropinem, u nichž se objevila bolest břicha, a to zvláště u dětí.

Obecně
Novotvary
Neexistují důkazy o zvýšeném riziku nových primárních karcinomů u dětí či dospělých léčených somatropinem.

U pacientů s kompletní remisí nádorů nebo maligního onemocnění nebyla léčba somatropinem spojena se zvýšeným počtem recidiv onemocnění.

Celkově byl pozorován mírný nárůst druhých novotvarů u pacientů, kteří v dětství prodělali rakovinu a kteří byli léčeni růstovým hormonem, přičemž nejčastější byly intrakraniální nádory. Převládajícím rizikovým faktorem druhých novotvarů se jeví předchozí vystavení radiaci.

Pacienty, u nichž bylo dosaženo úplné remise maligního onemocnění, je třeba pečlivě sledovat kvůli možné recidivě maligního onemocnění po zahájení léčby somatropinem.

Leukémie
Leukémie byla zaznamenána u malého počtu pacientů s nedostatkem růstového hormonu, z nichž byli někteří léčeni somatropinem. Neexistuje však žádný důkaz o tom, že se incidence leukémie zvyšuje u pacientů bez predispozičních faktorů používajících somatropin.

Benigní intrakraniální hypertenze
V případech silné nebo opakující se bolesti hlavy, zhoršeného vidění, nauzey a/nebo zvracení je doporučeno vyšetřit oční pozadí ke zjištění edému papily. Jestliže je potvrzen edém papily, má být zvážena diagnóza benigní intrakraniální hypertenze a, je-li to vhodné, přerušena léčba somatropinem.

V současnosti jsou jen nedostatečné důkazy ke klinickému rozhodování u pacientů s vyléčenou intrakraniální hypertenzí. Pokud je opětně zahájena léčba somatropinem, je nezbytné pečlivě sledovat příznaky intrakraniální hypertenze.

Pacienti se sekundární růstovou nedostatečností při intrakraniální lézi mají být často vyšetřováni k zachycení progrese nebo recidivy základního onemocnění.

Funkce štítné žlázy
Somatropin zvyšuje extrathyroidální konverzi T4 na T3 a může jako takový odhalit počínající hypotyreózu. Proto má být u všech pacientů prováděn monitoring funkce štítné žlázy. U pacientů s hypopituitarismem musí být standardní substituční terapie pečlivě monitorována, pokud je podáván somatropin.

U pacientů s progredujícím onemocněním hypofýzy se může vyvinout hypothyreóza.
U pacientek s Turnerovým syndromem je zvýšené riziko vzniku primární hypothyreózy spojené s anti-thyreoidálními protilátkami. Protože hypothyreóza interferuje s odezvou na léčbu somatropinem, má být u pacientek pravidelně prováděno testování funkce štítné žlázy a v indikovaných případech má být podávána substituční terapie thyreoidálními hormony.

Citlivost na inzulin
Protože somatropin může snižovat citlivost na inzulin, pacienti mají být sledováni s ohledem na příznaky glukózové intolerance (viz bod 4.5). Po zahájení léčby přípravky obsahujícími somatropin může být nutno upravit u pacientů s diabetes mellitus dávku inzulinu. Pacienti s diabetem nebo glukózovou intolerancí mají být během léčby somatropinem pečivě monitorováni.

Protilátky
Tak jako u všech přípravků obsahujících somatropin, může dojít u malého procenta pacientů k rozvoji protilátek na somatropin. Vazebná kapacita těchto protilátek je nízká a nemá vliv na rychlost růstu. Test na protilátky vůči somatropinu má být prováděn u všech pacientů, kteří nedopovídají na terapii.

Akutní adrenalinová nedostatečnost
Nasazení léčby somatropinem může mít za následek inhibici 11βHSD-1 a snížení sérové koncentrace kortisolu. U pacientů léčených somatropinem může být odhalen dříve nediagnostikovaný centrální (sekundární) hypoadrenalismus vyžadující substituční léčbu glukokortikoidy. Navíc pacienti léčení substituční léčbou glukokortikoidy pro dříve diagnostikovaný hypoadrenalismus mohou vyžadovat po zahájení léčby somatropinem zvýšení jejich udržovacích nebo stresových dávek (viz bod 4.5).

Současné použití s perorální léčbou estrogenem
Pokud žena používající somatropin zahájí perorální estrogenovou léčbu, může být nutné zvýšit dávku somatropinu, aby se udržela hladina sérového IGF-1 v rozmezí normálních hodnot odpovídajících věku. Naopak, pokud žena léčená somatropinem přestane užívat perorální estrogenovou léčbu, může být nutné snížit dávku somatropinu, aby se předešlo přebytku růstového hormonu a/nebo nežádoucím účinkům (viz bod 4.5).

Skluz proximální femorální epifýzy

U pacientů s endokrinními poruchami, včetně nedostatku růstového hormonu, se může častěji než v běžné populaci objevit skluz epifýzy kyčle. Pacient léčený somatropinem, u kterého se objeví kulhání nebo si stěžuje na bolest kyčle nebo kolena, má být vyšetřen lékařem.

Zkušenosti z klinických studií
Dvě placebem kontrolované klinické studie prováděné u pacientů na jednotkách intenzivní péče ukázaly zvýšenou mortalitu u pacientů trpících akutním kritickým onemocněním způsobeným následnými komplikacemi po otevřené operaci v krajině srdeční nebo břišní, vícečetným traumatem po nehodě nebo akutním respiračním selháním, kteří byli léčeni vysokými dávkami somatropinu (5,3 – 8 mg/den). Bezpečnost pokračující léčby somatropinem u pacientů, kteří užívali substituční dávky ve schválených indikacích a u kterých se současně vyvinula tato onemocnění, nebyla potvrzena. Proto má být u pacientů s akutním kritickým onemocněním zvážen potenciální přínos v pokračování léčby somatropinem oproti potenciálnímu riziku.

Jedna otevřená randomizovaná klinická studie prováděna s pacienty s Turnerovým syndromem, jimž byla podávána dávka v rozmezí 0,045 – 0,090 mg/kg/den, naznačila tendenci k riziku zánětu zevního ucha či ke středoušnímu zánětu, a to v závislosti na dávce. Zvýšený počet ušních infekcí neměl za následek vyšší počet operací ucha/endoskopických vyšetření v porovnání se skupinou, jíž byly podávány nižší dávky.

Pomocné látky
Norditropin obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1,5 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současná léčba glukokortikoidy snižuje růst podporující účinek přípravku Norditropin. Pacientům s deficitem ACTH má být náhradní léčba glukokortikoidy pečlivě upravena, aby se předešlo inhibičnímu účinku na růst.
Růstový hormon snižuje přeměnu kortisonu na kortisol a může odhalit dříve nediagnostikovaný centrální hypoadrenalismus nebo způsobit neúčinnost nízkých dávek substitučních glukokortikoidů (viz bod 4.4).

U žen užívajících perorální estrogenovou substituci může být k dosažení cíle léčby nutná vyšší dávka růstového hormonu (viz bod 4.4).

Data z interakčních studií prováděných u dospělých s nedostatkem růstového hormonu naznačují, že podávání somatropinu může zvyšovat clearance sloučenin, u nichž je známo, že jsou metabolizovány isoenzymy cytochromu P450. Obzvláště může být zvýšena clearance sloučenin metabolizovaných cytochromem P450 3A4 (např. pohlavní steroidy, kortikosteroidy, antikonvulzíva a cyklosporin), což může vést k nižším hladinám těchto sloučenin v plazmě. Klinický význam není znám.

Účinek somatropinu na konečnou výšku může být také ovlivněn současnou léčbou jinými hormony, např. gonadotropinem, anabolickými steroidy, estrogenem a thyreoidním hormonem.

Po zahájení léčby somatropinem může být třeba upravit u pacientů léčených inzulinem dávku inzulinu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly prováděny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie vlivu na těhotenství, embryofetální vývoj, porod a postnatální vývoj na zvířatech jsou nedostatečné. Nejsou dostupná klinická data o exponovaných těhotenstvích. Podávání přípravků obsahujících somatropin se proto nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Nebyly prováděny klinické studie s přípravky obsahujícími somatropin u kojících žen. Není známo, zda se somatropin vylučuje do lidského mateřského mléka. Z tohoto důvodu je nutno dbát opatrnosti, pokud jsou přípravky obsahující somatropin podávány kojícím ženám.

Fertilita

Studie fertility nebyly s přípravkem Norditropin prováděny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Norditropin NordiFlex nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro pacienty s deficitem růstového hormonu je charakteristický extracelulární objemový deficit. Když je započato s léčbou somatropinem, je tento deficit upraven. Může se objevit retence tekutin s periferním edémem, zvláště u dospělých pacientů. Syndrom karpálního tunelu je méně častý, ale u dospělých může být pozorován. Symptomy jsou obvykle přechodné, závislé na dávce a mohou vyžadovat dočasné snížení dávky.
Mírná artralgie, svalů a parestezie se mohou rovněž objevit, ale obvykle samy odezní.

Nežádoucí účinky u dětí jsou méně časté nebo vzácné.

Zkušenosti z klinických studií:

Třídy orgánových systémů	Velmi časté *(≥1/10)*	Časté *(≥1/100 až <1/10)*	Méně časté *(≥1/1 000 až <1/100)*	Vzácné *(≥1/10000 až <1/1000)*
Poruchy metabolismu a výživy			U dospělých diabetes mellitus 2. typu	
Poruchy nervového systému		U dospělých bolest hlavy a parestezie	Syndrom karpálního tunelu u dospělých. U dětí bolest hlavy	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Svědění u dospělých	U dětí vyrážka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		U dospělých artralgie, ztuhlost kloubů a myalgie	U dospělých ztuhlost svalů	U dětí artralgie a myalgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu			U dospělých a dětí Gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	U dospělých periferní edém (viz výše)		U dospělých i dětí bolest v místě vpichu. U dětí reakce v místě vpichu.	Periferní edém u dětí

U dětí s Turnerovým syndromem byl během léčby somatropinem hlášen zvýšený růst dlaní a prstů u rukou i chodidel a prstů u nohou

V jedné otevřené randomizované klinické studii s pacienty s Turnerovým syndromem, léčenými vysokými dávkami přípravku Norditropin, byla pozorována tendence ke zvýšenému výskytu otitis media. Zvýšený počet ušních infekcí však neměl za následek vyšší počet operací ucha/endoskopických vyšetření v porovnání se skupinou, jíž byly podávány nižší dávky.

Postmarketingové sledování:

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků jsou dále uvedeny spontánně hlášené nežádoucí účinky, jež mohou dle všeobecného úsudku souviset s léčbou přípravkem Norditropin. Frekvenci výskytu těchto nežádoucích účinků nelze z dostupných údajů určit:

- Novotvary benigní a maligní (zahrnující cysty a polypy): u malého počtu pacientů s nedostatkem růstového hormonu byla hlášena leukémie (viz bod 4.4).
- Poruchy imunitního systému: hypersenzitivita (viz bod 4.3). Tvorba protilátek vůči somatropinu. Titry a vazební kapacita těchto protilátek byly velmi nízké a neinterferovaly s růstovou odezvou na podávání přípravku Norditropin.
- Endokrinní poruchy: hypotyreóza. Pokles hladin tyroxinu v séru (viz bod 4.4).
- Poruchy metabolismu a výživy: hyperglykemie (viz bod 4.4).
- Poruchy nervového systému: benigní intrakraniální hypertenze (viz bod 4.4).
- Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: onemocnění Legg-Calvé-Perthes. Onemocnění Legg-Calvé-Perthes se může vyskytnout častěji u pacientů malého vzrůstu.
- Vyšetření: zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Akutní předávkování může vést na počátku k nízkým hladinám glukózy a následné hyperglykemii. Snížená hladina glukózy byla zjištěna biochemicky, ale bez klinických známek

hypoglykemie. Dlouhotrvající předávkování se může projevit symptomy shodnými se známými účinky nadbytku lidského růstového hormonu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Somatropin a agonisté somatropinu. ATC kód: H01AC01.

Mechanismus účinku

Norditropin NordiFlex obsahuje somatropin, humánní růstový hormon vyrobený rekombinantní DNA technologií. Je to anabolický peptid o 191 aminokyselinách stabilizovaný dvěma disulfidovými můstky s molekulární hmotností přibližně 22 000 Daltonů.

Hlavním účinkem somatropinu je stimulace skeletálního a somatického růstu a výrazný účinek na tělesné metabolické procesy.

Farmakodynamické účinky

Při léčbě růstové nedostatečnosti dochází k normalizaci stavby těla, která se projevuje zvyšováním množství svalové hmoty a snižováním množství tukové hmoty.
Účinek somatropinu je zprostředkován především cestou IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor 1). IGF-1 je produkován ve tkáních celého těla, nejvýznamněji se podílí jaterní syntéza. Více než 90 % IGF-1 je vázáno na vazebné proteiny (IGF-BP), nejdůležitější z nich je IGF-BP-3.

Lipolytický a proteiny šetřící účinek hormonu se stává obzvláště důležitým během stresu.

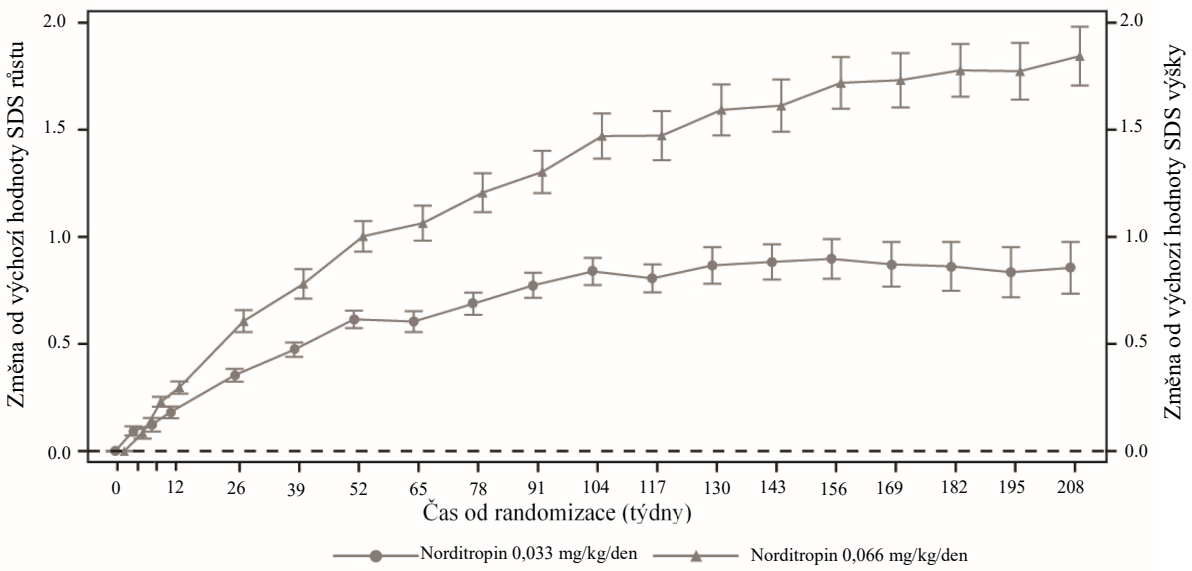
Somatropin také zvyšuje kostní metabolismus, jak ukazují zvýšené hladiny biochemických kostních markerů v plasmě. U dospělých se kostní hmota v počátečních měsících léčby mírně snižuje díky zvýšené resorpci, ale při delší léčbě se kostní hmota naopak zvyšuje.

Klinická účinnost a bezpečnost

V průběhu klinických studií u dětí malého vzrůstu narozených jako malé vzhledem ke gestačnímu věku byly při léčbě použity dávky 0,033 a 0,067 mg/kg/den, a to až do dosažení konečné výšky. U 56 pacientů, kteří byli nepřetržitě léčeni a dosáhli (přibližné) konečné výšky, byla průměrná změna výšky od počátku léčby + 1,90 SDS (0,033 mg/kg /den) a +2,19 SDS (0,067 mg/kg /den). Literární údaje u neléčených dětí narozených jako malé vzhledem ke gestačnímu věku bez časného spontánního růstového výšvihu uvádějí pozdní výškový zisk 0,5 SDS. Dlouhodobé údaje o bezpečnosti léčby jsou však stále ještě omezeny.

Účinek podporující růst byl pozorován po 104 týdnech (primární cíl) a po 208 týdnech léčby při dávce přípravku Norditropin 0,033 mg/kg/den a 0,066 mg/kg/den jednou denně u 51 dětí ve věku 3 až <11 let malého vzrůstu v důsledku syndromu Noonanové.

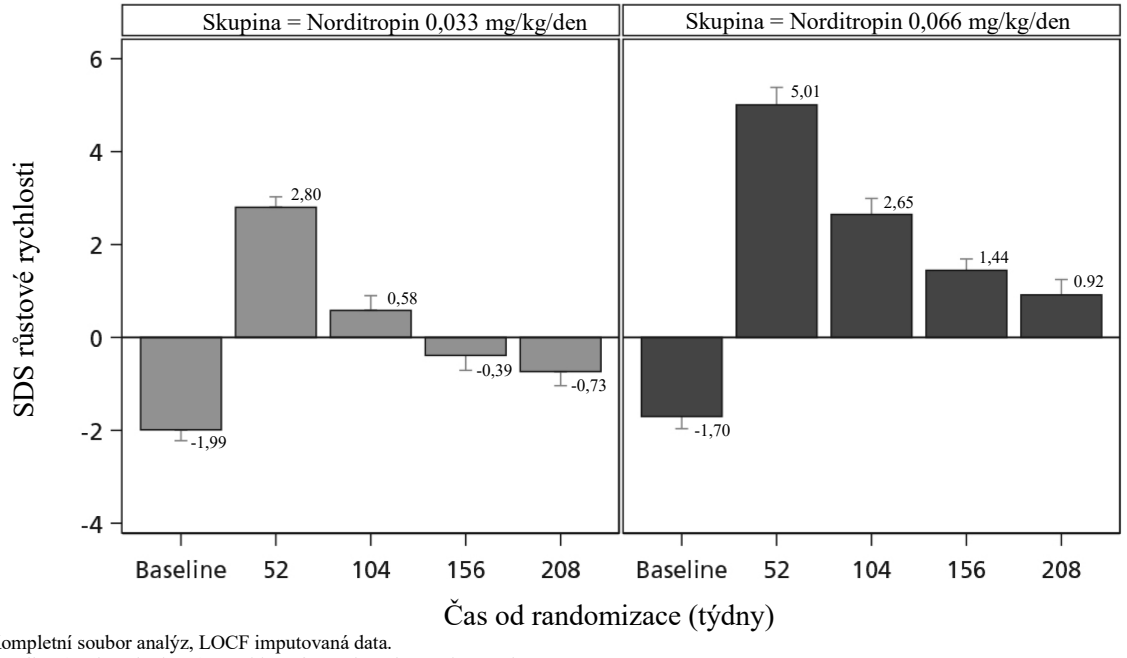
Po 104 týdnech (primární cíl) bylo pozorováno statisticky významné zvýšení průměrné výšky SDS od výchozí hodnoty při 0,033 mg/kg/den (0,84 SDS) a při 0,066 mg/kg/den (1,47 SDS). Průměrný rozdíl 0,63 SDS [95 % CI: 0,38; 0,88] byl pozorován mezi skupinami po 104 týdnech; rozdíl byl větší po 208 týdnech s průměrným rozdílem 0,99 SDS [95 % CI: 0,62; 1.36] (obrázek 1).



Kompletní soubor analýz, imputovaná data LOCF.
Chybné úsečky jsou 1*SEM.

Obrázek 1 Výška SDS (národní) změna od výchozí hodnoty do týdne 208

Průměrná rychlost růstu a SDS růstové rychlosti se během prvního roku léčby výrazně zvýšily od výchozí hodnoty s větším nárůstem při 0,066 mg/kg/den než při 0,033 mg/kg/den. Průměrné SDS růstové rychlosti bylo udržováno nad 0 v obou skupinách po dvouleté léčbě a také po čtyřech letech léčby ve skupině s 0,066 mg/kg/den. SDS růstové rychlosti bylo vyšší u 0,066 mg/kg/den než u 0,033 mg/kg/den po celou dobu trvání studie (obrázek 2).



Kompletní soubor analýz, LOCF imputovaná data.
Baseline (výchozí hodnota): Rychlost růstu od 1 roku před screeningem do týdne 0.
Chybové úsečky jsou 1*SEM.

Obrázek 2 SDS růstové rychlosti (národní) od výchozí hodnoty do týdne 208

Údaje o konečné výšce byly shromážděny u 24 pediatrických pacientů (18 zahrnutých do dvouleté prospektivní, otevřené, randomizované, paralelní skupinové studie a šest, kteří následovali protokol bez randomizace). Po úvodní dvouleté prospektivní studii se pokračovalo s přípravkem Norditropin až do konečné výšky. Na konci léčby dosáhla většina subjektů (16/24) konečné výšky v normálním národním referenčním rozmezí (> 2 SDS).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při sledování přípravku Norditropin podaného v intravenózní infúzi (33 ng/kg/min po 3 hodiny) u 9 pacientů s nedostatečností růstového hormonu byly zjištěny tyto výsledky: poločas v séru je 21,1 ± 1,7 min, objem metabolické clearance byl 2,33 ± 0,58 ml/kg/min. a distribuční objem je 67,6 ± 14,6 ml/kg.

Subkutánní injekce přípravku Norditropin SimpleXx (Norditropin SimpleXx je zásobní vložka, obsahující injekční roztok, v peru Norditropin NordiFlex) (2,5 mg/m^2) 31 zdravému jedinci (jejichž endogenní somatropin byl potlačen kontinuální infuzí somatostatinu) jsou tyto:
Maximální koncentrace lidského růstového hormonu (42 – 46 ng/ml) bylo dosaženo přibližně po 4 hodinách. Potom lidský růstový hormon klesal, přičemž biologický poločas byl asi 2,6 hodiny.
Kromě toho byla mezi různými sílami přípravku Norditropin SimpleXx po subkutánní aplikaci zdravým jedincům prokázána bioekvivalence navzájem i vzhledem k přípravku Norditropin k rekonstituci.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecné farmakologické účinky na CNS, kardiovaskulární a respirační systém po podání přípravku Norditropin SimpleXx se zvýšenou degradací nebo bez ní byly sledovány u myší a potkanů. Byly také hodnoceny ledvinné funkce. Produkt degradace neměl odlišné účinky ve srovnání s přípravkem Norditropin SimpleXx a přípravkem Norditropin. U všech třech

přípravků se prokázal předpokládaný na dávce závislý pokles objemu moči a retence iontů sodíku a chloridů.

U potkanů byla podobná farmakokinetika mezi přípravkem Norditropin SimpleXx a přípravkem Norditropin. Degradovaný Norditropin SimpleXx byl také bioekvivalentní s přípravkem Norditropin SimpleXx.

Jednorázová a opakovaná toxicita a testy lokální tolerance přípravku Norditropin SimpleXx nebo degradačního produktu neprokázaly žádné toxické účinky ani poškození svalové tkáně.

Toxicita poloxameru 188 byla testována u myší, potkanů, králíků a psů a nebyly zjištěny žádné významné toxické reakce.
Poloxamer 188 se rychle absorboval z místa injekce a nedošlo k významné retenci dávky v místě injekce. Poloxamer 188 se primárně vyloučil močí.

Norditropin SimpleXx je zásobní vložka obsahující injekční roztok v peru Norditropin NordiFlex.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Histidin
Poloxamer 188
Fenol
Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková k úpravě pH
Hydroxid sodný k úpravě pH

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky
Po prvním otevření: uchovávejte nejdéle 4 týdny v chladničce (2 °C – 8 °C). Léčivý přípravek lze *také* uchovávat nejdéle 3 týdny při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti chladicích zařízení. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3. Chraňte před mrazem.

Během používání vždy po každé injekci nasaďte na předplněné pero Norditropin NordiFlex uzávěr. Pro každou injekci vždy použijte novou jehlu.
Pokud předplněné pero nepoužíváte, nesmí být na něm nasazena jehla.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml je jednorázové předplněné pero pro vícedávkové použití, které se skládá ze zásobní vložky (bezbarvé sklo třídy I) trvale uzavřené v plastovém injekčním aplikátoru. Zásobní vložka je na spodním konci uzavřena pryžovou zátkou (pryžové uzávěry typu I) ve tvaru pístu, na vrchním konci laminovanou pryžovou zátkou (pryžové uzávěry typu I) ve tvaru disku s hliníkovým uzávěrem.
Dávkovací tlačítko pera má oranžovou barvu. Velikosti balení jsou 1 předplněné pero a vícečetné balení s 5 a 10 předplněnými pery. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml je jednorázové předplněné pero pro vícedávkové použití, které se skládá ze zásobní vložky (bezbarvé sklo třídy I) trvale uzavřené v plastovém injekčním aplikátoru. Zásobní vložka je na spodním konci uzavřena pryžovou zátkou (pryžové uzávěry typu I) ve tvaru pístu, na vrchním konci laminovanou pryžovou zátkou (pryžové uzávěry typu I) ve tvaru disku s hliníkovým uzávěrem.
Dávkovací tlačítko pera má oranžovou barvu. Velikosti balení jsou 1 předplněné pero a vícečetné balení s 5 a 10 předplněnými pery. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml je jednorázové předplněné pero pro vícedávkové použití, které se skládá ze zásobní vložky (bezbarvé sklo třídy I) trvale uzavřené v plastovém injekčním aplikátoru. Zásobní vložka je na spodním konci uzavřena pryžovou zátkou (pryžové uzávěry typu I) ve tvaru pístu, na vrchním konci laminovanou pryžovou zátkou (pryžové uzávěry typu I) ve tvaru disku s hliníkovým uzávěrem.
Dávkovací tlačítko pera má oranžovou barvu. Velikosti balení jsou 1 předplněné pero a vícečetné balení s 5 a 10 předplněnými pery. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Předplněné pero je baleno v krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Norditropin NordiFlex je předplněné pero, které je určeno k použití s jednorázovými jehlami NovoFine nebo NovoTwist o délce až 8 mm.
Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml umožňuje podání maximálně 1,5 mg somatropinu v jedné dávce v přírůstcích 0,025 mg somatropinu.
Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml umožňuje podání maximálně 3,0 mg somatropinu v jedné dávce v přírůstcích 0,050 mg somatropinu.
Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml umožňuje podání maximálně 4,5 mg somatropinu v jedné dávce v přírůstcích 0,075 mg somatropinu.

Aby bylo zajištěno správné dávkování a aby nedošlo ke vpíchnutí vzduchu, před první injekcí ověřte průtok růstového hormonu. Norditropin NordiFlex nepoužívejte, pokud se na hrotu jehly neobjeví kapka růstového hormonu. Dávku lze nastavit otáčením voliče dávky, dokud se požadovaná dávka neobjeví v okénku pouzdra. Pokud je nastavena nesprávná dávka, lze ji opravit otáčením voliče dávky obráceným směrem. K aplikaci dávky dojde stisknutím dávkovacího tlačítka.

Přípravkem Norditropin NordiFlex se nesmí v žádném případě třepat.

Nepoužívejte přípravek Norditropin NordiFlex, jestliže injekční roztok růstového hormonu je zakalený nebo zbarvený. Pro ověření obraťte pero jednou či dvakrát nahoru a dolů.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsvaerd
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml: 56/457/18-C
Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml: 56/458/18-C
Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml: 56/459/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 8. 2019
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 5. 2021