

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Norditropin® SimpleXx®/ Нордитропин Симплекс 5 mg/1.5 ml, инжекционен разтвор

Norditropin® SimpleXx®/ Нордитропин Симплекс 10 mg/1.5 ml, инжекционен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Нордитропин Симплекс 5 mg/1.5 ml

Един ml от разтвора съдържа 3.3 mg somatropin (соматропин)

Нордитропин Симплекс 10 mg/1.5 ml

Един ml от разтвора съдържа 6.7 mg somatropin (соматропин)

Somatropin (произведен чрез рекомбинантна ДНК-технология в E-coli).

1 mg somatropin е еквивалентен на 3 IU (Международни Единици) somatropin

Относно помощни вещества, виж раздел 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Деца:

Изоставане в растежа поради недостатъчност на растежен хормон

Изоставане в растежа при момичета, дължащо се на гонадна дисгенезия (Синдром на Търнър)

Изоставане в растежа при деца в предпубертет, дължащо се на хронично бъбречно заболяване

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	24.04.06
разрешение за употреба №	11-13897/8
700/07.07.06	Менц:



Нарушение в растежа (настоящ ръст SDS (индекс за стандартно отклонение) < -2.5 и усреднен ръст на родителите SDS < -1) при ниски деца, родени малки за гестационната възраст (МГВ), с тегло и/или ръст при раждането под -2 SD (стандартно отклонение), които не могат да достигнат нормален ръст (скорост на растеж със SDS < 0 през последната година) до 4 годишна възраст или по-късно.

Възрастни:

Изразена недостатъчност на растежен хормон при доказано хипоталамо-хипофизарно заболяване (дефицит на още един хормон от хипоталамо-хипофизарната ос, с изключение на пролактин), демонстрирано чрез два стимулиращи теста след провеждане на адекватна заместителна терапия по отношение на останалите липсващи хормони.

Недостатъчност на растежен хормон, настъпила в детството, потвърдена отново чрез два стимулиращи теста.

При възрастни инсулиновият толерансен тест е стимулиращ тест на избор. Когато инсулиновият толерансен тест е противопоказан, трябва да се използват алтернативни стимулиращи тестове. Препоръчва се комбинираният тест с аргинин – растежен хормон освобождаващ хормон. Тестовите с аргинин или глюкагон също идват в съображение, но те имат доказано по-ниска диагностична стойност в сравнение с инсулиновия толерансен тест.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Нордитропин трябва да бъде предписван само от лекари със специални познания по отношение на терапевтичните показания за употреба.

Дозата е индивидуална и винаги трябва да се съобразява в съответствие с индивидуалния отговор към лечението.

Препоръчителни дози:

Деца:

Недостатъчност на растежен хормон



25-35 µg/kg дневно или 0.7-1.0 mg/m² дневно

Еквивалентна на: 0.07-0.1 IU/kg дневно (2-3 IU/m² дневно)

Синдром на Търнър

50 µg/kg дневно или 1.4 mg/m² дневно

Еквивалентна на: 0.14 IU/kg дневно (4.3 IU/m² дневно)

Хронично бъбречно заболяване

50 µg/kg дневно или 1.4 mg/m² дневно

Еквивалентна на: 0.14 IU/kg дневно (4.3 IU/m² дневно)

Малки за гестационната възраст

35 µg/kg дневно или 1.0 mg/m² дневно

Еквивалентна на 0.1 IU/kg дневно (3 IU/m² дневно)

Обикновено се препоръчва доза 0.035 mg/kg дневно до достигане на окончателен ръст, виж Раздел 5.1.

Терапията се преустановява след първата година на лечение, ако SDS на скоростта на растеж е под +1.

Лечението се преустановява, ако скоростта на растеж е < 2 cm годишно, ако е необходимо потвърждение, костната възраст е > 14 години (момичета) или > 16 години (момчета), което съответства на затварянето на епифизарните фуги.

Възрастни:

Заместителна терапия при възрастни

Дозата трябва да бъде съобразена според нуждите на отделния пациент. Препоръчва се лечението да започне с ниска доза 0.1-0.3 mg дневно (еквивалентна на 0.3-0.9 IU/дневно). Препоръчва се дозата да се увеличава постепенно през интервали от 1 месец в зависимост от клиничния резултат и наличието на странични ефекти при пациента. Серумният инсулиноподобен растежен фактор I (IGF-I) може да бъде използван като ориентир при определяне на дозата.

Необходимата доза растежен хормон намалява с възрастта. Поддържащата доза варира значително при различните пациенти, но рядко надвишава 0.3 mg дневно (еквивалентна на 3 IU дневно).



По принцип се препоръчва всекидневно подкожно приложение вечер. Мястото на инжектиране трябва да се променя, за да се избегне липоатрофия.

4.3 Противопоказания

Всякакви данни за активен злокачествен тумор.

Вътречерепните неоплазии трябва да бъдат неактивни и противотуморната терапия трябва да е приключила преди започване на лечение с препарата.

Бременност и кърмене, виж раздел 4.6.

Пациенти с тежко остро заболяване вследствие усложнения, свързани с открити хирургични операции на сърцето, коремни интервенции, множествена травма, остра респираторна недостатъчност или подобни състояния не трябва да се лекуват с Нордитропин.

Свръхчувствителност към соматропин или към някое от помощните вещества на препарата.

При деца с хронично бъбречно заболяване лечението с Нордитропин Симплекс трябва да се прекъсне при бъбречна трансплантация.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Децата, лекувани с Нордитропин Симплекс, трябва редовно да бъдат преглеждани от специалист по проблемите на растежа при деца. Терапията с Нордитропин Симплекс трябва винаги да бъде назначавана от лекар със специални познания върху дефицита на растежен хормон и неговото лечение. Това се отнася също и за лечението на синдрома на Търнър, хроничните бъбречни заболявания и малките за гестационната възраст (МГВ) деца. Няма данни за окончателния ръст в зряла възраст след прилагане на Нордитропин при деца с хронично бъбречно заболяване.

Стимулиране на скелетния растеж при децата може да се очаква само докато се затворят епифизарните фуги.



Дозата при деца с хронично бъбречно заболяване е индивидуална и трябва да се съобразява с индивидуалния отговор към лечението. Преди започване на лечение с Нордитропин Симплекс, нарушението в растежа трябва да бъде изяснено със сигурност чрез проследяване на ръста в продължение най-малко на една година при оптимално лечение на бъбречното заболяване. Консервативното лечение на уремията с обичайните лекарствени средства и диализата, ако е необходима, трябва да продължат по време на терапията с Нордитропин Симплекс.

Пациентите с хронично бъбречно заболяване нормално показват прогресиращо отпадане на бъбречната функция като част от естествения ход на болестта. Все пак, като предпазна мярка, по време на лечението с Нордитропин Симплекс бъбречната функция трябва да се следи за установяване на прекомерно намаляване или повишаване на гломерулната филтрация (което предполага хиперфилтрация).

При ниски деца, родени малки за гестационната възраст (МГВ), преди започване на лечението трябва да се изключат други причини от медицинско естество или терапия, които могат да обяснят нарушението в растежа.

При родени малки за гестационната възраст деца, е препоръчително измерването на инсулин на гладно и кръвна захар преди започване на лечението и след това един път годишно. При пациенти с повишен риск от захарен диабет (например: фамилна анамнеза за диабет, затлъстяване, тежка инсулинова резистентност, acanthosis nigricans) е необходимо провеждане на орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ). Ако се открие изявен захарен диабет, растежният хормон не трябва да се прилага.

При малки за гестационната възраст деца се препоръчва да се определя нивото на IGF-I (инсулиноподобен растежен фактор I) в началото на лечението и 2 пъти годишно след това. Ако при повторните изследвания нивото на IGF-I надвишава + 2 SD (стандартно отклонение) спрямо референтните стойности за възрастта и половото съзряване, дозата се коригира съобразно съотношението IGF-I/IGFBP-3.

Няма достатъчно данни относно инициране на терапията при МГВ пациенти в началото на пубертета. Поради това, не се препоръчва започване на лечение в началото на пубертета.



Опитът с пациенти със синдрома на Силвер-Ръсел е ограничен.

Част от постигнатото увеличение на ръста при лечение с растежен хормон на ниски деца, родени малки за гестационната възраст (МГВ), може да се опорочи, ако терапията бъде спряна преди достигане на окончателен ръст.

Тъй като е установено, че соматропинът повлиява въглехидратната обмяна, пациентите трябва да се изследват за нарушаване на глюкозния толеранс.

Серумните нива на тироксина могат да се понижат по време на лечение с Нордитропин Симплекс поради повишено периферно дейодиране на T4 до T3.

При пациенти с прогресиращо хипофизарно заболяване може да се развие хипотиреоидизъм.

Пациентите със синдром на Търнър имат повишен риск от развитие на първичен хипотиреоидизъм, свързан с поява на антитиреоидни антитела. Тъй като хипотиреоидизмът може да повлияе отговора към Нордитропин Симплекс, пациентите трябва редовно да се изследват по отношение на тяхната тиреоидна функция, и когато се налага да получават заместително лечение с тиреоидни хормони.

При пациенти, лекувани с инсулин, може да се наложи корекция на инсулиновата доза след започване на лечение с Нордитропин Симплекс.

Пациенти с вторична недостатъчност на растежен хормон вследствие на вътречерепна лезия трябва да бъдат преглеждани често с оглед прогресиране или рецидив на основното заболяване.

Има съобщение за левкемия при малък брой пациенти с недостатъчност на растежен хормон, някои от които са лекувани със соматропин. Въз основа на 10 годишна оценка на безопасността се счита, че соматропинът не увеличава риска от развитие на левкемия при лечение с него. При пациенти в пълна ремисия след тумори или злокачествено заболяване, лечението с растежен хормон не е свързано с увеличен риск от рецидив. Въпреки това, пациенти, които са достигнали пълна



ремисия на злокачественото заболяване трябва стриктно да се проследяват за поява на рецидив след започване на лечение с Нордитропин Симплекс.

При всяко дете по време на интензивен растеж може да се развие сколиоза. По време на лечението трябва да се следи за поява на признаци на сколиоза. Въпреки това не е доказано, че лечението с растежен хормон увеличава честотата или тежестта на сколиозата.

В случаи на силно или повтарящо се главоболие, зрителни смущения, гадене и/или повръщане, се препоръчва изследване на очните дъна с оглед едем на папилата. Ако се потвърди наличие на едем на папилата, трябва да се обсъди диагнозата доброкачествена интракраниална хипертензия и, ако е уместно, да се прекъсне лечението с растежен хормон.

Понастоящем няма достатъчно данни за създаването на правила за клинично поведение при пациенти с отзвучала вътречерепна хипертензия. Ако отново се започне лечение с растежен хормон, трябва да се следи внимателно за симптоми на повишено вътречерепно налягане.

Дефицитът на растежен хормон в зряла възраст е заболяване за цял живот и трябва да бъде лекувано адекватно, но все още опитът с пациенти над 60 години и такива с недостатъчност на растежен хормон в зряла възраст, лекувани повече от 5 години, е ограничен.

Две плацебо контролирани клинични проучвания на пациенти в отделения за интензивно лечение показват увеличена смъртност на пациентите с тежка клинична патология, дължаща се на усложнения след отворени хирургични операции на сърцето, коремни интервенции, множествена травма или остра респираторна недостатъчност, лекувани с високи дози соматропин (5.3 – 8 mg дневно). Не е установено дали е безопасно продължаването на терапията с растежен хормон при болни на заместителна терапия по повод на одобрени индикации, които същевременно развиват някои от тези състояния. Поради това, при пациенти в остри критични състояния трябва да се съпоставят потенциалният риск и възможната полза от продължение на лечението с растежен хормон.



4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Съпътстваща терапия с глюкокортикоиди може да подтисне растежа и по този начин да попречи на стимулиращия растежа ефект на Нордитропин Симплекс. Ефектът на растежния хормон върху крайния ръст може също така да бъде повлиян от допълнителна терапия с други хормони, напр. гонадотропин, анаболни стероиди, естрогени и тиреоидни хормони.

4.6 Бременност и кърмене

Данните за безопасността при прилагане на соматропин по време на бременност са все още недостатъчни. Възможността за секреция на соматропин в кърмата не трябва да се пренебрегва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не оказва въздействие върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Пациентите с недостатъчност на растежен хормон се характеризират с намаление на екстрацелуларния обем. При започване на лечение със соматропин този дефицит се коригира. Задръжка на течности с периферни отоци може да се появи особено при възрастни. Синдромът на карпалния тунел се среща рядко, но може да се наблюдава при възрастни. Симптомите обикновено са преходни, дозо-зависими и могат да наложат временно намаляване на дозата.

Лека артралгия, мускулни болки и парестезии също могат да се явят, но обикновено преминават спонтанно.

Нежеланите лекарствени реакции при деца са нечести или редки.

Опит от клинични проучвания:



Вид система, орган	Много чести >1/1	Чести >1/100; <1/10	Нечести >1/1000; <1/100	Редки >1/10000; <1/1000
Нарушения в метаболизма и храненето			При възрастни захарен диабет тип 2 (Виж. Постмаркетингов опит)	
Нарушения на нервната система		При възрастни главоболие и парестезии	При възрастни синдром на карпалния тунел. При деца главоболие	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			При възрастни сърбеж	При деца обрив NOS (неопределен по друг начин)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		При възрастни артралгия, скованост на ставите и миалгия	При възрастни скованост на мускулите	При деца артралгия и миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	При възрастни периферни отоци (виж текста по-горе)		При възрастни и деца болка в мястото на инжектиране. При деца реакция на инжекционното място NOS (неопределено по друг начин)	При деца периферен оток

Постмаркетингов опит:

Много рядко са докладвани случаи на реакции на свръхчувствителност (моля, виж. Раздел 4.3).

По време на лечение с Нордитропин рядко е наблюдавано образуване на антитела срещу соматропина. Титърът и свързващият капацитет на тези антитела са много ниски и не влияят върху растежния ефект на терапията с Нордитропин.

Много рядко по време на лечение с Нордитропин се съобщава за намаляване на серумните нива на тироксина (Виж раздел 4.4). При терапия с Нордитропин може да се наблюдава увеличение на алкалната фосфатаза в кръвта.



При деца, лекувани с растежен хормон, е докладвано отлепване на епифизата на главичката на бедрената кост и болест на Лег-Калве-Пертес. При пациенти с ендокринни заболявания се наблюдава по-често отлепване на епифизата на главичката на бедрената кост, а болестта на Лег-Калве-Пертес се наблюдава по-често при пациенти с нисък ръст, като не е известно дали честотата на тези състояния е по-висока при деца, лекувани с растежен хормон. Тези заболявания могат да се проявят с поява на накуцване или оплаквания от болки в бедрата или коленете, ето защо лекарите и родителите трябва да бъдат предупредени за тази възможност.

Много рядко са докладвани случаи на доброкачествена интракраниална хипертензия.

Наблюдавани са много редки случаи на захарен диабет тип 2, но в повечето от достъпната литература няма доказателства за повишена честота на диабет, свързана със соматропинова терапия.

4.9 Предозиране

Няма информация за предозиране и отравяне.

Острото предозиране може първоначално да доведе до поява на ниски нива на кръвната захар, последвано от високи нива на кръвната захар.

Тези ниски нива на кръвната захар са установени биохимично при липса на клинични признаци на хипогликемия. Продължителното свръхдозироване може да има за резултат поява на белези и симптоми, присъщи на известните ефекти при свръхпродукция на човешки растежен хормон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АТС: Н 01 АС 01.

Нордитропин Симплекс съдържа соматропин, който е човешки растежен хормон, произведен чрез рекомбинантна ДНК-технология. Той представлява анаболен



пептид, състоящ се от 191 аминокиселини, стабилизиран от два дисулфидни моста, с молекулно тегло приблизително 22 000 далтона.

Основните ефекти на соматропина са стимулиране на скелетния и соматичния растеж, както и подчертано влияние върху метаболитните процеси на организма. При лечение на дефицит на растежен хормон настъпва нормализиране на телосложението, което има за резултат нарастване на мускулната маса и намаляване на мастната тъкан.

Соматропинът осъществява повечето от действията си посредством инсулиноподобния растежен фактор I (IGF-I), който се произвежда от различни тъкани на тялото, но предимно от черния дроб.

Повече от 90% от IGF-I се свързва със свързващи протеини (IGFBP), от които най-важен е IGFBP-3.

Липолитичното и протеин-съхраняващото действие на хормона са от особено значение по време на стрес.

Соматропинът повишава също и костната обмяна, което се манифестира чрез покачване на плазмените нива на биохимичните костни маркери. При възрастни костната маса леко намалява по време на първите месеци от лечението, което се дължи на по-изразената костна резорбция, обаче с напредване на лечението костната маса нараства.

В клинични проучвания с ниски деца, родени МГВ, до постигане на окончателен ръст са прилагани дози от 0.033 и 0.067 mg/kg дневно. При 56 пациенти, които са лекувани продължително и са достигнали близък до крайния ръст, средното изменение на височината от началото на терапията е било +1.90 SDS (0.033 mg/kg дневно) и +2.19 SDS (0.067 mg/kg дневно). По литературни данни, при нелекувани МГВ деца, които не могат ранно спонтанно да достигнат нормален ръст, се предполага забавено нарастване с 0.5 SDS. Дългосрочните проучвания на безопасността са все още ограничени.

5.2 Фармакокинетични свойства



След венозна инфузия на Нордитропин (33 ng/kg/min за 3 часа) при 9 пациента с недостатъчност на растежен хормон, са получени следните резултати: време на полуживот - $21.1 \pm 1.7 \text{ min}$, метаболитен клирънс - $2.33 \pm 0.58 \text{ ml/kg/min}$, обем на разпределение - $67.6 \pm 14.6 \text{ ml/kg}$.

След подкожно приложение на 2.5 mg/m^2 Нордитропин Симплекс при 31 здрави доброволци, с потисната секреция на ендогенен соматропин чрез непрекъснатата инфузия на соматостатин, са получени следните резултати:

Максимална плазмена концентрация на човешки растежен хормон ($42\text{--}46 \text{ ng/ml}$) се достига приблизително след 4 часа, след което концентрацията на растежен хормон спада с време на полуживот приблизително 2.6 часа.

В допълнение е установено, че различните концентрации на Нордитропин Симплекс са биоеквивалентни помежду си и на конвенционален Нордитропин, инжектиран подкожно на здрави доброволци.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследвани са общите фармакологични ефекти върху ЦНС, сърдечно-съдовата, дихателната системи и бъбречната функция при мишки и плъхове при прилагане на Нордитропин Симплекс с и без предизвикано разграждане. Разпадните продукти не показват различия в действието си в сравнение с Нордитропин Симплекс и Нордитропин. И трите препарата предизвикват очакваното дозо-зависимо понижение на диурезата и задръжка на натриеви и хлорни йони.

При плъхове е намерено наличие на биоеквивалентност между Нордитропин Симплекс и Нордитропин. Доказано е, че разпадния Нордитропин Симплекс е биоеквивалентен на Нордитропин Симплекс.

Проучвания върху токсичността и локалната поносимост на единични и повтарящи се дози Нордитропин Симплекс и на продукта с намалена активност не са показали никакъв токсичен ефект или увреда на мускулната тъкан.

Не са намерени данни за токсичност на полуксамер 168 при тестване върху мишки, плъхове, зайци и кучета.



Полоксамер 188 се абсорбира бързо на мястото на инжектиране без значима локална задръжка на дозата. Полоксамер 188 се екскретира предимно чрез урината.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Mannitol

Histidine

Poloxamer 188

Phenol

Water for injections.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Поради липса на изследвания за съвместимост, медикаментът не трябва да се смесва с други медицински продукти.

6.3 Срок на годност

Нордитропин Симплекс 5 mg/1.5 ml и 10 mg/1.5 ml:

Срокът на годност е 2 години.

След първоначално отваряне: Да се съхранява от + 2° C до + 8° C максимум до 28 дни. *Алтернативно*, лекарственият продукт може да се съхранява под + 25° C максимум до 21 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Нордитропин Симплекс 5 mg/1.5 ml и 10 mg/1.5 ml:

Преди употреба: Да се съхранява от + 2° C до + 8° C, в картонената кутия. Да не се замразява.

След първоначално отваряне лекарственият продукт може да се съхранява от + 2° C до + 8° C максимум до 28 дни, *алтернативно* да се съхранява под + 25° C максимум



до 21 дни. Патронът да се съхранява в писалката (NordiPen) по време на употреба. Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Нордитропин Симплекс 5 mg/1.5 ml:

5 mg в 1.5 ml разтвор в патрон (Тип I стъкло), като дъното на патрона е затворено с гумена запушалка под формата на бутало, а горната част със слоеста гумена запушалка под формата на диск, пломбиран с алуминиева капачка. Алуминиевата капачка е пломбирана с цветна капачка (жълта). Вид на опаковката: х 1.

Нордитропин Симплекс 10 mg/1.5 ml:

10 mg в 1.5 ml разтвор в патрон (Тип I стъкло), като дъното на патрона е затворено с гумена запушалка под формата на бутало, а горната част със слоеста гумена запушалка под формата на диск, пломбиран с алуминиева капачка. Алуминиевата капачка е пломбирана с цветна капачка (синя). Вид на опаковката: х 1.

Патроните са опаковани в блистер и в картонена кутия.

6.6 Указания за употреба

Пациентите трябва да помнят, че преди всеки контакт с Нордитропин трябва да измиват грижливо ръцете си със сапун и вода и/или дезинфектант. Нордитропин никога не трябва да бъде грубо разклащан.

Нордитропин Симплекс 5 mg/1.5 ml и 10 mg/1.5 ml е предназначен за употреба с подходяща писалка NordiPen (НордиПен 5 и 10, съответно).

Нордитропин Симплекс не трябва да се използва, ако разтворът не е бистър и безцветен.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Alle



DK-2880 Bagsvaerd

Дания

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ

20000847

20000848

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ИЛИ ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

02.12.2002 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

14 Октомври 2004

