

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml, injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml, injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml, injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Norditropin NordiFlex: 5 mg/1,5 ml
1 ml liuosta sisältää 3,3 mg somatropiinia

Norditropin NordiFlex: 10 mg/1,5 ml
1 ml liuosta sisältää 6,7 mg somatropiinia

Norditropin NordiFlex: 15 mg/1,5 ml
1 ml liuosta sisältää 10 mg somatropiinia

somatropiini (valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla, tuotettu *E. coli* -bakteerissa)

1 mg somatropiinia vastaa 3 IU (kansainvälinen yksikkö) somatropiinia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä

Kirkas, väritön liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lapset:

Kasvuhormonin vajauksesta johtuva kasvun hidastuminen (GHD)

Gonadaalisesta dysgenesiasta johtuva tyttöjen kasvun hidastuminen (Turnerin oireyhtymä)

Kroonisesta munuaistaudista johtuva lasten kasvun hidastuminen ennen murrosikää

Kasvuhäiriö (nykyinen suhteellinen pituus (SDS) < -2,5 ja vanhempien pituuteen sovellettu suhteellinen pituus (SDS) < -1) lyhyillä lapsilla, jotka ovat gestaatioikään nähden syntyneet pienikokoisina (SGA). Näillä lapsilla syntymäpaino ja/tai -pituus ovat alle -2 SD, eikä kiinnittökasvua (HV SDS < 0 viimeisen vuoden aikana) ole ollut neljanteen ikävuoteen mennessä tai myöhemmin.

Noonanin oireyhtymästä johtuva kasvun hidastuminen.

Aikuiset:

Lapsuusiässä alkanut kasvuhormonin vaje:

Potilailta, joilla on lapsuusiässä alkanut GHD, tulee pituuskasvun päätyttyä määrittää kasvuhormonin erityskyky uudelleen. Määrittystä ei tarvitse tehdä silloin kun potilaalla on useamman kuin kolmen aivolisäkkeen erittämän hormonin puutos, vakava perinnöllinen GHD, hypotalamuksen tai aivolisäkkeen rakenteellisista poikkeamista, keskushermoston kasvaimesta tai kallon kohdistuneesta

korkeasta säteilyannoksesta johtuva GHD, tai jos tila johtuu aivolisäkkeen/hypotalamuksen sairaudesta tai tapahtumasta ja jos seerumin insuliininkaltaisen kasvutekijä 1:n (IGF-1) pitoisuus on < -2 SDS, kun kasvuhormonihoito on ollut keskeytettynä vähintään neljän viikon ajan. Kaikille muille potilaille on tehtävä IGF-1-pitoisuuden määrittäminen ja yksi kasvuhormonin stimulaatiokoe.

Aikuisiässä alkanut kasvuhormonin vajaus:

Potilaille, joiden ilmeinen kasvuhormonin puutos johtuu hypotalamus-aivolisäkkeksen sairaudesta, kallon kohdistuneesta säteilyannoksesta tai traumaperäisestä aivovauriosta. Kasvuhormonin puutokseen tulee liittyä jonkin muun aivolisäkkeen säätelemän hormonin puutos, ei kuitenkaan prolaktiinin. Kasvuhormonin vajaus tulee osoittaa yhdellä stimulaatiotestillä sen jälkeen kun tarvittava muiden aivolisäkkeen säätelemien hormonien korvaushoito on aloitettu.

Aikuisille insuliinihypoglykemiakoe on ensisijainen. Jos se on vasta-aiheinen, käytetään muita vaihtoehtoisia stimulaatiokokeita. Tällöin suositellaan yhdistettyä arginiini-kasvuhormoninvapauttajahormonikoetta. Arginiini- tai glukagonitestiä voidaan myös harkita; näiden stimulaatiokokeiden diagnostinen arvo ei kuitenkaan ole yhtä vakiintunut kuin insuliinihypoglykemiakokeen.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain lastennefrologian, lastenendokrinologian ja/tai endokrinologian erikoislääkäreiden määräyksellä.

Annostus

Annostus on yksilöllinen ja säädettävä aina potilaan yksilöllisen hoitovasteen mukaan.

Suosittelavat annostukset:

Pediatriset potilaat:

Kasvuhormonin vajaus

0,025–0,035 mg/kg/vrk tai 0,7–1,0 mg/m²/vrk

Jos lapsuusiässä alkanut GHD jatkuu pituuskasvun päätyttyä, kasvuhormonihoitoa on jatkettava täyden somaattisen kehityksen, kuten kehon painon ja luuston mineraalikoostumuksen saavuttamiseksi (annosohjeet, katso Aikuisten korvaushoito).

Turnerin oireyhtymä

0,045–0,067 mg/kg/vrk tai 1,3–2,0 mg/m²/vrk

Krooninen munuaistauti

0,050 mg/kg/vrk tai 1,4 mg/m²/vrk (ks. kohta 4.4)

Gestaatioikään nähden pienikokoiset lapset (SGA)

0,035 mg/kg/vrk tai 1,0 mg/m²/vrk

Annosta 0,035 mg/kg/vrk yleensä suositellaan siihen saakka, kunnes loppupituus on saavutettu (ks. kohta 5.1).

Hoito tulee lopettaa ensimmäisen hoitovuoden jälkeen, jos kasvunopeus on alle +1 SDS.

Hoito tulee lopettaa myös, jos pituuskasvunopeus on < 2 cm/vuosi, ja jos asia halutaan varmentaa, luustoiän tulee olla > 14 vuotta (tytöt) tai > 16 vuotta (pojat), vastaten ikää, jolloin pitkien luiden kasvulevyt sulkeutuvat.

Noonanin oireyhtymä:

Suosittelu annos on 0,066 mg/kg/vrk, mutta joissakin tapauksissa 0,033 mg/kg/vrk saattaa olla riittävä annos (ks. kohta 5.1).

Hoito pitää lopettaa, kun kasvulevyt sulkeutuvat (ks. kohta 4.4).

Aikuiset:

Aikuisten korvaushoito

Annos on säädettävä potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan.

Potilailla, jotka jatkavat kasvuhormonin korvaushoitoa lapsuusiässä alkaneen kasvuhormonivajauksen jälkeen, suositellaan hoidon uudelleen aloittamiseen annosta 0,2–0,5 mg/vrk. Annosta säädetään IGF-1-pitoisuuden perusteella.

Potilailla, joilla kasvuhormonin vajausta on alkanut aikuisiässä, on suositeltavaa aloittaa hoito pienellä annoksella 0,1–0,3 mg/vrk. Suositusten mukaan annosta nostetaan asteittain kuukauden välein kliinisen vasteen ja potilaan kokemien haittatapahtumien mukaan. Seerumin IGF-1-pitoisuutta voidaan käyttää ohjeellisena arvona annosta määrittäessä. Naispotilas voi tarvita suurempia annoksia kuin miespotilas, sillä miehillä esiintyy lisääntyvää IGF-1-herkkyyttä ajan myötä. Tämä merkitsee riskiä, että naiset, erityisesti suun kautta estrogeenikorvaushoitoa saavat naiset, ovat alihoidettuja, kun taas miehet ovat ylihoitettuja.

Tarvittava annos pienenee iän myötä. Ylläpitoannos vaihtelee huomattavasti henkilöstä toiseen, mutta ylittää harvoin 1,0 mg/vrk.

Antotapa

Yleensä suositellaan päivittäistä ihonalaista, illalla annettavaa injektiota. Injektiokohtaa tulee vaihdella lipoatrofian estämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyks vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Somatropiinia ei saa käyttää, jos on joitain merkkejä kasvainten aktiivisuudesta. Kallonsisäisten kasvainten pitää olla inaktiivisia ja kasvainten hoidon päättyneenä ennen kasvuhormonihoidon aloittamista. Hoito pitää lopettaa, jos esiintyy merkkejä kasvaimen kasvamisesta.

Somatropiinia ei saa käyttää pituuskasvun edistämiseen lapsille, joiden kasvulevyt ovat sulkeutuneet.

Somatropiinia ei saa antaa potilaille, joilla on akuutteja, tehohoitoa vaativia komplikaatioita, jotka johtuvat avosydänleikkauksesta, vatsan alueen leikkauksesta, tapaturmaisesta monivammasta, akuutista hengitysvajauksesta tai muista vastaavista tiloista (ks. kohta 4.4).

Kroonista munuaistautia sairastavien lasten Norditropin NordiFlex -hoito pitää lopettaa munuaissiirron yhteydessä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Lasten kasvuun erikoistuneen lääkärin tulee säännöllisesti tutkia lapset, joita hoidetaan somatropiinilla. Somatropiinihoito tulee käynnistää vain kasvuhormonin vajaukseen ja sen hoitoon erikoistuneen lääkärin aloitteesta. Tämä rajoitus koskee myös Turnerin oireyhtymän, kroonisen munuaistaudin, SGA:n ja Noonanin oireyhtymän hoitoa. Norditropin-hoitoa saaneiden lasten loppupituustietoja on Noonanin oireyhtymää sairastavien lasten osalta niukasti, ja kroonista munuaistautia sairastavien lasten osalta loppupituustietoja ei ole saatavilla.

Suosittelua päivittäistä enimmäisannosta ei saa ylittää (ks. kohta 4.2).

Pituuskasvun nopeutumisen mahdollisuus päättyy kasvulevyjen sulkeuduttua.

Lapset

Kasvuhormonivajauksen hoito potilailla, joilla on Prader-Willin oireyhtymä

Somatropiinihoidon aloittamisen jälkeen on raportoitu äkkikuolemia Prader-Willin oireyhtymää sairastavilla potilailla, joilla oli yksi tai useampi seuraavista riskitekijöistä: vaikea liikalihavuus, aikaisempi ylempien hengitysteiden ahtaautuminen tai uniapnea, tai tunnistamaton hengitystieinfektio.

SGA

Lyhyillä lapsilla, jotka ovat syntyneet gestaatioikään nähden pienikokoisina (SGA), tulee muut lääketieteelliset syyt tai hoidot, jotka voisivat selittää kasvuhäiriön, sulkea pois ennen hoidon aloittamista.

Kokemuksia hoidon aloittamisesta lähellä murrosiän alkamista olevilla SGA-potilailla on rajoitetusti. Sen vuoksi hoidon aloittamista puberteetin alkamisen lähetyvillä ei suositella. Kokemuksia potilailla, joilla on Silver-Russellin oireyhtymä, on rajoitetusti.

Turnerin oireyhtymä

Turnerin oireyhtymää sairastavien potilaiden käsien ja jalkojen kasvun seuraamista suositellaan somatropiinihoidon aikana. Jos havaitaan lisääntyneitä kasvua, tulee harkita annoksen pienentämistä annosalueen alarajalle.

Turnerin oireyhtymää sairastavilla tytöillä on yleisesti lisääntynyt riski sairastua välikorvatulehdukseen, jonka vuoksi korvat suositellaan tutkittavaksi vähintään kerran vuodessa.

Krooninen munuaistauti

Kroonista munuaistautia sairastaville lapsille annostus on yksilöllinen ja se on säädettävä potilaan yksilöllisen hoitovasteen mukaan (ks. kohta 4.2). Kasvuhäiriö tulee kiistatta varmistaa ennen somatropiinihoidon aloittamista seuraamalla optimaalisesti hoidetun, munuaisten vajaatoimintaa sairastavan lapsen kasvua vähintään yhden vuoden ajan. Uremian konservatiiviseen hoitoon liittyvää tavanomaista lääkitystä ja tarvittaessa dialyysyä tulee jatkaa somatropiinihoidon aikana.

Kroonista munuaistautia sairastavien potilaiden munuaisten toiminta yleensä heikkenee taudin luonnollisen etenemisen seurauksena. Somatropiinihoidon aikana on kuitenkin varotoimena tarkkailtava munuaisten toiminnan liiallista vähenemistä tai glomerulaarisen filtraation nopeutumista (joka saattaa viitata hyperfiltraatioon).

Skolioosi

Skolioosin tiedetään olevan yleisempi joillakin potilasryhmillä, joita hoidetaan somatropiinilla, esimerkiksi Turnerin oireyhtymässä ja Noonanin oireyhtymässä. Lisäksi nopea kasvukausi kenellä tahansa lapsella saattaa aiheuttaa skolioosin etenemistä. Somatropiinin ei ole osoitettu lisäävän skolioositapauksia tai skolioosin vaikeusastetta. Skolioosin merkkejä on tarkkailtava hoidon aikana.

Verengluukoosi ja insuliini

Turner- ja SGA-lapsilta on suositeltavaa mitata insuliinin ja verengluukoosin paastoarvot ennen hoidon aloittamista ja vuosittain sen jälkeen. Potilaille, joilla on lisääntynyt riski sairastua diabetes mellitukseen (esim. lähisuvussa esiintynyt diabetes, liikalihavuus, vaikea insuliiniresistenssi, acanthosis nigricans), pitää tehdä oraalinen sokerirasituskoe (OGTT). Jos todetaan selkeä diabetes, somatropiinia ei pidä antaa.

Potilaiden glukoosin sietoa on tarkkailtava, koska somatropiini vaikuttaa hiilihydraattiaineenvaihduntaan.

IGF-1

Turner- ja SGA-lapsilta suositellaan mitattavaksi IGF-1-pitoisuus ennen hoidon aloittamista ja kaksi kertaa vuodessa sen jälkeen. Jos IGF-1-pitoisuus toistuvissa mittauksissa ylittää +2 SD verrattuna vastaavaan ikään ja puberteettiasteeseen, annosta on pienennettävä, jotta saavutetaan normaali IGF-1-taso.

Osa pituuskasvulisäyksestä, joka saavutetaan hoidettaessa lyhyitä SGA-lapsia kasvuhormonilla, saattaa hävitä, jos hoito lopetetaan ennen kuin loppupituus on saavutettu.

Aikuiset

Kasvuhormonin vajaus aikuisilla

Aikuisten kasvuhormonin vajaus on elinikäinen tauti ja hoitotarve on sen mukainen, mutta kokemuksia yli 60-vuotiaiden potilaiden hoidosta ja yli viisi vuotta jatkuneesta hoidosta on yhä rajoitetusti.

Aikuiset ja lapset

Pankreatiitti

Somatropiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on vatsakipua, tulisi ottaa huomioon pankreatiitin mahdollisuus, vaikka sen esiintyminen on harvinaista. Tämä koskee erityisesti lapsia.

Yleistä

Kasvaimet

Uusien primaarisyöpien riskin lisääntymisestä somatropiinilla hoidetuilla lapsilla tai aikuisilla ei ole näyttöä.

Kasvaimesta tai pahanlaatuisesta sairaudesta täysin parantuneiden potilaiden somatropiinihoitoon ei ole liittynyt lisääntynyttä taudin uusiutumista.

Toiseen kasvaimen sairastumisen vähäistä lisääntymistä yleisellä tasolla on havaittu lapsuudenaikaisesta syövästä parantuneilla, joita on hoidettu kasvuhormonilla, yleisimmin tämä on koskenut kallonsisäisiä kasvaimia. Tärkein riskitekijä toiselle kasvaimelle näyttää olevan aiempi altistuminen sädetykselle.

Pahanlaatuisesta sairaudesta täysin parantuneita potilaita on taudin mahdollisen uusiutumisen takia seurattava tarkasti sen jälkeen, kun somatropiinihoito on aloitettu.

Leukemia

Kasvuhormonin vajuusta sairastavista potilaista pieni osa on sairastunut leukemiaan. Joitakin näistä potilaista on hoidettu somatropiinilla. Ei kuitenkaan ole näyttöä siitä, että leukemioiden määrä olisi lisääntynyt somatropiinia saavilla potilailla, joilla ei ole altistavia tekijöitä.

Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu

Jos potilaalla on vaikeaa tai toistuvaa päänsärkyä, näköhäiriöitä, pahoinvointia ja/tai oksentelua, suositellaan silmänpohjien tutkimusta papillaturvotuksen poissulkemiseksi. Jos papillaturvotus todetaan, hyvänlaatuisen intrakraniaalisen hypertension mahdollisuus tulee ottaa huomioon ja somatropiinihoito tulee tarvittaessa keskeyttää.

Toistaiseksi ei ole riittävästi kokemusta ohjaamaan kliinistä päätöksentekoa hoidettaessa potilaita, joiden intrakraniaalinen hypertensio on hoidettu. Jos somatropiinihoito aloitetaan uudestaan, on välttämätöntä tarkkailla mahdollisia intrakraniaalisen hypertension oireita.

Potilaita, joiden kasvuhormonin vajaus on seuraus kallonsisäisestä leesioista, tulee tutkia toistuvasti perussairauden etenemisen tai uusiutumisen poissulkemiseksi.

Kilpirauhasen toiminta

Somatropiini lisää kilpirauhasen ulkopuolisen T4:n muuttumista T3:ksi ja saattaa siten peittää alkavan kilpirauhasen vajaatoiminnan. Kilpirauhasen toimintaa on siksi tarkkailtava kaikilla potilailla. Aivolisäkkeen etulohkon vajaatoimintaa sairastavien potilaiden normaalia korvaushoitoa pitää seurata huolellisesti somatropiinihoidon aikana.

Potilaille, joilla on etenevä aivolisäkkeen sairaus, saattaa kehittyä hypotyreoosi.

Turnerin oireyhtymää sairastavilla potilailla on lisääntynyt riski saada primaarinen hypotyreoosi, johon liittyy kilpirauhasvasta-aineita. Koska hypotyreoosi vaikuttaa somatropiinin hoitovasteeseen, tulee potilaiden kilpirauhasen toiminta tutkia säännöllisin väliajoin ja tarvittaessa aloittaa kilpirauhashormonin korvaushoito.

Insuliiniherkkyys

Somatropiini voi vähentää insuliiniherkkyttä, joten potilaita tulee tarkkailla glukoosi-intoleranssin varalta (ks. kohta 4.5). Diabetes mellitusta sairastavilla potilailla insuliiniannosta voidaan joutua säätämään somatropiinihoidon aloittamisen jälkeen. Diabetesta tai glukoosi-intoleranssia sairastavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti somatropiinihoidon aikana.

Vasta-aineet

Kuten kaikilla somatropiinia sisältävillä valmisteilla, pienellä osalla potilaista voi kehittyä vasta-aineita somatropiinia kohtaan. Näiden vasta-aineiden sitoutumiskyky on heikko eikä niillä ole vaikutusta kasvuun. Jokaiselta potilaalta, jonka hoitovaste on puutteellinen, tulee tarkistaa somatropiinin vasta-aineet.

Akuutti lisämunuaisen vajaatoiminta

Somatropiinihoidon aloitus voi johtaa 11 β HSD-1-estoon ja pienentyneeseen seerumin kortisolipitoisuuteen. Somatropiinilla hoidetuilla potilailla voi paljastua aikaisemmin havaitsematon sentraalinen (sekundaarinen) lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta, joka vaatii glukokortikoidikorvaushoitoa. Lisäksi aiemmin todetun lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminnan vuoksi glukokortikoideilla hoidetut potilaat saattavat tarvita ylläpito- tai stressitilanneannoksen suurentamista somatropiinihoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Käyttö oraalisen estrogeenihoidon kanssa

Jos somatropiinia käyttävä nainen aloittaa oraalisen estrogeenihoidon, somatropiinin annosta saatetaan joutua suurentamaan, jotta seerumin IGF-1-pitoisuuden normaali iänmukainen vaihteluväli säilyy. Somatropiiniannosta voidaan sitä vastoin joutua pienentämään, jos somatropiinia käyttävä nainen lopettaa oraalisen estrogeenihoidon, jotta vältetään liian suuri kasvuhormonipitoisuus ja/tai haittavaikutukset (ks. kohta 4.5).

Reisiluun pään epifysiolyysi

Reisiluun pään (lonkan) epifysiolyysiä saattaa esiintyä muuta väestöä useammin potilailla, joilla on umpierityksen häiriö mukaan lukien kasvuhormonin vajeus. Lääkärin pitää tutkia somatropiinilla hoidettu potilas, joka alkaa ontua tai valittaa lonkka- tai polvikipua.

Kokemukset kliinisistä tutkimuksista

Kahdessa lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin lisääntynyttä kuolleisuutta potilailla, joilla oli akuutteja, tehohoitoa vaativia komplikaatioita, jotka johtuivat avosydänleikkauksesta, vatsan alueen leikkauksesta, tapaturmaisesta monivammasta tai akuutista hengitysvajauksesta. Näissä kahdessa tutkimuksessa tutkittiin tehohoitoyksikköjen potilaita, joita hoidettiin suurilla somatropiiniannoksilla (5,3–8 mg/vrk). Somatropiinihoidon jatkamisen turvallisuutta ei ole osoitettu potilailla, joille samanaikaisesti kehittyi näitä sairauksia heidän saadessaan hormonia korvaavia hoitoannoksia hyväksytyihin indikaatioihin. Sen vuoksi somatropiinihoidon jatkamisesta saatava mahdollinen hyöty on punnittava mahdollisiin riskeihin nähden potilailla, joilla on akuutti, tehohoitoa vaativa tila.

Yhdessä avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa (annosalue 0,045–0,090 mg/kg/vrk) Turnerin oireyhtymää sairastavilla potilailla todettiin viitteitä lisääntyneestä riskistä saada ulko- ja välikorvatulehdus. Riski oli annoksesta riippuvainen eikä korvatulehdusten lisääntyminen johtanut useampiin korvien toimenpiteisiin/tärykalvoputkien laittoon kuin tutkimuksen matalampiannoksisella ryhmälläkään.

Apuaineet

Norditropin sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per 1,5 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen glukokortikoidihoito heikentää Norditropin-valmisteen kasvua edistävää vaikutusta. ACTH-puutoksesta kärsivien potilaiden korvaushoidon glukokortikoidiannostus tulisi säätää huolellisesti kasvua heikentävän vaikutuksen välttämiseksi.

Kasvuhormoni vähentää kortisonin muuttumista kortisoliksi ja saattaa paljastaa aikaisemmin havaitsemattoman sentraalisen lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminnan tai johtaa pienten glukokortikoidikorvaushoidon annosten tehottomuuteen (ks. kohta 4.4).

Oraalista estrogeenikorvaushoitoa käyttävät naiset saattavat tarvita suuremman kasvuhormoniannoksen, jotta hoidon tavoite saavutetaan (ks. kohta 4.4).

Tulokset yhteisvaikutustutkimuksesta, johon osallistui kasvuhormonin vajeesta sairastavia aikuisia, viittaavat siihen, että somatropiinin anto voi lisätä tunnetusti sytokromi P450-isoentsyymien kautta metaboloituvien yhdisteiden puhdistumaa. Erityisesti sytokromi P450 3A4 -entsyymien kautta metaboloituvien yhdisteiden (esim. sukupuolisteroidit, kortikosteroidit, kouristuslääkkeet ja siklosporiini) puhdistuma voi suurentua ja siten niiden pitoisuus plasmassa voi pienentyä. Kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Somatropiinin tehoon loppupituuden suhteen voi myös vaikuttaa muu samanaikainen hormonihoito, esim. gonadotropiini, anaboliset steroidit, estrogeeni ja kilpirauhashormoni.

Diabeetikon insuliiniannosta voidaan joutua säätämään sen jälkeen kun somatropiinihoito on aloitettu (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Riittäviä eläinkokeita vaikutuksista raskauteen, alkion- ja sikiönkehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen ei ole tehty. Kliinistä tietoa altistuksesta raskauden aikana ei ole. Sen vuoksi somatropiini- ja somatropinivalmisteita ei suositella käytettäväksi raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Kliinisiä tutkimuksia somatropiini- ja somatropinivalmisteiden käytöstä imettävillä naisilla ei ole tehty. Ei tiedetä erittykö somatropiini ihmisen rintamaitoon. Sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta kun somatropiini- ja somatropinivalmisteita annetaan imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Norditropin-valmisteiden vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Norditropin NordiFlex -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kasvuhormonin vajeesta sairastaville potilaille on tyypillistä solun ulkoisen tilavuuden vajeus. Tämä vajeus korjaantuu kun somatropiinihoito aloitetaan. Nesteen kertymistä ja tästä johtuvaa perifeeristä turvotusta saattaa esiintyä varsinkin aikuisilla. Rannekanavaoireyhtymä on epätavallinen, mutta saattaa tulla aikuisille. Oireet ovat yleensä ohimeneviä ja annoksesta riippuvia, ja saattavat vaatia väliaikaista

annoksen pienentämistä. Myös lievää nivelkipua, lihaskipua ja parestesiaa saattaa esiintyä, mutta ne ovat yleensä itsestään ohimeneviä.

Lapsilla hättävähäikutukset ovat melko harvinaisia tai harvinaisia.

Kliinistä tutkimuksista saadut tiedot:

Elinjärjestelmät	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>			Aikuisilla diabetes mellitus tyyppi 2	
<u>Hermosto</u>		Aikuisilla päänsärky ja parestesia	Aikuisilla rannekanavaoireyhtymä. Lapsilla päänsärky	
<u>Iho ja ihonalainen kudus</u>			Aikuisilla pruritus	Lapsilla ihottuma
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>		Aikuisilla nivelkipu, niveljäykkyys ja lihaskipu	Aikuisilla lihasjäykkyys	Lapsilla nivel- ja lihaskipu
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>			Aikuisilla ja lapsilla gynekomastia	
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häitöt</u>	Aikuisilla perifeerinen turvotus (ks. edellä)		Aikuisilla ja lapsilla kipu pistoskohdassa. Lapsilla reaktiot pistoskohdassa	Lapsilla perifeerinen turvotus

Turnerin oireyhtymää sairastavilla lapsilla on somatropiinihoidon aikana raportoitu lisääntyneitä käsien ja jalkojen kasvua.

Yhdessä avoimessa, satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa Turner-potilailla, joita hoidettiin isoilla Norditropin-annoksilla, todettiin viitteitä lisääntyneistä välikorvatulehduksista. Korvatulehdusten lisääntyminen ei kuitenkaan johtanut useampiin korvatoimenpiteisiin/tärykalvoputken laitoihin kuin matalampiannoksisessa ryhmässäkään.

Kauppaantuonnin jälkeiset kokemukset:

Edellämainittujen hättävähäikutuksen lisäksi alla on spontaanisti raportoitu hättävähäikutuksia, joiden voidaan yleisesti katsoa mahdollisesti liittyvän Norditropin-hoitoon. Saatavissa oleva tieto ei riitä näiden hättävähäikutusten yleisyyden arviointiin:

- Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit): Leukemiaa on raportoitu muutamilla kasvuhormonin vajausta sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4)
- Immuunijärjestelmä: Yliherkkyys (ks. kohta 4.3). Vasta-aineiden muodostuminen somatropiinia vastaan. Näiden vasta-aineiden tiitterit ja sitoutumiskyky ovat olleet hyvin alhaisia eivätkä ne ole vaikuttaneet Norditropin-hoidon aikaansaamaan pituuskasvuun
- Umpieritys: Kilpirauhasen vajaatoiminta. Seerumin tyroksiinipitoisuuden lasku (ks. kohta 4.4)
- Aineenvaihdunta: Hyperglykemia (ks. kohta 4.4)
- Hermosto: Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu (ks. kohta 4.4)
- Luusto, lihakset ja sidekudos: Legg-Calvé-Perthesin tauti. Legg-Calvé-Perthesin tautia saattaa esiintyä useammin lyhytkasvuisilla potilailla
- Tutkimukset: Veren alkalisen fosfataasin nousu.

Epäillyistä hättävähäikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Akuutti yliannostus voi aluksi aiheuttaa alentuneita verengluukoosipitoisuuksia ja myöhemmin kohonneita verengluukoosipitoisuuksia. Alentuneet verengluukoosipitoisuudet on todettu biokemiallisesti, mutta hypoglykemian klinisiä merkkejä ei ole havaittu. Pitkäaikainen yliannostus voi aiheuttaa ihmisen kasvuhormonin ylituotannon yhteydessä esiintyviä merkkejä ja oireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Somatropiini ja somatropiiniagonistit. ATC: H01AC01.

Vaikutusmekanismi

Norditropin NordiFlex sisältää somatropiinia, joka on yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua ihmisen kasvuhormonia. Se on anabolinen peptidi, jossa on 191 aminohappoa. Aminohappoja stabiloi kaksi disulfidisiltaa. Kasvuhormonin molekyylipaino on noin 22 000 Daltonia.

Somatropiinin tärkeimpiä vaikutustapoja ovat luuston ja somaattisen kasvun stimulointi ja selvä vaikutus kehon aineenvaihduntaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kasvuhormonin vajausta hoidettaessa lihasmassan ja rasvakudoksen määrät normalisoituvat eli lihasmassa lisääntyy ja rasvakudos vähentyy. Suurin osa somatropiinin vaikutuksista välittyy insuliininkaltaisen kasvutekijä 1:n (IGF-1) kautta. IGF-1:tä syntyy kaikissa kudoksissa, eniten maksassa. Enemmän kuin 90 % IGF-1:stä sitoutuu sijoaproteiineihin (IGFBP), joista IGFBP-3 on tärkein.

Hormonin lipolyttinen ja proteiineja säästävä vaikutus on erityisen tärkeää elimistön rasisustiloissa.

Somatropiini nopeuttaa luukudoksen uudelleenmuodostumista nostamalla edelleen biokemiallisten merkkiaineiden pitoisuutta seerumissa. Aikuisten luun tiheys pienenee hieman somatropiinihoidon ensimmäisten kuukausien aikana lisääntyneen luun resorptioon seurauksena, pitkäaikainen hoito kuitenkin lisää luun tiheyttä.

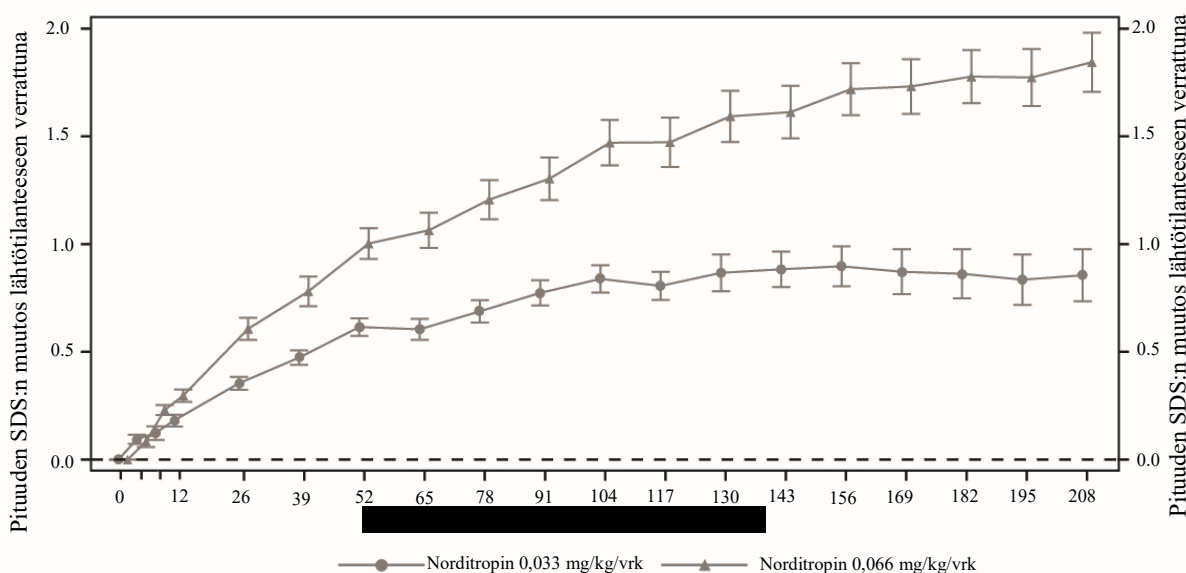
Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa lyhyiden lasten, jotka ovat syntyneet gestaatioikään nähden pienikokoisina, hoidossa käytettiin annoksia 0,033 ja 0,067 mg/kg/vrk, kunnes loppupituus saavutettiin. Jatkuvassa hoidossa olleilla 56 potilaalla, jotka saavuttivat (lähes) loppupituuden, keskimääräinen muutos pituudessa verrattuna pituuteen hoidon alussa oli +1,90 SDS (0,033 mg/kg/vrk) ja +2,19 SDS (0,067 mg/kg/vrk). Kirjallisuustiedoissa sellaisilla SGA-lapsilla, joilla ei ole aikaista spontaania kiinniottokasvua ja joita ei ole hoidettu, arvioidaan 0,5 SDS myöhäiskasvua. Pitkäaikaistietoja turvallisuudesta on vielä rajoitetusti.

Kasvua edistävä vaikutus havaittiin 104 viikon (ensisijainen päätemuuttuja) ja 208 viikon hoidon jälkeen, kun Norditropin-valmistetta annettiin kerran vuorokaudessa 0,033 mg/kg/vrk ja

0,066 mg/kg/vrk 51 lapselle, jotka olivat 3 – < 11-vuotiaita ja Noonanin oireyhtymän vuoksi lyhytkasvuisia.

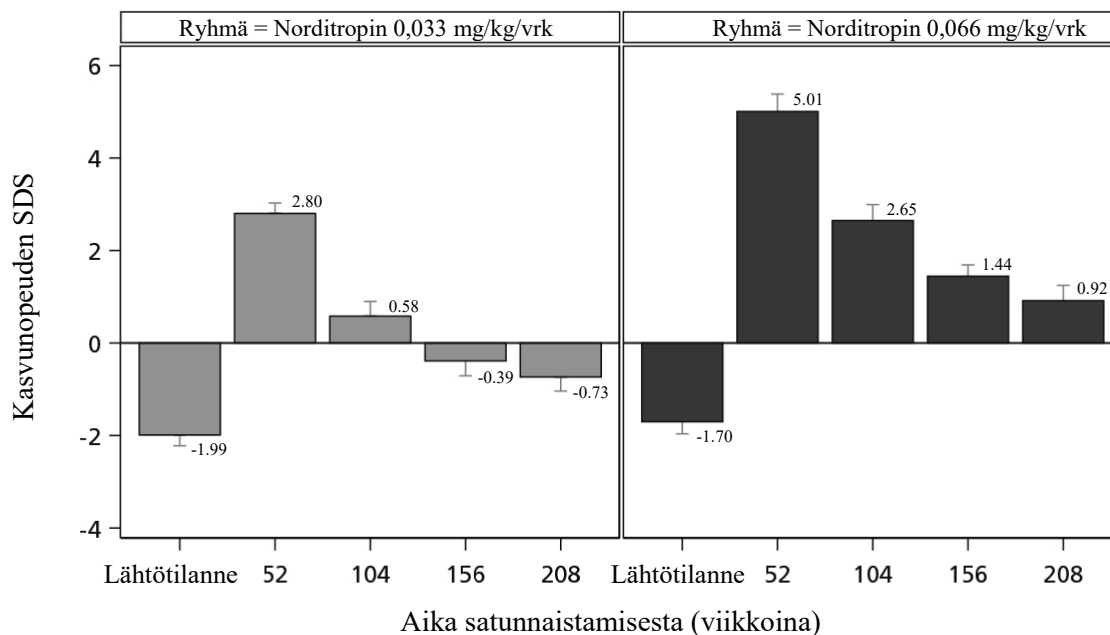
Keskimääräisen pituuden SDS:n havaittiin suurentuneen lähtötilanteeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevästi 104 viikon kohdalla (ensisijainen päätemuuttuja) käytettäessä annoksia 0,033 mg/kg/vrk (0,84 SDS) ja 0,066 mg/kg/vrk (1,47 SDS). Ryhmien välillä 104 viikon kohdalla havaittu keskimääräinen ero oli 0,63 SDS [95 %:n luottamusväli: 0,38; 0,88]. Ero oli suurempi 208 viikon kuluttua, jolloin keskimääräinen ero oli 0,99 SDS [95 %:n luottamusväli: 0,62; 1,36] (kuva 1).



Täydellinen analyysisarja, viimeisestä havainnosta lasketut (LOCF) tiedot.
Virhepalkkien pituus on 1 * keskiarvon keskivirhe (SEM).

Kuva 1 Pituuden SDS:n (kansallinen) muutos lähtötilanteesta viikkoon 208

Keskimääräinen kasvunopeus ja kasvunopeuden SDS suurenevät huomattavasti lähtötilanteesta ensimmäisen hoitovuoden aikana, ja ne suurenevät enemmän käytettäessä annosta 0,066 mg/kg/vrk kuin annosta 0,033 mg/kg/vrk. Keskimääräisen kasvunopeuden SDS oli edelleen yli 0 molemmissa ryhmissä kahden vuoden hoidon jälkeen ja myös neljän vuoden hoidon jälkeen ryhmässä, jossa annos oli 0,066 mg/kg/vrk. Kasvunopeuden SDS oli suurempi käytettäessä annosta 0,066 mg/kg/vrk kuin annosta 0,033 mg/kg/vrk koko tutkimusjakson ajan (kuva 2).



Täydellinen analyysisarja, viimeisestä havainnosta lasketut (LOCF) tiedot.
 Lähtötilanne: kasvunopeus seulontaa edeltävän vuoden aikana viikkoon 0 asti
 Virhepalkkien pituus on 1 * keskiarvon keskivirhe (SEM).

Kuva 2 Kasvunopeuden SDS (kansallinen) lähtötilanteesta viikkoon 208

Loppupituustiedot saatiin 24 lapsipotilaasta (18 osallistui kahden vuoden mittaiseen prospektiiviseen, avoimeen, satunnaistettuun, rinnakkaisryhmillä toteutettuun tutkimukseen ja kuusi oli noudattanut tutkimussuunnitelmaa ilman satunnaistamista). Kahden vuoden mittaisen prospektiivisen tutkimuksen jälkeen Norditropin-hoitoa jatkettiin loppupituuden saavuttamiseen asti. Hoidon päätyttyä suurin osa tutkittavista (16/24) oli saavuttanut loppupituuden, joka oli normaalin pituuden kansallisella viitealueella (> 2 SDS).

5.2 Farmakokinetiikka

Norditropin-valmisteen i.v.-infuusiota (33 ng/kg/min 3 tunnin ajan) seurattiin yhdeksältä kasvuhormonin vajausta sairastavalta potilaalta seuraavien tuloksien: Seerumin puoliintumisaika oli $21,1 \pm 1,7$ min, metabolin puhdistuma oli $2,33 \pm 0,58$ ml/kg/min ja jakautumistila $67,6 \pm 14,6$ ml/kg.

Norditropin SimpleXx -valmisteen (Norditropin SimpleXx on Norditropin NordiFlex -valmisteen injektionestettä sisältävä sylinteriampulli) s.c.-injeksiota ($2,5$ mg/m²) seurattiin 31 terveeltä koehenkilöltä (endogeenisen somatropiinin vaikutus estettiin jatkuvalla somatostatiinin infuusiolla) seuraavien tuloksien: Ihmisen kasvuhormonin huippupitoisuus ($42-46$ ng/ml) saavutettiin noin 4 tunnin kuluttua. Sen jälkeen ihmisen kasvuhormonin pitoisuus laski ja puoliintumisaika oli noin 2,6 tuntia. Lisäksi, kun kasvuhormonia annettiin terveille koehenkilöille ihonalaisena injektiona, Norditropin SimpleXx -valmisteen eri vahvuuksien osoitettiin olevan biologisesti samanarvoisia keskenään ja käyttökuntoon saatettavan Norditropin-valmisteen kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Norditropin SimpleXx -valmisteen yleisiä farmakologisia vaikutuksia hiirien ja rottien keskushermostoon, sydän- ja verenkiertojärjestelmään ja hengityselimistöön tutkittiin tuotteen nopeutetun tai normaalin hajoamisen yhteydessä. Myös munuaisten toimintaa tutkittiin. Hajoamistuotteen, Norditropin SimpleXx- ja Norditropin-valmisteen vaikutuksissa ei ollut eroja. Kaikki kolme vähensivät virtsan määrää ja natrium- ja kloridi-ionien kertymistä ja tämä väheneminen riippui odotetusti annoksen suuruudesta.

Norditropin SimpleXx- ja Norditropin-valmisteiden samanlainen farmakokinetiikka on osoitettu rotilla tehdyissä tutkimuksissa. Myös Norditropin SimpleXx -valmisteen hajoamistuote ja Norditropin SimpleXx olivat biologisesti samanarvoisia.

Norditropin SimpleXx -valmisteen ja hajoamistuotteen kerta-annoksella ja toistuvalla annoksella suoritetuissa toksisuuskokeissa sekä paikallista siedettävyyttä määrittävissä kokeissa ei todettu toksista vaikutusta tai lihaskudosvaurioita.

Poloksameeri 188 -apuaineen toksisuus on tutkittu hiirillä, rotilla, kaniineilla ja koirilla, eikä toksikologisesti merkittäviä vaikutuksia todettu.

Poloksameeri 188 imeytyi nopeasti pistoskohdasta eikä annoksen merkittävää kerääntymistä pistoskohtaan havaittu. Poloksameeri 188 erittyi pääosin virtsan kautta.

Norditropin SimpleXx on Norditropin NordiFlex -valmisteen injektionestettä sisältävä sylinteriampulli.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli

Histidiini

Poloksameeri 188

Fenoli

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Kloorivetyhappo pH:n säätöön

Natriumhydroksidi pH:n säätöön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: säilytä enintään 4 viikkoa jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Vaihtoehtoisesti valmistetta voidaan säilyttää enintään 3 viikkoa alle 25°C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C) ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätymä. Älä säilytä lähellä pakastelokeroa tai takaseinän kylmälevyä.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3. Ei saa jäätymä.

Käyttöönoton jälkeen laita kynän suojuksen aino pistoksen jälkeen paikoilleen Norditropin NordiFlex esitäytettyyn kynään. Käytä jokaisella pistokerralla aino uutta neulaa.

Neula ei saa olla kiinnitettyä kynään, kun kynä ei ole käytössä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml on kertakäyttöinen, esitäytetty moniannoskynä. Muovisen annostelukynän sisällä on pysyvästi kynään kiinnitetty sylinteriampulli (tyypin I väritöntä lasia). Sylinteriampulli on pohjasta suljettu männäksi muotoillulla tulpalla (tyypin I kumisuljin) ja päältä pyöreällä, levymäisellä, laminoidulla tulpalla (tyypin I kumisuljin). Sylinteriampulli on sinetöity alumiinisuojuksella. Annostelukynän painonuppi on oranssi. Pakkaus koot: 1 esitäytetty kynä,

kerrannaispakkaus 5 x 1 esitetyt kynää ja kerrannaispakkaus 10 x 1 esitetyt kynää. Kaikkia pakkauksia ei välttämättä ole myynnissä.

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml on kertakäyttöinen, esitetyt moniannoskynä. Muovisen annostelukynän sisällä on pysyvästi kynään kiinnitetty sylinteriampulli (tyypin I väritöntä lasia). Sylinteriampulli on pohjasta suljettu männäksi muotoillulla tulpalla (tyypin I kumisuljin) ja päältä pyöreällä, levymäisellä, laminoidulla tulpalla (tyypin I kumisuljin). Sylinteriampulli on sinetöity alumiinisuojuksella. Annostelukynän painonuppi on sininen. Pakkauskoot: 1 esitetyt kynä, kerrannaispakkaus 5 x 1 esitetyt kynää ja kerrannaispakkaus 10 x 1 esitetyt kynää. Kaikkia pakkauksia ei välttämättä ole myynnissä.

Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml on kertakäyttöinen, esitetyt moniannoskynä. Muovisen annostelukynän sisällä on pysyvästi kynään kiinnitetty sylinteriampulli (tyypin I väritöntä lasia). Sylinteriampulli on pohjasta suljettu männäksi muotoillulla tulpalla (tyypin I kumisuljin) ja päältä pyöreällä, levymäisellä, laminoidulla tulpalla (tyypin I kumisuljin). Sylinteriampulli on sinetöity alumiinisuojuksella. Annostelukynän painonuppi on vihreä. Pakkauskoot: 1 esitetyt kynä, kerrannaispakkaus 5 x 1 esitetyt kynää ja kerrannaispakkaus 10 x 1 esitetyt kynää. Kaikkia pakkauksia ei välttämättä ole myynnissä.

Esitetyt kynä on pakattu pahvikoteloon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Norditropin NordiFlex on esitetyt kynä, joka on suunniteltu käytettäväksi enintään 8 mm pituisten NovoFine- tai NovoTwist-kertakäyttöneulojen kanssa.

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml annostelee enintään 1,5 mg somatropiinia annosta kohden ja annokset voidaan valita 0,025 mg välein.

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml annostelee enintään 3,0 mg somatropiinia annosta kohden ja annokset voidaan valita 0,050 mg välein.

Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml annostelee enintään 4,5 mg somatropiinia annosta kohden ja annokset voidaan valita 0,075 mg välein.

Oikean annostuksen varmistamiseksi ja jotta vältettäisiin pistämästä ilmaa, kasvuhormonin ulosvirtaus on tarkistettava ennen ensimmäistä pistosta. Norditropin NordiFlex -kynää ei saa käyttää, jos neulan kärkeen ei ilmesty kasvuhormonipisaraa. Annos valitaan kääntämällä annosvalitsinta, kunnes haluttu annos näkyy annoksen näyttöikkunassa. Jos valitaan väärä annos, se voidaan korjata kääntämällä annosvalitsinta vastakkaiseen suuntaan. Annos pistetään painamalla painonuppia.

Norditropin NordiFlex -valmistetta ei saa ravistella voimakkaasti missään vaiheessa.

Norditropin NordiFlex -valmistetta ei saa käyttää, jos kasvuhormoniliuos on sameaa tai värjäytynyt. Tarkista tämä kääntämällä kynä ylösalaisin kerran tai kahdesti.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml: 18707

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml: 18708
Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml: 18709

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.2.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.5.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.02.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml
1 ml lösning innehåller 3,3 mg somatropin

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml
1 ml lösning innehåller 6,7 mg somatropin

Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml
1 ml lösning innehåller 10 mg somatropin

somatropin (rekombinant DNA-ursprung framställt i *E. coli*)

1 mg somatropin motsvarar 3 IU (international unit) somatropin

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Klar, färglös vätska

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Barn:

Tillväxtstörning beroende på tillväxthormonbrist (Growth Hormone Deficiency, GHD)

Tillväxtstörning hos flickor beroende på gonaddysgenesi (Turners syndrom)

Hämmad tillväxt hos prepubertala barn på grund av kronisk njursjukdom

Tillväxtstörning (längd SDS <-2,5 och SDS <-1 jämfört med föräldrarnas genomsnittliga längd) hos korta barn som är födda SGA (SGA – small for gestational age, d v s små i förhållande till fostertidens längd), med födelsevikt och/eller längd <-2 SD som inte återhämtat tillväxten (HV SDS <0 under det senaste året) vid 4 års ålder eller senare.

Tillväxtstörning beroende på Noonans syndrom.

Vuxna:

Tillväxthormonbrist med debut i barndomen:

Patienter med GHD som debuterat i barndomen ska genomgå en ny utvärdering angående förmågan att utsöndra tillväxthormon efter att tillväxt upphört. Förutsatt att serumvärdet för insulinlik tillväxtfaktor-

I (IGF-1) är <-2 SDS efter minst 4 veckor utan behandling med somatropin, så behöver test inte utföras om patienten har brist på fler än tre hypofyshormon, har svår GHD med defnierad genetisk bakgrund eller som beror på strukturell anomali i hypotalamus/hypofys, på tumörer i CNS eller på kraniell högdosstrålning samt för patienter med GHD sekundär till sjukdom eller skada i hypotalamus/hypofys. För alla övriga patienter ska IGF-1 bestämning och ett stimulationstest för tillväxthormon utföras.

Tillväxthormonbrist med debut i vuxen ålder:

Uttalad GHD på grund av känd sjukdom i hypotalamus/hypofys, kraniell strålning samt hjärnskada orsakad av yttre våld. GHD ska vara förenad med brist på ytterligare ett hypofyshormon utöver prolaktin. GHD ska vara påvisad med ett provokationstest efter att adekvat substitutionsbehandling för bristtillstånd i annan axel satts in.

För vuxna bör insulintoleranstest väljas som provokationstest. Om detta test är kontraindicerat måste alternativa provokationstest användas. Kombinerad arginin-GHRH (growth hormone releasing hormone) belastning rekommenderas i dessa fall. Alternativt kan arginin- eller glukagontest användas; dessa har dock mindre etablerat diagnostiskt värde än insulintoleranstest.

4.2 Dosering och administreringsätt

Endast enligt föreskrifter från en pediatrik nefrolog, pediatrik endokrinolog och/eller specialist inom endokrinologi.

Dosering

Doseringen är individuell och måste alltid justeras med ledning av det kliniska och biokemiska behandlingssvaret hos den enskilda patienten.

Generella doseringsrekommendationer:

Pediatrik population:

Tillväxthormonbrist

0,025-0,035 mg/kg/dag eller 0,7-1,0 mg/m²/dag

Om GHD kvarstår efter att tillväxt upphört ska behandling med tillväxthormon fortsätta för att uppnå fullständig somatisk utveckling som vuxen inklusive ökning av muskelmassa och benmineral (rekommenderad dos, se Substitutionsbehandling av vuxna).

Turners syndrom

0,045-0,067 mg/kg/dag eller 1,3-2,0 mg/m²/dag

Kronisk njursjukdom

0,050 mg/kg/dag eller 1,4 mg/m²/dag (se avsnitt 4.4)

Korta barn födda SGA

0,035 mg/kg/dag eller 1,0 mg/m²/dag

Vid tillväxtstörning hos korta barn födda SGA rekommenderas vanligen en dos på 35 mikrog/kg kroppsvikt/dag tills slutlig kroppslängd har uppnåtts (se avsnitt 5.1).

Behandlingen ska avbrytas om tillväxthastigheten efter 1 år är lägre än +1 SDS.

Behandlingen ska avbrytas om tillväxthastigheten är <2 cm/år och, om konfirmation krävs, benmognad är >14 år (flickor) eller >16 år (pojkar), motsvarande slutning av epifyserna.

Noonans syndrom:

Rekommenderad dos är 0,066 mg/kg/dag, i vissa fall kan dock 0,033 mg/kg/dag vara tillräckligt (se avsnitt 5.1).

Behandlingen ska avbrytas då epifyserna slutits (se avsnitt 4.4).

Vuxen population:

Substitutionsbehandling av vuxna

Doseringen måste justeras efter den enskilda patientens behov.

Till patienter med GHD som debuterat i barndomen rekommenderas vid återupptagen behandling 0,2 – 0,5 mg/dag med efterföljande dosjustering baserat på IGF-1 bestämning.

Till patienter med GHD som debuterat i vuxen ålder rekommenderas att behandlingen inleds med en låg dos: 0,1–0,3 mg/dag. Dosen kan därefter stegvis ökas med en månads mellanrum baserat på det erhållna behandlingssvaret samt biverkningar som patienten upplever. Vid dositering kan IGF-1 i serum tjäna som vägledning. Kvinnor kan behöva högre doser än män då män uppvisar en ökad känslighet av IGF-1 över tiden. Det innebär att det finns risk för att kvinnor, särskilt de som tar HRT-preparat (östrogen) oralt, underbehandlas medan män överbehandlas.

Nödvändig dosnivå avtar med åldern. Underhållsdoser varierar kraftigt från person till person, men överstiger sällan 1,0 mg/dag.

Administreringssätt

Generellt rekommenderas dagliga subkutana injektioner på kvällen. Injektionsstället bör varieras för att undvika lipoatrofi.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Somatropin får inte användas om det finns en aktiv tumör. Intrakraniell tumör ska vara inaktiv och tumörbehandling ska vara avslutad innan behandling med somatropin påbörjas. Behandling ska avbrytas om tumörväxt konstateras.

Somatropin ska inte användas för att stimulera längdtillväxt hos barn med slutna epifyser.

Patienter med akuta kritiska sjukdomstillstånd som komplikationer efter öppen hjärtkirurgi, bukkirurgi, multipeltrauma, akut andningsinsufficiens eller liknande tillstånd ska inte behandlas med somatropin (se avsnitt 4.4).

För barn med kronisk njursjukdom bör behandling med Norditropin NordiFlex avbrytas vid njurtransplantation.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Barn som behandlas med somatropin ska regelbundet kontrolleras av läkare med specialistkunskaper i barns tillväxt. Behandling med somatropin ska alltid initieras av läkare med specialistkunskaper i tillväxthormonbrist och dess behandling. Detta gäller även behandling vid Turners syndrom, kronisk njursjukdom, SGA och Noonans syndrom. Uppgifter om slutlängd efter behandling med Norditropin av barn med Noonans syndrom är begränsade och inte tillgängliga för barn med kronisk njursjukdom.

Maximal dygnsdos får inte överskridas (se avsnitt 4.2).

Stimulering av längdtillväxt hos barn kan endast förväntas fram till att epifyserna slutits.

Barn

Behandling av tillväxthormonbrist hos patienter med Prader Willis syndrom

Det har rapporterats fall av plötslig död efter påbörjad behandling med somatropin hos patienter med Prader Willis syndrom, som hade en eller flera av följande riskfaktorer: kraftig övervikt, övre luftvägsobstruktion i anamnesen eller sömnapné eller oidentifierad infektion i luftvägarna.

Korta barn födda SGA

Hos korta barn födda SGA bör andra medicinska orsaker eller behandlingar som kan förklara tillväxtstörningen uteslutas innan behandling påbörjas.

Erfarenhet från att påbörja behandling av SGA-patienter som befinner sig nära pubertetsstart är begränsad. Därför rekommenderas inte att behandling påbörjas nära pubertetsstart. Erfarenhet från behandling av patienter med Silver-Russells syndrom är begränsad.

Turners syndrom

Händernas och fötternas tillväxt bör följas hos patienter med Turners syndrom som behandlas med somatropin. Reducering av dos till det lägre dosområdet bör övervägas om ökad tillväxt observeras.

Flickor med Turners syndrom har i allmänhet en ökad risk för otitis media, varför öronundersökning rekommenderas minst en gång om året.

Kronisk njursjukdom

Dosen för barn med kronisk njursjukdom är individuell och måste justeras med ledning av det individuella behandlingssvaret (se avsnitt 4.2). Tillväxtstörningen ska vara klart fastställd före behandling med somatropin genom att tillväxten vid optimal behandling av njursjukdom följts under ett år. Konservativ behandling av uremi, med sedvanliga läkemedel och vid behov dialys, ska bibehållas under pågående behandling med somatropin.

Hos patienter med kronisk njursjukdom försämras vanligen njurfunktionen som en del av det naturliga förloppet av sjukdomen. Som en försiktighetsåtgärd vid behandling med somatropin bör dock njurfunktionen följas med avseende på kraftig försämring eller en ökning av glomerulusfiltrationen (vilket kan tyda på hyperfiltrering).

Skolios

Det är känt att skolios är vanligare i vissa patientgrupper som behandlas med somatropin, t ex Turners syndrom och Noonans syndrom. Dessutom kan snabb tillväxt hos alla barn förvärra skolios. Somatropin har inte visat sig öka incidensen eller svårighetsgraden av skolios. Tecken på skolios ska följas upp under behandlingen.

Blodglukos och insulin

Vid Turners syndrom och för korta barn födda SGA bör fasteinsulin och fasteglukos kontrolleras innan behandling påbörjas och därefter årligen. Patienter med ökad risk för diabetes mellitus (t ex hereditet för diabetes, övervikt, allvarlig insulinresistens, akantos nigricans) bör testas med oral glukostoleranstest (OGTT). Vid konstaterad diabetes ska behandling med somatropin inte påbörjas.

Somatropin kan påverka kolhydratmetabolismen, varför patienter bör observeras med avseende på tecken på glukosintolerans.

IGF-1

Vid Turners syndrom och för korta barn födda SGA rekommenderas att IGF-1 nivån kontrolleras innan behandling påbörjas och därefter 2 gånger per år. Om IGF-1 nivåerna vid upprepade mätningar överstiger +2 SD, jämfört med normala nivåer avseende ålder och pubertal status, ska dosen reduceras så att normal IGF-1 nivå erhålls.

Uppnådd längdökning vid behandling av barn födda SGA kan delvis gå förlorad om behandlingen avbryts innan slutlängd har nåtts.

Vuxna

Tillväxthormonbrist hos vuxna

Tillväxthormonbrist hos vuxna är ett livslångt sjukdomstillstånd och behandling ska anpassas till detta. Erfarenhet av behandling av patienter över 60 år samt behandling av vuxna i mer än 5 år är emellertid fortfarande begränsad.

Vuxna och barn

Pankreatit

Även om det är sällsynt bör pankreatit övervägas hos patienter som får buksmärter vid behandling med somatropin, särskilt hos barn.

Allmänt

Neoplasmer

Det finns inga belägg för ökad risk för ny primär cancer hos barn eller vuxna som behandlas med somatropin.

Hos patienter med total remission av tumör- eller malign sjukdom har behandling med somatropin inte satts i samband med en ökad risk för återfall.

En generellt sett liten ökning av sekundära neoplasmer har observerats hos patienter som överlevt cancer under barndomen, och som behandlats med tillväxthormon. Intrakraniella tumörer var de vanligaste bland dessa sekundära neoplasmer. Den dominerande riskfaktorn för sekundära neoplasmer verkar vara tidigare strålbehandling.

Patienter med total remission av malign sjukdom ska följas upp noggrant med hänsyn till återfall efter att behandling med somatropin påbörjats.

Leukemi

Leukemi har rapporterats hos ett fåtal patienter med tillväxthormonbrist, av vilka några behandlats med somatropin. Men det finns inga belägg för att incidensen av leukemi är ökad för de som erhåller somatropin och som inte är predisponerade.

Benign intrakraniell tryckstegring

Vid svår eller återkommande huvudvärk, synstörningar, illamående och/eller kräkningar rekommenderas undersökning av ögonbotten med avseende på papillödem. Om papillödem konstateras bör benign intrakraniell tryckstegring misstänkas och om relevant, behandlingen avbrytas.

För närvarande kan behandlingsvägledning inte ges när det intrakraniella trycket normaliserats. Om behandling med somatropin återupptas är noggrann kontroll av symtom på intrakraniell tryckstegring nödvändig.

Patienter med tillväxthormonbrist sekundärt till en intrakraniell sjukdom ska undersökas ofta med avseende på progression eller återfall av den underliggande sjukdomen.

Sköldkörtelfunktion

Somatropin ökar omvandlingen av T4 till T3 utanför sköldkörteln och kan således demaskera begynnande hypotyreos. Sköldkörtelfunktionen bör därför kontrolleras hos alla patienter.

Hos patienter med nedsatt hypofysfunktion måste sedvanlig substitutionsbehandling följas upp noggrant vid behandling med somatropin.

Hos patienter med progredierande hypofysär sjukdom kan hypotyreos utvecklas.

Patienter med Turners syndrom har en ökad risk för utveckling av primär hypotyreos med antityreoida antikroppar. Eftersom hypotyreos inverkar på effekten av somatropin bör sköldkörtelfunktionen kontrolleras regelbundet och substitutionsbehandling med sköldkörtelhormon sättas in vid behov.

Insulinkänslighet

Eftersom somatropin kan minska känsligheten för insulin ska patienter följas upp med avseende på tecken på glukosintolerans (se avsnitt 4.5). För patienter med diabetes mellitus kan insulindosen behöva justeras efter att behandling med somatropinpreparat påbörjats. Patienter med diabetes eller glukosintolerans bör följas upp noggrant under behandling med somatropin.

Antikroppar

Som för alla somatropinpreparat kan en låg procent av patienterna utveckla antikroppar mot somatropin. Bindningskapaciteten hos dessa antikroppar är låg och har ingen inverkan på tillväxten. Om patient inte svarar på behandlingen bör antikroppstest utföras.

Akut binjureinsufficiens

Inledning av somatropinbehandling kan leda till hämning av 11 β HSD-1 och minskad kortisolnivå i serum. Vid behandling med somatropin kan tidigare odiagnostiserad central (sekundär) hypoadrenalism detekteras och substitutionsbehandling med glukokortikoider kan vara nödvändig. Dessutom kan patienter vid substitutionsbehandling med glukokortikoider mot tidigare diagnostiserad hypoadrenalism kräva ökade underhålls- eller stressdoser efter initiering av somatropinbehandling (se avsnitt 4.5).

Användning vid oral östrogenbehandling

Om en kvinna som använder somatropin påbörjar oral östrogenbehandling, kan dosen somatropin behöva ökas för att upprätthålla de serum-IGF-1-nivåer som är normala för den åldersgruppen. Omvänt, om en kvinna på somatropin upphör med oral östrogenbehandling, kan dosen somatropin behöva minskas för att undvika överskott av tillväxthormon och/eller biverkningar (se avsnitt 4.5).

Epifysglidning i caput femoralis

Hos patienter med endokrin sjukdom, inklusive tillväxthormonbrist, kan epifysglidning i höften förekomma oftare än i populationen i allmänhet. En patient som behandlas med somatropin och som börjar halta eller klagar över smärta i höft eller knä ska undersökas av läkare.

Kliniska prövningar

Två placebokontrollerade prövningar på intensivvårdsenhet har visat ökad mortalitet hos akut kritiskt sjuka patienter p g a komplikationer efter öppen hjärt- eller bukkirurgi, multipeltrauma eller akut andningsinsufficiens, där patienterna behandlades med somatropin i hög dos (5,3-8 mg/dag). Säkerheten för fortsatt substitutionsbehandling med somatropin vid godkända indikationer till dessa patienter har inte fastställts. Därför måste potentiell fördel med fortsatt somatropinbehandling till akut kritiskt sjuka patienter vägas mot potentiella risker.

En öppen, randomiserad klinisk prövning (dos: 0,045-0,090 mg/kg/dag) på patienter med Turners syndrom indikerade en tendens till dosberoende risk för otitis externa och otitis media. Ökningen av öroninfektioner medförde inte fler öronoperationer/rörinsättningar jämfört med den lägre dosgruppen i studien.

Hjälpämnen

Norditropin innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 1,5 ml, dvs. är näst intill natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med glukokortikoider hämmar den tillväxtfrämjande effekten av Norditropin. Patienter med ACTH-brist bör ha sin glukokortikoid-ersättningsbehandling noggrant justerad för att undvika någon hämmande effekt på tillväxten.

Tillväxthormon minskar omvandlingen av kortison till kortisol och kan avlägsna tidigare oupptäckt central hypoadrenalism eller göra låga glukokortikoidutbytesdoser ineffektiva (se avsnitt 4.4).

Hos kvinnor med oral östrogensättning kan en högre dos av tillväxthormon krävas för att uppnå behandlingsmålet (se avsnitt 4.4).

Data från en interaktionsstudie, genomförd på vuxna med tillväxthormonbrist, visar på att administration av somatropin kan öka clearance av substanser som metaboliseras av cytokrom P450 isoenzymer. I synnerhet kan clearance för substanser som metaboliseras via cytokrom P450 3A4 (t ex könssteroider, kortikosteroider, antiepileptika och cyklosporin) öka, vilket resulterar i lägre plasmanivåer för dessa substanser. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Somatropins effekt på slutlängden kan även påverkas av samtidig behandling med andra hormoner, t ex gonadotropin, anabola steroider, östrogener och sköldkörtelhormon.

För patienter som behandlas med insulin kan insulin dosen behöva justeras när behandling med somatropin inlemts (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier är otillräckliga avseende effekter på graviditet, embryo/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln. Data från behandling av gravida kvinnor saknas.

Därför rekommenderas inte somatropinpreparat under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder, som inte använder preventivmedel.

Amning

Inga kliniska studier av somatropinpreparat har utförts på ammande kvinnor. Det är okänt om somatropin utsöndras i modersmjölken. Därför tillråds försiktighet, när somatropinpreparat ges till ammande kvinnor.

Fertilitet

Fertilitetsstudier med Norditropin har inte utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Norditropin NordiFlex har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Patienter med tillväxthormonbrist kännetecknas av underskott i extracellulär vätskevolym. När behandling med somatropin inleds korrigeras detta underskott. Vätskeretention med perifera ödem kan förekomma, speciellt hos vuxna. Karpaltunnelsyndrom är ovanligt, men kan uppträda hos vuxna. Symtomen är vanligen övergående och dosberoende, men kan kräva temporär sänkning av dosen. Lindriga led- och muskelsmärter samt parestesier kan uppträda, men är oftast övergående.

Biverkningar hos barn är mindre vanliga eller sällsynta.

Kliniska prövningar:

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
<u>Metabolism och nutrition</u>			Vuxna: Diabetes mellitus typ 2	
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>		Vuxna: Huvudvärk och parestesier	Vuxna: Karpaltunnelsyndrom Barn: Huvudvärk	

<u>Hud och subkutan vävnad</u>			Vuxna: Klåda	Barn: Hudutslag
<u>Muskuloskeletal systemet och bindväv</u>		Vuxna: Ledvärk, ledstelhet och muskelvärk	Vuxna: Muskelstelhet	Barn: Led- och muskelvärk
<u>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</u>			Vuxna och barn: Gynekomasti	
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>	Vuxna: Perifera ödem (se ovanstående text)		Vuxna och barn: Smärtor på injektionsstället Barn: Reaktioner på injektionsstället	Barn: Perifera ödem

Hos barn med Turners syndrom har en ökad tillväxt av händer och fötter vid behandling med somatotropin rapporterats.

Tendens till en ökad dosberoende risk för otitis media observerades i en öppen, randomiserad klinisk prövning på patienter med Turners syndrom, som behandlades med höga doser av Norditropin. Ökningen av öroninfektioner medförde dock inte fler öronoperationer/rörinsättningar jämfört med den lägre dosgruppen i studien.

Spontanrapporterade biverkningar efter godkännandet:

Förutom ovannämnda biverkningar har nedanstående biverkningar spontanrapporterats och vid en övergripande bedömning bedömts relaterade till behandling med Norditropin. Förekomsten av dessa biverkningar kan inte värderas från tillgängliga data:

- Neoplasier benigna och maligna (samt cystor och polyper): Leukemi har rapporterats hos ett fåtal patienter med tillväxthormonbrist (se avsnitt 4.4).
- Immunsystemet: Överkänslighet (se avsnitt 4.3). Antikropps bildning mot somatotropin. Titern och bindningskapaciteten hos antikropparna har varit mycket låg och har inte inverkat på effekten av Norditropin på tillväxten.
- Endokrina systemet: Hypotyreos. Sänkta nivåer av tyroxin (se avsnitt 4.4).
- Metabolism och nutrition: Hyperglykemi (se avsnitt 4.4).
- Centrala och perifera nervsystemet: Godartad intrakraniell tryckstegring (se avsnitt 4.4).
- Muskuloskeletal systemet och bindväv: Legg-Calvé-Perthes sjukdom. Legg-Calvé-Perthes sjukdom förekommer oftare vid kortvuxenhet.
- Undersökningar: Förhöjda nivåer av alkaliska fosfataser i blodet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Akut överdosering kan initialt leda till sänkta blodglukosnivåer följt av höga blodglukosnivåer. De sänkta nivåerna har bestämts biokemiskt utan kliniska tecken på hypoglykemi. Längre tids överdosering kan ge samma symptom som vid överproduktion av humant tillväxthormon.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Somatropin samt somatropinagonister. ATC-kod: H01AC01.

Verkningsmekanism

Norditropin NordiFlex innehåller somatropin, som är humant tillväxthormon framställt med rekombinant DNA-teknik. Det utgörs av en anabol peptid med 191 aminosyror stabiliserade av två disulfidbryggor med en molekylvikt på cirka 22 000 Dalton.

Den viktigaste effekten av somatropin är stimulering av skelett- och kroppstillväxt samt dess uttalade påverkan på metabola processer i kroppen.

Farmakodynamisk effekt

Vid behandling av tillväxthormonbrist sker en normalisering av kroppssammansättningen, som leder till ökad muskelmassa och reducerad fettmassa.

Somatropin utövar huvudsakligen sin effekt via insulinlik tillväxtfaktor 1 (IGF-1). IGF-1 bildas i vävnader i hela kroppen, men framförallt i levern.

Mer än 90% av IGF-1 är bundet till bindarprotein (IGFBP) av vilka IGFBP-3 är den viktigaste.

Hormonets lipolytiska och proteinsparande effekt är av speciell vikt vid stresstillstånd.

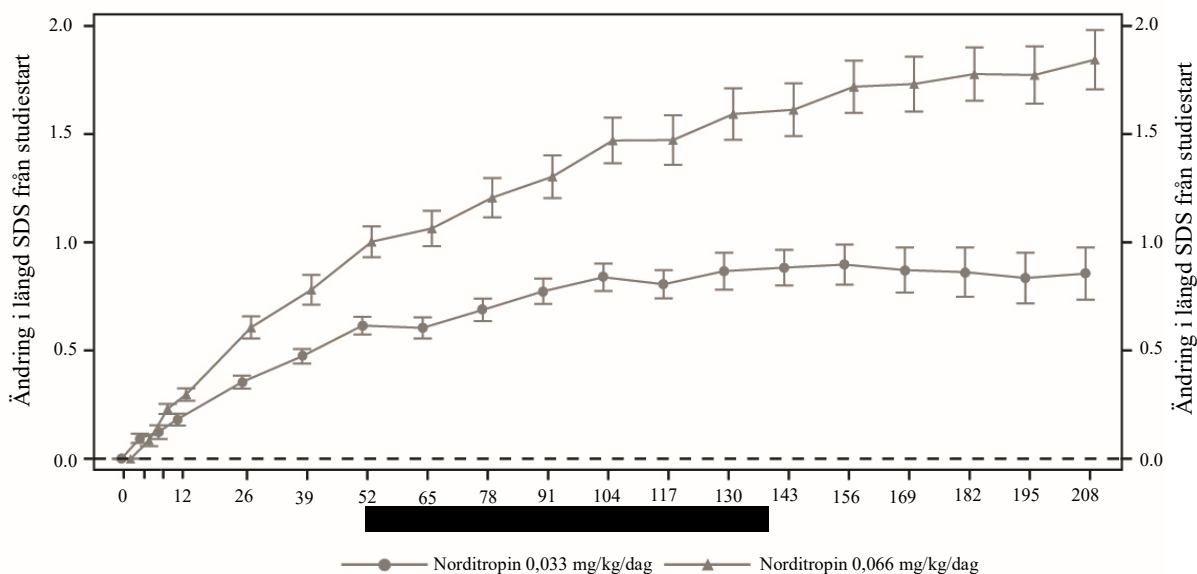
Somatropin ökar omsättningen av benvävnaden som kan ses i form av ökade plasmanivåer av biokemiska benmarkörer. Hos vuxna minskar benmassan något under de första behandlingsmånaderna på grund av en mer uttalad benvävnadsresorption. Vid längre tids behandling ökar dock benmassan.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier har barn födda SGA behandlats med doser om 0,033 och 0,067 mg/kg kroppsvikt/dag tills slutlängd uppnåtts. För 56 patienter, som behandlats kontinuerligt och som uppnått (eller nästan uppnått) slutlängd, blev den genomsnittliga skillnaden från längd vid start av behandling +1,90 SDS (0,033 mg/kg kroppsvikt/dag) och +2,19 SDS (0,067 mg/kg kroppsvikt/dag). Litteraturdata angående obehandlade barn födda SGA utan tidig spontan återhämtning tyder på en senare tillväxt på 0,5 SDS. Erfarenheten från längre tids behandling är fortfarande begränsad.

En tillväxtfrämjande effekt observerades efter 104 veckors (primärt utfallsmått) och 208 veckors behandling med Norditropin 0,033 mg/kg/dag och 0,066 mg/kg/dag 1 gång dagligen hos 51 barn, i åldern 3 till <11 år, med kort kroppsstorlek till följd av Noonans syndrom.

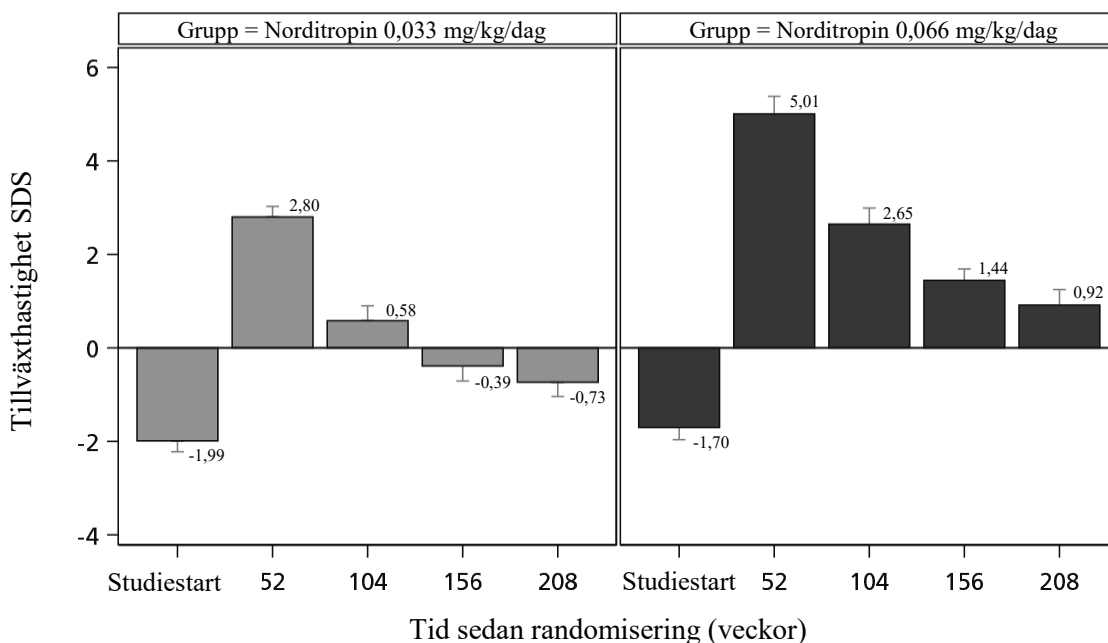
Vid 104 veckor (primärt utfallsmått) observerades en statistiskt signifikant ökning av medellängd SDS från studiestart med 0,033 mg/kg/dag (0,84 SDS) och 0,066 mg/kg/dag (1,47 SDS). En genomsnittlig skillnad av 0,63 SDS [95 % CI: 0,38; 0,88] observerades mellan grupperna vid 104 veckor; skillnaden var större efter 208 veckor med en genomsnittlig skillnad av 0,99 SDS [95 % CI: 0,62; 1,36] (bild 1).



Fullt analyserat, LOCF inmatad data.
Felstaplar är 1*SEM.

Bild 1 Ändring i längd SDS (nationell) från studiestart till vecka 208

Genomsnittliga tillväxthastigheten och tillväxthastigheten SDS ökade markant från studiestart under det första året av behandling. Ökningen var större med 0,066 mg/kg/dag än med 0,033 mg/kg/dag. Genomsnittliga tillväxthastigheten SDS bibehålls över 0 i båda grupperna efter en två-årsbehandling och även efter fyra år av behandling i gruppen med 0,066 mg/kg/dag. Tillväxthastigheten SDS var större med 0,066 mg/kg/dag än med 0,033 mg/kg/dag genom hela studieperioden (bild 2).



Fullt analyserat, LOCF inmatad data.
Studiestart: Tillväxthastighet från 1 år innan screening till vecka 0.
Felstaplar är 1*SEM.

Bild 2 Tillväxthastighet SDS (nationell) från studiestart till vecka 208

Data på slutlängd samlades in för 24 pediatriska patienter (18 inkluderade i en två-årig prospektiv, öppen, randomiserad, parallell grupp studie och sex som hade följt protokollet utan randomisering).

Efter den första två-åriga prospektiva studien fortsatte behandlingen med Norditropin till slutlängd. I slutet av behandlingen uppnådde majoriteten av försökspersonerna (16/24) en slutlängd inom det normala nationella referensområdet (> 2 SDS).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös infusion av Norditropin (33 ng/kg/min under 3 timmar) till nio patienter med brist på tillväxthormon var halveringstiden i serum $21,1 \pm 1,7 \text{ min}$, metabolisk clearance $2,33 \pm 0,58 \text{ ml/kg/min}$ och distributionsvolymen $67,6 \pm 14,6 \text{ ml/kg}$.

Subkutan injektion av Norditropin SimpleXx (cylinderampullen med injektionsvätska i Norditropin NordiFlex), $2,5 \text{ mg/m}^2$ till 31 friska försökspersoner (vars endogena somatropinutsöndring hämmades genom kontinuerlig infusion med somatostatintillfyllnad) gav följande resultat:

Maximal koncentration av humant tillväxthormon ($42\text{--}46 \text{ ng/ml}$) erhöles efter cirka 4 timmar. Därefter sjönk nivån med en halveringstid på cirka 2,6 timmar.

Vid subkutan injektion till friska försökspersoner visades dessutom att de olika styrkorna av Norditropin SimpleXx var bioekvivalenta med varandra och med Norditropin förberedning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmänna farmakologiska effekter på centrala nervsystemet, hjärta/kärl och andningsvägar har undersökts på mus och råtta efter administrering av Norditropin SimpleXx, även i form av beredning utsatt för forcerad nerbrytning. Njurfunktion utvärderades också. Beredning med nerbrytningsprodukter uppvisade ingen skillnad i effekt jämfört med Norditropin SimpleXx och Norditropin. Alla tre beredningarna gav förväntad dosberoende minskning av urinvolym och retention av natrium- och kloridjoner.

Likartad farmakokinetik för Norditropin SimpleXx och Norditropin har visats på råtta. Bioekvivalens mellan Norditropin SimpleXx med nedbrytningsprodukter och Norditropin SimpleXx har också visats.

I toxicitetsstudier med singel eller upprepade dosering samt studier avseende lokal tolerans av Norditropin SimpleXx eller beredning med nerbrytningsprodukter noterades ingen toxisk effekt eller muskelcellskada.

Toxiciteten av poloxamer 188 har testats på mus, råtta, kanin och hund och inga relevanta toxikologiska fynd noterades.

Poloxamer 188 absorberades snabbt från injektionsstället utan signifikant retention av substansen vid injektionsstället. Poloxamer 188 utsöndrades primärt via urinen.

Cylinderampullen med injektionsvätska i Norditropin FlexPen är Norditropin SimpleXx.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

Histidin

Poloxamer 188

Fenol

Vatten för injektionsvätskor

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Bruten förpackning: 4 veckor vid förvaring i kylskåp (2°C-8°C), *alternativt* 3 veckor vid förvaring vid högst 25°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C) i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas. Förvaras inte nära något kylelement. För förvaringsanvisningar av läkemedlet vid bruten förpackning, se avsnitt 6.3. Får ej frysas.

När injektionspennan tagits i bruk ska pennhuven efter varje injektion alltid sättas tillbaka på injektionspennan. Använd alltid en ny injektionsnål för varje injektion. Injektionsnålen får inte vara påskruvad när injektionspennan inte används.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml är en förfylld injektionspenna (engångspenna av multidostyp). Den består av en 1,5 ml cylinderampull (färglöst typ I glas) permanent förseglad i en injektionspenna av plast. Cylinderampullen är i botten försluten med en gummikolv (typ I gummiförslutning) och i toppen med en laminerad gummiskiva (typ I gummiförslutning) med aluminiumkapsyl. Tryckknappen på injektionspennan är orange. Förpackningsstorlekar: 1 förfylld injektionspenna och multipelförpackningar med 5 eller 10 x 1 förfyllda injektionspennor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml är en förfylld injektionspenna (engångspenna av multidostyp). Den består av en 1,5 ml cylinderampull (färglöst typ I glas) permanent förseglad i en injektionspenna av plast. Cylinderampullen är i botten försluten med en gummikolv (typ I gummiförslutning) och i toppen med en laminerad gummiskiva (typ I gummiförslutning) med aluminiumkapsyl. Tryckknappen på injektionspennan är blå. Förpackningsstorlekar: 1 förfylld injektionspenna och multipelförpackningar med 5 eller 10 x 1 förfyllda injektionspennor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml är en förfylld injektionspenna (engångspenna av multidostyp). Den består av en 1,5 ml cylinderampull (färglöst typ I glas) permanent förseglad i en injektionspenna av plast. Cylinderampullen är i botten försluten med en gummikolv (typ I gummiförslutning) och i toppen med en laminerad gummiskiva (typ I gummiförslutning) med aluminiumkapsyl. Tryckknappen på injektionspennan är grön. Förpackningsstorlekar: 1 förfylld injektionspenna och multipelförpackningar med 5 eller 10 x 1 förfyllda injektionspennor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Den förfyllda injektionspennan ligger i en kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Norditropin NordiFlex är en förfylld injektionspenna utformad för att användas med NovoFine eller NovoTwist injektionsnålar för engångsbruk med en längd upp till 8 mm.

Med Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml kan maximalt 1,5 mg somatropin per dos injiceras i steg om 0,025 mg.

Med Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml kan maximalt 3,0 mg somatropin per dos injiceras i steg om 0,050 mg.

Med Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml kan maximalt 4,5 mg somatropin per dos injiceras i steg om 0,075 mg.

För att garantera en korrekt dosering och undvika att injicera luft ska flödet av tillväxthormon kontrolleras före den första injektionen. Använd inte Norditropin NordiFlex om inte en droppe vätska syns på injektionsnålens spets. Dosen väljs genom att man vrider på dosväljaren tills önskad dos syns i dosfönstret. Om fel dos väljs, kan dosen korrigeras genom att vrida tillbaka dosväljaren. För att injicera trycks tryckknappen in.

Norditropin NordiFlex får aldrig utsättas för kraftig omskakning.

Norditropin NordiFlex ska inte användas om vätskan är grumlig eller missfärgad. Kontrollera detta genom att vända injektionspennan upp och ner ett par gånger.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml: 18707
Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml: 18708
Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml: 18709

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09.02.2004
Datum för den senaste förnyelsen: 12.05.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.2.2022