

1. LEGEMIDLETS NAVN

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml, injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml, injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.
Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml, injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Norditropin NordiFlex: 5 mg/1,5 ml
1 ml oppløsning inneholder 3,3 mg somatropin

Norditropin NordiFlex: 10 mg/1,5 ml
1 ml oppløsning inneholder 6,7 mg somatropin

Norditropin NordiFlex: 15 mg/1,5 ml
1 ml oppløsning inneholder 10 mg somatropin

Somatropin (produsert i E-coli med rekombinant DNA-teknologi)

1 mg somatropin tilsvarer 3 IE (internasjonale enheter) somatropin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn.

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Barn:

Veksthemning som følge av veksthormonmangel («Growth Hormone Deficiency», GHD)

Veksthemning hos jenter som følge av gonadal dysgenesi (Turners syndrom)

Vekstretardasjon hos prepubertale barn som følge av kronisk nyresykdom

Vekstforstyrrelse hos barn med lav høyde (nåværende høyde SDS («Standard deviation score») < -2,5 og foreldrejustert høyde SDS < -1), som er født små i forhold til gestasjonsalder (SGA), med en fødselsvekt og/eller lengde under -2 SD, som ved fireårsalderen eller senere ikke har vist innhentningsvekst (HV SDS < 0 i løpet av det siste året).

Veksthemning som følge av Noonans syndrom.

Voksne:

Veksthormonmangel fra barnealderen:

Pasienter med GHD fra barnealderen bør re-evalueres for sekretorisk kapasitet av veksthormon etter at lengdeveksten er avsluttet. Testing er ikke nødvendig for dem som mangler mer enn tre hypofysehormoner, har alvorlig GHD på grunn av kjent genetisk årsak, strukturelle hypotalamus/hypofyse abnormaliteter, CNS-tumorer eller høydose kranial stråling eller med GHD

sekundært til hypotalamus-/hypofysesykdom eller skade, eller dersom målinger med serum insulinliknende vekstfaktor-1 (IGF-1) er < -2 SDS etter minst 4 uker uten veksthormonbehandling. Hos alle andre pasienter er det nødvendig med IGF-1 måling og en veksthormon-stimuleringstest.

Veksthormonmangel (GHD) som starter i voksen alder:

Uttalt GHD ved kjent sykdom i hypotalamus/hypofyse, kranial stråling og hjerneskade forårsaket av traume. GHD bør være ledsaget av en annen akse med utfall, foruten prolaktin. GHD bør påvises ved én provokasjonstest etter instituering av adekvat substitusjonsbehandling i alle akser med utfall.

Hos voksne er insulintoleransetesten den foretrukne provokasjonstesten. Dersom insulintoleransetesten er kontraindisert skal alternativ provokasjonstest brukes. Kombinert arginin-veksthormonfrigjørende hormon provokasjonstest er anbefalt. Arginintest eller glukagontest kan også overveies, men disse testene har imidlertid mindre etablert diagnostisk verdi enn insulintoleransetesten.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Norditropin skal kun forskrives av leger som har særlig kjennskap til de ulike indikasjonene.

Dosering

Doseringen er individuell. Dosen bør reguleres i overensstemmelse med pasientens kliniske og biokjemiske respons på behandlingen.

Generelt anbefalt dosering:

Pediatrisk populasjon:

Veksthormonmangel

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

Dersom GHD vedvarer etter avsluttet lengdevekst, bør veksthormonbehandlingen fortsettes. Dette for å oppnå fullstendig somatisk utvikling som voksen, inkludert økning av ikke-adipøst vev og benminerale (for veiledning om dosering, se Substitusjonsbehandling hos voksne).

Turners syndrom

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

Kronisk nyresykdom

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

Kortvokste barn født små for gestasjonsalder

0,035 mg/kg/dag eller 1,0 mg/m²/dag

Vanligvis anbefales en dose på 0,035 mg/kg/dag inntil slutthøyde er oppnådd (se pkt. 5.1).

Behandlingen bør avbrytes hvis veksthastigheten etter det første året med behandling er mindre enn +1 SDS.

Behandlingen bør avbrytes hvis veksthastigheten er < 2 cm/år og, om bekreftelse kreves, benalder er > 14 år (jenter) eller > 16 år (gutter), svarende til lukning av epifysevekstskivene.

Noonans syndrom:

Den anbefalte dosen er 0,066 mg/kg/dag, men i noen tilfeller kan 0,033 mg/kg/dag være tilstrekkelig (se pkt. 5.1).

Behandlingen bør avbrytes ved tidspunktet for epifyselukning (se pkt. 4.4).

Voksen populasjon :

Substitusjonsbehandling hos voksne

Dosen må justeres etter pasientens individuelle behov.

Hos pasienter med GHD fra barnealderen er anbefalt dose ved gjenopptagelse av behandling 0,2-0,5 mg/dag med etterfølgende dosejustering på grunnlag av IGF-1 konsentrasjonsbestemmelse. Hos pasienter som får GHD i voksen alder anbefales det å starte behandlingen med en lav dose: 0,1-0,3 mg/dag og å øke dosen gradvis med månedlige intervaller avhengig av klinisk respons og pasientens erfaringer med bivirkninger. Serum-IGF-1 kan brukes som veiledning for dosetitreringen. Kvinner kan trenge høyere doser enn menn, og over tid viser menn en økende følsomhet for IGF-1. Det er dermed en risiko for at kvinner, spesielt de på oral østrogensubstitusjonsbehandling, blir underbehandlet mens menn blir overbehandlet. Dosebehovet vil minke med økende alder. Vedlikeholdsdoser varierer betydelig fra person til person, men overskrider sjelden 1,0 mg/dag.

Administrasjonsmåte

Generelt anbefales daglig subkutan injeksjon gitt om kvelden. Injeksjonsstedet bør varieres for å forhindre lipoatrofi.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Somatropin skal ikke brukes ved påvist aktiv tumor. Intrakraniell tumor skal være inaktiv, og anti-tumorbehandling skal være fullført før oppstart av veksthormonbehandling. Behandling skal avbrytes ved påvist tumorvekst.

Somatropin skal ikke brukes for å fremme lengdevekst hos barn med lukket epifyse.

Pasienter med akutt kritisk sykdomstilstand som følge av komplikasjoner etter åpen hjertekirurgi, bukkirurgi, multiple traumer, akutt respirasjonssvikt eller liknende tilstander skal ikke behandles med somatropin (se pkt. 4.4).

Hos barn med kronisk nyresykdom skal behandling med Norditropin NordiFlex avbrytes ved nyretransplantasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Barn som behandles med somatropin bør regelmessig vurderes av spesialist. Behandling med somatropin bør alltid institueres av en lege med særlig kjennskap til veksthormonmangel og behandling. Dette gjelder også for behandling av pasienter med Turners syndrom, kronisk nyresykdom, SGA og Noonans syndrom. Det finnes begrenset med data vedrørende slutt høyde for barn med Noonans syndrom etter behandling med Norditropin, og for barn med kronisk nyresykdom foreligger det i øyeblikket ingen slike data.

Den maksimalt anbefalte daglige dosen bør ikke overskrides (se pkt. 4.2).

Stimulering av lengdevekst hos barn kan kun forventes inntil epifyselukking.

Barn

Behandling av veksthormonmangel hos pasienter med Prader-Willis syndrom

Det er rapportert om plutselig død etter oppstart med somatropinbehandling hos pasienter med Prader-Willis syndrom som hadde en eller flere av følgende risikofaktorer: Alvorlig fedme, tidligere øvre luftveisobstruksjon eller søvnapné eller uidentifisert luftveisinfeksjon.

Kortvokste barn født SGA

Hos kortvokste barn født SGA bør andre medisinske årsaker eller annen behandling som kan forklare vekstmangelen utelukkes før behandling med veksthormon iverksettes.

Erfaring med å påbegynne behandling av kortvokste barn født SGA som nærmer seg puberteten er begrenset. Det anbefales derfor ikke å påbegynne behandling nær pubertetsstart. Erfaring med pasienter med Silver-Russells syndrom er begrenset.

Turners syndrom

Det anbefales å følge veksten av hender og føtter hos pasienter med Turners syndrom som behandles med somatropin, og en dosereduksjon til nedre del av doseområdet bør vurderes dersom det observeres økt vekst.

Jenter med Turners syndrom har generelt en økt risiko for otitis media, derfor anbefales undersøkelse av ørene minst en gang i året.

Kronisk nyresykdom

Dosering til barn med kronisk nyresykdom er individuell og må justeres i samsvar med individuell respons på behandlingen (se pkt. 4,2). Vekstforstyrrelsen bør klarlegges før behandling med somatropin iverksettes. Dette skjer ved å følge veksten under optimal behandling av nyresykdom i ett år. Konservativ behandling av uremi bør fortsettes med vanlige legemidler og om nødvendig bør dialyse opprettholdes under somatropinterapi.

Pasienter med kronisk nyresykdom opplever normalt en reduksjon i nyrefunksjon som en del av det naturlige forløp av deres sykdom. Som en forholdsregel under somatropinbehandling bør imidlertid nyrefunksjonen observeres med hensyn til en betydelig reduksjon eller økning i glomerulær filtrasjonshastighet (dette kan tyde på hyperfiltrasjon).

Skoliose

Skoliose er kjent for å være mer utbredt i enkelte pasientgrupper behandlet med somatropin, for eksempel ved Turners syndrom og Noonans syndrom. I tillegg kan rask vekst hos ethvert barn føre til utvikling av skoliose. Somatropin har ikke vist å øke hyppigheten eller alvorlighetsgraden av skoliose. Tegn på skoliose bør overvåkes under behandlingen.

Blodglukose og insulin

Ved Turners syndrom og hos kortvokste barn født SGA anbefales det å måle fastende insulin- og blodglukose før behandling startes opp og deretter årlig. Hos pasienter med økt risiko for diabetes mellitus (f.eks. familiær diabetes, fedme, alvorlig insulinresistens, acanthosis nigricans) bør oral glukosetoleransetest (OGTT) foretas. Hvis diabetes konstateres, skal somatropin ikke administreres.

Somatropin har vist seg å påvirke karbohydratstoffsiftet og pasientene bør derfor observeres for symptomer på glukoseintoleranse.

IGF-1

Ved Turners syndrom og hos kortvokste barn født SGA anbefales det å måle IGF-1-nivået før behandlingsstart og deretter to ganger årlig. Hvis IGF-1 ved gjentatte målinger overstiger +2 SD sammenlignet med referansenivåer for alder og pubertal status, bør dosen reduseres for å oppnå et IGF-1-nivå innenfor normalområdet.

En del av den oppnådde vekstøkning ved behandling av barn født SGA kan gå tapt, dersom behandlingen avbrytes innen slutthøyde er oppnådd.

Voksne

Veksthormonmangel hos voksne

Veksthormonmangel hos voksne er en livslang sykdom og bør derfor behandles tilsvarende. Det er imidlertid begrenset erfaring med behandling av veksthormonmangel hos pasienter eldre enn 60 år og hos voksne pasienter som behandles for veksthormonmangel utover fem år.

Voksne og barn

Pankreatitt

Selv om det forekommer i sjeldne tilfeller, bør pankreatitt tas med i vurderingen hos pasienter som behandles med somatropin og som utvikler abdominalsmerter, spesielt hos barn.

Generelt

Neoplasmer

Det foreligger ikke dokumentasjon som tilsier økt risiko for ny primær cancer hos barn eller voksne som behandles med somatropin.

Hos pasienter med komplett remisjon etter tumorer eller maligne sykdommer, har somatropinbehandling ikke vært assosiert med større hyppighet av tilbakefall.

Totalt sett er det observert en svak økning i sekundære neoplasmer hos personer behandlet med somatropin som har overlevd cancer i barndommen, og hyppigst blant disse er intrakranielle tumorer. Tidligere eksponering for stråling ser ut til å være av størst betydning som risikofaktor ved sekundære neoplasmer.

Pasienter som har oppnådd komplett remisjon etter malign sykdom bør følges nøye med hensyn til tilbakefall etter start av somatropinbehandling.

Leukemi

Leukemi er rapportert hos et lite antall pasienter med veksthormonmangel og noen av disse var behandlet med somatropin. Det er imidlertid ikke belegg for at insidensen av leukemi er økt hos dem som får somatropin og som er uten predisponerende faktorer.

Benign intrakraniell hypertensjon

I tilfeller med alvorlig eller tilbakevendende hodepine, synsforstyrrelser, kvalme og/eller oppkast anbefales det å utføre funduskopi med henblikk på papilleødem. Hvis papilleødem diagnostiseres, bør diagnosen benign intrakraniell hypertensjon vurderes, og hvis det er hensiktsmessig bør somatropinbehandlingen avbrytes.

Det foreligger ikke per i dag tilstrekkelig dokumentasjon for å veilede vedrørende kliniske beslutninger for pasienter med tidligere intrakraniell hypertensjon. Hvis somatropinbehandling gjenopptas er det nødvendig med nøye overvåkning av symptomer på intrakraniell hypertensjon.

Pasienter med veksthormonmangel sekundært til intrakraniell lesjon, bør undersøkes regelmessig for progresjon eller residiv av den underliggende sykdomsprosess.

Thyreoideafunksjon

Somatropin øker den ekstrasjyroidale omdannelsen av T4 til T3 og kan med dette avdekke begynnende hypothyroidisme. Overvåkning av thyreoideafunksjonen bør derfor utføres hos alle pasienter. Hos pasienter med hypopituitarisme må standard substitusjonsbehandling overvåkes nøye ved administrasjon av somatropinbehandling.

Hos pasienter med en progressiv sykdom i hypofysen kan hypothyreose utvikles.

Pasienter med Turners syndrom har økt risiko for å utvikle primær hypothyreose assosiert med anti-thyreoidale antistoffer. Da hypothyreose påvirker somatropinbehandlingens respons, bør det foretas regelmessige thyreoidea funksjonstester og gis substitusjonsbehandling med thyreoideahormon når dette er indisert.

Insulinsensitivitet

Pasienter bør overvåkes for symptomer på glukoseintoleranse siden somatropin kan redusere insulinsensitivitet (se pkt 4.5). For pasienter med diabetes mellitus kan det være nødvendig å justere insulindosen etter behandlingsstart med somatropin-preparater. Pasienter med diabetes eller glukoseintoleranse bør overvåkes nøye ved behandling med somatropin.

Antistoffer

Som for alle legemidler som inneholder somatropin, kan en liten prosentandel av pasientene utvikle antistoffer mot somatropin. Bindingskapasiteten til disse antistoffene er lav, og det er ingen effekt på veksthastigheten. Test for antistoffer mot somatropin bør utføres hos alle pasienter som ikke responderer på behandling.

Akutt binyresvikt

Introduksjon av somatropinbehandling kan føre til 11 β -HSD-1-hemming og redusert kortisolnivå i serum. Hos pasienter som behandles med somatropin kan tidligere udiagnostisert sentral (sekundær) hypoadrenalisme avdekkes, og substitusjonsbehandling med glukokortikoider kan bli nødvendig. I tillegg kan pasienter på substitusjonsbehandling med glukokortikoider mot tidligere diagnostisert hypoadrenalisme trenge økt vedlikeholds- eller stressdose, etter oppstart av somatropinbehandling (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk med oral østrogenbehandling

Dersom en kvinne på somatropinbehandling starter med oral østrogenbehandling, kan det være nødvendig å øke somatropindosen for å opprettholde IGF-1-serumnivåer innenfor referanseområdet for gjeldende aldersgruppe. Dersom en kvinne på somatropinbehandling derimot avslutter oral østrogenbehandling, kan det være nødvendig å redusere somatropindosen for å unngå overskudd av veksthormoner og/eller bivirkninger (se pkt. 4.5).

Femoral epifyseløsning

Hos pasienter med endokrine sykdommer, inkludert veksthormonmangel, kan epifyseløsning i hoften forekomme hyppigere enn i befolkningen generelt. En pasient som behandles med somatropin og som utvikler halting eller klager over smerter i hofte eller kne, bør evalueres av lege.

Erfaring fra kliniske studier

To placebokontrollerte kliniske studier på en intensivavdeling av pasienter som var akutt kritisk syke på grunn av komplikasjoner som følge av åpen hjerte- eller bukkeirurgi, multiple traumer eller akutt respirasjonssvikt og som ble behandlet med somatropin i høye doser (5,3-8 mg/dag) har vist økt dødelighet. Sikkerheten for fortsatt behandling med somatropin hos pasienter som får substitusjonsbehandling ved godkjente indikasjoner og som samtidig får de ovennevnte komplikasjoner er ikke fastsatt. Potensiell fordel kontra risiko må derfor vurderes ved fortsatt behandling med somatropin til akutt kritisk syke pasienter.

En åpen, randomisert klinisk studie (doseintervall 0,045-0,090 mg/kg/dag) på pasienter med Turners syndrom, indikerte en tendens til doseavhengig risiko for otitis externa og otitis media. Økningen i øreinfeksjoner gav ikke flere øreoperasjoner/drensinnleggelser sammenlignet med gruppen som i studien fikk lavere dose.

Hjelpestoffer

Norditropin inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 1,5 ml, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med glukokortikoider hemmer de vekstfremmende virkningene av Norditropin. Pasienter med ACTH-mangel må få sin glukokortikoid-substitusjonsbehandling nøyaktig justert for å unngå hemmende virkning på veksten.

Veksthormon reduserer konverteringen av kortison til kortisol og kan avdekke tidligere uoppdaget sentral hypoadrenalisme eller gjøre lave substitusjonsdoser av glukokortikoider uvirksomme (se pkt. 4.4).

Hos kvinner som tar oral østrogensubstitusjonsbehandling kan det være nødvendig med høyere doser av veksthormon for å oppnå behandlingsmålet (se pkt. 4.4.).

Data fra en interaksjonsstudie hos voksne med veksthormonmangel tyder på at administrasjonen av somatropin kan øke clearance av forbindelser som er kjent for å metaboliseres av cytokrom P450-

isoenzymer. Clearance av forbindelser som metaboliseres av cytokrom P450 3A4 (f.eks. kjønnshormoner, kortikosteroider, antikonvulsiva og ciklosporin) kan øke spesielt, noe som kan resultere i lavere plasmanivåer av disse forbindelsene. Den kliniske betydningen av dette er ukjent.

Effekten av somatropin på slutt høyde kan også påvirkes av samtidig behandling med andre hormoner, f.eks. gonadotropin, anabole steroider, østrogen og thyreoideahormon.

Hos pasienter som behandles med insulin kan det være nødvendig å justere insulindosen etter behandlingsstart med somatropin (se pkt 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til effekter på graviditet, embryoføtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Ingen kliniske data fra gravide kvinner er tilgjengelige. Legemidler som inneholder somatropin er derfor ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke utført kliniske studier med preparater som inneholder somatropin hos ammende kvinner. Det er ukjent om somatropin utskilles i morsmelk hos mennesker. Det bør derfor utvises forsiktighet ved administrering av legemidler som inneholder somatropin til ammende kvinner.

Fertilitet

Fertilitetsstudier med Norditropin har ikke blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Norditropin NordiFlex har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Pasienter med veksthormonmangel er karakterisert ved underskudd på ekstracellulært væskevolum. Når behandling med somatropin igangsettes, korrigeres dette underskuddet. Væskeretensjon med perifert ødem kan forekomme, spesielt hos voksne. Karpaltunnelsyndrom er mindre vanlig, men kan forekomme hos voksne. Symptomene er normalt forbigående, doseavhengige og kan kreve en midlertidig dosereduksjon.

Mild artralgi, muskelsmerter og parestesi kan også forekomme, men er normalt selvbegrensende.

Bivirkninger hos barn er mindre vanlige eller sjeldne.

Erfaring fra kliniske studier:

<i>Organklassesystem</i>	<i>Svært vanlige (≥1/10)</i>	<i>Vanlige (≥1/100 til <1/10)</i>	<i>Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)</i>	<i>Sjeldne (≥1/10000 til <1/1000)</i>
<u>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</u>			Hos voksne: Diabetes mellitus type 2	

<u>Nevrologiske sykdommer</u>		Hos voksne: hodepine og parestesier	Hos voksne: Karpaltunnelsyndrom. Hos barn: hodepine	
<u>Hud- og underhudssykdommer</u>			Hos voksne: kløe	Hos barn: utslett
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>		Hos voksne: artralgi, stivhet i ledd og myalgi	Hos voksne: muskelstivhet	Hos barn: artralgi og myalgi
<u>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</u>			Hos voksne og barn: Gynekomasti	
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet</u>	Hos voksne: perifert ødem (se teksten over)		Hos voksne og barn: smerter på injeksjonsstedet. Hos barn: reaksjoner på injeksjonsstedet	Hos barn: perifert ødem

Hos barn med Turners syndrom er det rapportert om økt vekst av hender og føtter ved somatropinbehandling.

I en åpen, randomisert klinisk studie med pasienter med Turners syndrom behandlet med høye doser Norditropin, er det sett en tendens til økt forekomst av otitis media. Likevel gav økningen i øreinfeksjoner ikke flere øreoperasjoner/drensinneleggelser sammenlignet med gruppen som i studien fikk lavere dose.

Erfaring etter markedsføring:

I tillegg til bivirkningene nevnt over, er bivirkningene presentert under rapportert spontant og er ved en overordnet vurdering antatt å ha mulig sammenheng med behandling med Norditropin. Frekvens av disse bivirkningene kan ikke anslås utifra tilgjengelige data:

- Godartede og ondartede svulster (inkludert cyster og polyper): Leukemi er rapportert hos et lite antall pasienter med veksthormonmangel (se pkt. 4.4).
- Forstyrrelser i immunsystemet: Hypersensitivitet (se pkt. 4.3). Dannelse av antistoffer mot somatropin. Titer og bindingskapasitet av disse antistoffene har vært veldig lave og har ikke påvirket behandlingens vekstrespons ved administrasjon av Norditropin.
- Endokrine sykdommer: Hypotyroidisme. Reduksjon i serumtyrosin-nivåer (se pkt. 4.4).
- Stoffskifte-og ernæringsbetingede sykdommer: Hyperglykemi (se pkt. 4.4).
- Nevrologiske sykdommer: Benign intrakraniell hypertensjon (se pkt. 4.4).
- Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: Legg-Calvé-Perthes sykdom. Legg-Calvé-Perthes sykdom kan forekomme hyppigere hos pasienter med lav kroppshøyde.
- Undersøkelser: Forhøyede nivåer av alkalisk fosfatase i blodet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutt overdosering kan initielt føre til lave blodsukkernivåer etterfulgt av høye blodsukkernivåer. Disse reduserte blodsukkernivåene er blitt påvist biokjemisk, men uten kliniske tegn på hypoglykemi. Lengre tids overdosering kan resultere i tegn og symptomer tilsvarende de kjente virkningene av overskudd av humant veksthormon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Somatropin og somatropinagonister. ATC: H01A C01.

Virkningsmekanisme

Norditropin NordiFlex inneholder somatropin som er et humant veksthormon fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. Det er et anabolsk peptid bestående av 191 aminosyrer stabilisert med to disulfidbroer, og med en molekylvekt på ca. 22000 Dalton.

Somatropins primære effekt er stimulering av skjelettvekst og somatisk vekst og uttalt påvirkning av kroppens metabolske prosesser.

Farmakodynamiske effekter

Når veksthormonmangel behandles skjer det en normalisering av sammensetningen av kroppsvev, og dette resulterer i en økning av ikke-adipøst vev og en nedgang i fettmasse.

Det meste av virkningen av somatropin utøves via insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF-1). IGF-1 produseres i vev i hele kroppen, men hovedsakelig i leveren.

Mer enn 90 % av IGF-1 er bundet til bindingsproteiner (IGFBP), der IGFBP-3 er den viktigste.

Hormonets lipolytiske og proteinsparende virkning har spesielt betydning under tilstander med stress.

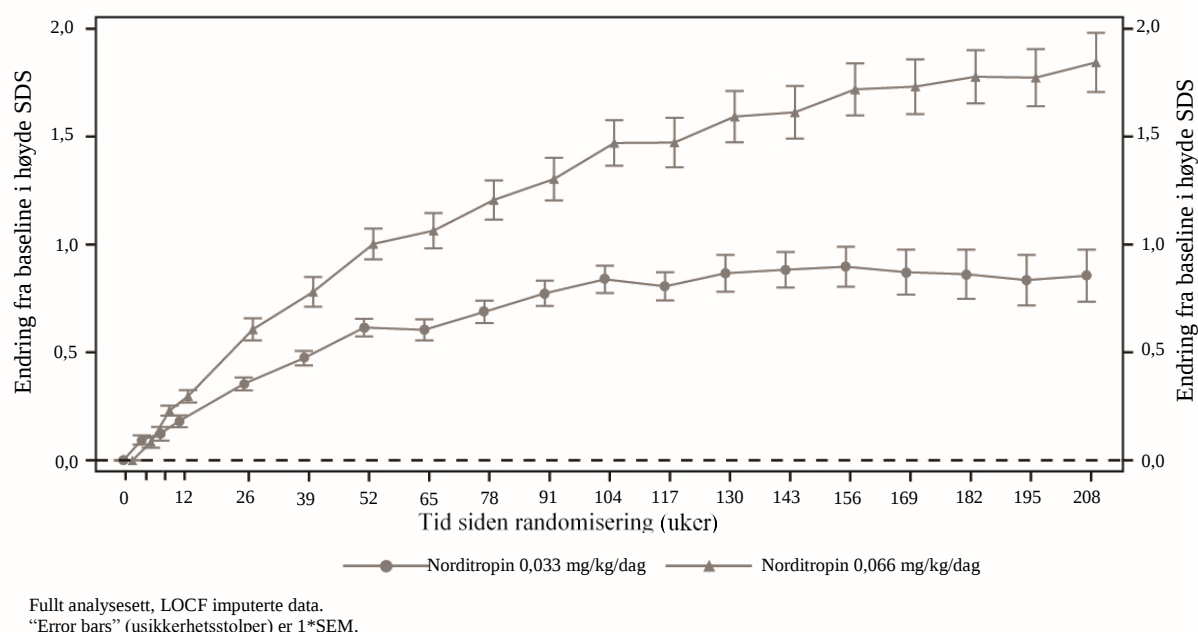
Somatropin øker også benomsetningen, dette kan ses ved en økning i plasmanivå av biokjemiske benmarkører. Hos voksne skjer det en svak nedgang i benmasse i de første måneder av behandlingen, dette på grunn av en mer uttalt benresorpsjon. Ved fortsatt behandling vil det imidlertid skje en økning av benmassen.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kliniske studier har kortvokste barn født SGA blitt behandlet med doser på 0,033 og 0,067 mg/kg/dag inntil sluthøyde er oppnådd. Hos 56 pasienter som ble kontinuerlig behandlet og som oppnådde sluthøyde (nær ved), var den gjennomsnittlige endring av høyden fra behandlingsstart + 1,90 SDS (0,033 mg/kg/dag) og + 2,19 SDS (0,067 mg/kg/dag). Litteratordata av ubehandlede barn født SGA uten tidlig spontan innhentingsvekst tyder på en sen vekst på 0,5 SDS. Erfaring fra lengre tids behandling er fremdeles begrenset.

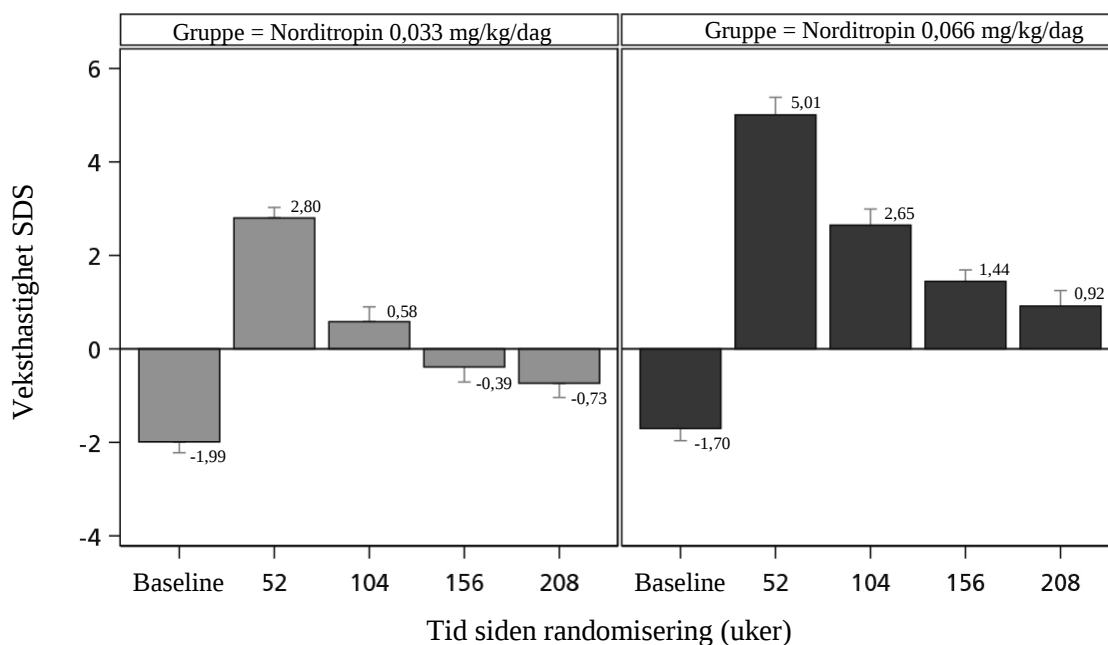
En vekstfremmende effekt ble observert etter 104 ukers (primært endepunkt) og 208 ukers behandling med Norditropin én gang daglig med dosene 0,033 mg/kg/dag og 0,066 mg/kg/dag hos 51 barn i alderen 3 til <11 år med lav kroppshøyde som følge av Noonans syndrom.

En statistisk signifikant økning fra baseline i gjennomsnittlig høyde SDS ved 104 uker (primært endepunkt) ble observert med 0,033 mg/kg/dag (0,84 SDS) og 0,066 mg/kg/dag (1,47 SDS). En gjennomsnittlig forskjell på 0,63 SDS [95 % KI: 0,38; 0,88] ble observert mellom gruppene ved 104 uker; forskjellen var større etter 208 uker, med en gjennomsnittlig forskjell på 0,99 SDS [95 % KI: 0,62; 1,36] (figur 1).



Figur 1 Høyde SDS (nasjonal) endring fra baseline til uke 208

Gjennomsnittlig veksthastighet og veksthastighet SDS økte markant fra baseline i løpet av det første året med behandling, med en større økning med 0,066 mg/kg/dag enn med 0,033 mg/kg/dag. Gjennomsnittlig veksthastighet SDS ble opprettholdt over 0 i begge grupper etter en toårig behandling, og også etter fire år med behandling i gruppen med 0,066 mg/kg/dag. Veksthastighet SDS var større med 0,066 mg/kg/dag enn med 0,033 mg/kg/dag gjennom hele studieperioden (figur 2).



Figur 2 Veksthastighet SDS (nasjonal) fra baseline til uke 208

Data vedrørende sluthøyde ble hentet fra 24 pediatriske pasienter (18 inkludert i en toårig prospektiv, åpen, randomisert parallellgruppestudie, og 6 som hadde fulgt protokollen uten randomisering). Etter

den innledende toårige prospektive studien fortsatte behandlingen med Norditropin inntil slutthøyde ble oppnådd. På slutten av behandlingen hadde flertallet av pasientene (16/24) oppnådd en slutthøyde innenfor det normale nasjonale referanseområdet (> 2 SDS).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Intravenøs infusjon av Norditropin (33 ng/kg/minutt i 3 timer) hos 9 pasienter med veksthormonmangel ga følgende resultater: Serumhalveringstid på $21,1 \pm 1,7$ minutter, metabolsk clearance $2,33 \pm 0,58 \text{ ml/kg/minutt}$ og distribusjonsvolum på $67,6 \pm 14,6 \text{ ml/kg}$.

Subkutan injeksjon av $2,5 \text{ mg/m}^2$ med Norditropin SimpleXx (sylinderrampullen med injeksjonsvæske i Norditropin NordiFlex heter Norditropin SimpleXx) til 31 friske, forsøkspersoner (med undertrykt endogent somatotropin ved kontinuerlig infusjon av somatostatin) ga følgende resultater: Maksimal plasmakonsentrasjon av humant veksthormon ($42\text{--}46 \text{ ng/ml}$) etter omtrent 4 timer. Deretter falt konsentrasjonen med en halveringstid på omtrent 2,6 timer.

De ulike styrkene av Norditropin SimpleXx ble vist å være bioekvivalente. Likeledes var de bioekvivalente med Norditropin for rekonstituering etter subkutan injeksjon i friske forsøkspersoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generelle farmakologiske effekter på sentralnervesystemet (CNS), kardiovaskulært og respiratorisk system etter administrering av Norditropin SimpleXx, med og uten forsert degradering, ble undersøkt hos mus og rotter; nyrefunksjon ble også evaluert. Det degraderte produktet viste ingen forskjell i effekt sammenlignet med Norditropin SimpleXx og Norditropin. Alle tre preparater viste forventet doseavhengig reduksjon i urinvolum og retensjon av natrium- og kloridioner.

Hos rotter er det vist tilsvarende farmakokinetikk mellom Norditropin SimpleXx og Norditropin. Degradert Norditropin SimpleXx er også vist å være bioekvivalent med Norditropin SimpleXx.

Toksisitetsstudier ved enkel eller gjentatt dosering og studier av lokal toleranse med Norditropin SimpleXx eller det degraderte produktet, viste ingen toksisk effekt eller skade på muskelvev.

Toksisiteten av poloksamer 188 er blitt testet i mus, rotter, kaniner og hunder, og ingen funn av toksikologisk relevans ble vist.

Poloksamer 188 ble hurtig absorbert fra injeksjonsstedet uten signifikant retensjon av dosen på injeksjonsstedet. Poloksamer 188 ble utskilt primært via urinen.

Norditropin SimpleXx er sylinderrampullen som inneholder injeksjonsoppløsningen i Norditropin NordiFlex.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Mannitol
Histidin
Poloksamer 188
Fenol
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre til pH justering
Natriumhydroksid til pH justering

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter første gangs åpning: Oppbevares i maksimalt 4 uker i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Alternativt kan legemidlet oppbevares i maksimalt 3 uker ved høyst 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses. Skal ikke oppbevares i nærheten av kjøleelementer. For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3. Skal ikke fryses.

Etter at legemidlet er tatt i bruk skal penneheten alltid settes på Norditropin NordiFlex ferdigfylt penn etter hver injeksjon. Bruk alltid en ny injeksjonsnål for hver injeksjon. Injeksjonsnålen skal ikke være skrudd på den ferdigfylte pennen når denne ikke er i bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml er en ferdigfylt penn (engangspenn, multidose), som inneholder en sylinderrampulle (type I klart glass) permanent forseglet i en injektorpenn av plast. Sylinderrampullen er lukket i bunnen med en gummipropp (type I gummilukning) formet som et stempel og på toppen med en laminatgummipropp (type I gummilukning) formet som en plate og forseglet med en aluminiumskapsel. Trykknappen på pennen er farget oransje.

Pakningsstørrelse på 1 ferdigfylt penn og multipakninger på 5 og 10 x 1 ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml er en ferdigfylt penn (engangspenn, multidose), som inneholder en sylinderrampulle (type I klart glass) permanent forseglet i en injektorpenn av plast.

Sylinderrampullen er lukket i bunnen med en gummipropp (type I gummilukning) formet som et stempel og på toppen med en laminatgummipropp (type I gummilukning) formet som en plate og forseglet med en aluminiumskapsel. Trykknappen på pennen er farget blå.

Pakningsstørrelse på 1 ferdigfylt penn og multipakninger på 5 og 10 x 1 ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml er en ferdigfylt penn (engangspenn, multidose), som inneholder en sylinderrampulle (type I klart glass) permanent forseglet i en injektorpenn av plast.

Sylinderrampullen er lukket i bunnen med en gummipropp (type I gummilukning) formet som et stempel og på toppen med en laminatgummipropp (type I gummilukning) formet som en plate og forseglet med en aluminiumskapsel. Trykknappen på pennen er farget grønn.

Pakningsstørrelse på 1 ferdigfylt penn og multipakninger på 5 og 10 x 1 ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Den ferdigfylte pennen ligger i en eske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Norditropin NordiFlex er en ferdigfylt penn utformet til bruk sammen med NovoFine eller NovoTwist engangsnåler med lengde opptil 8 mm.

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml gir maksimalt 1,5 mg somatropin per dose, i trinn på 0,025 mg somatropin.

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml gir maksimalt 3,0 mg somatropin per dose, i trinn på 0,050 mg somatropin.

Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml gir maksimalt 4,5 mg somatropin per dose, i trinn på 0,075 mg somatropin.

For å sikre riktig dosering og å unngå injeksjon av luft, sjekk gjennomstrømningen av veksthormon før første injeksjon. Bruk ikke Norditropin NordiFlex dersom det ikke kommer til syne en dråpe veksthormon på nålespissen. Dosen velges ved å vri på dosevelgeren inntil ønsket dose kommer til

syne i vinduet som viser innstilt dose. Dersom det velges feil dose, kan dosen korrigeres ved å vri dosevelgeren tilbake igjen. For å injisere presses trykknappen inn.

Norditropin NordiFlex skal ikke ristes kraftig.

Bruk ikke Norditropin NordiFlex dersom veksthormonoppløsningen til injeksjoner uklar eller misfarget. Kontroller dette ved å snu pennen opp og ned et par ganger.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml: 18-12544
Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml: 18-12545
Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml: 18-12546

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. mai 2019
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

24.11.2022