

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 IE (internationella enheter) 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-1 (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 definierad genetisk bakgrund eller som beror på strukturell anomaly 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

Norditropin ska endast förskrivas av specialister inom indikationsområdet.

Dosering

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

Generella doseringsrekommendationer:

Pediatrisk 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 nivå 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 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 på grund av 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 upptäckt central hypoadrenalism eller göra låga glukokortikoidutbytesdoser ineffektiva (se avsnitt 4.4).

Hos kvinnor med östrogenersättning 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 insulindosen behöva justeras när behandling med somatropin inletts (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 perifer 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 ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, <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>Muskuloskeletala 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 somatropin 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 somatropin. Titer och bindningskapaciteten hos antikropparna har varit mycket låg och har inte inverkat på effekten av Norditropin på tillväxten.
- Endokrina systemet: Hypotyreoos. 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).
- Muskuloskeletala 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).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 symtom 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 benchmarker. Hos vuxna minskar benmassan något under de första behandlingsmånaderna p g a 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 uppnåts. 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).

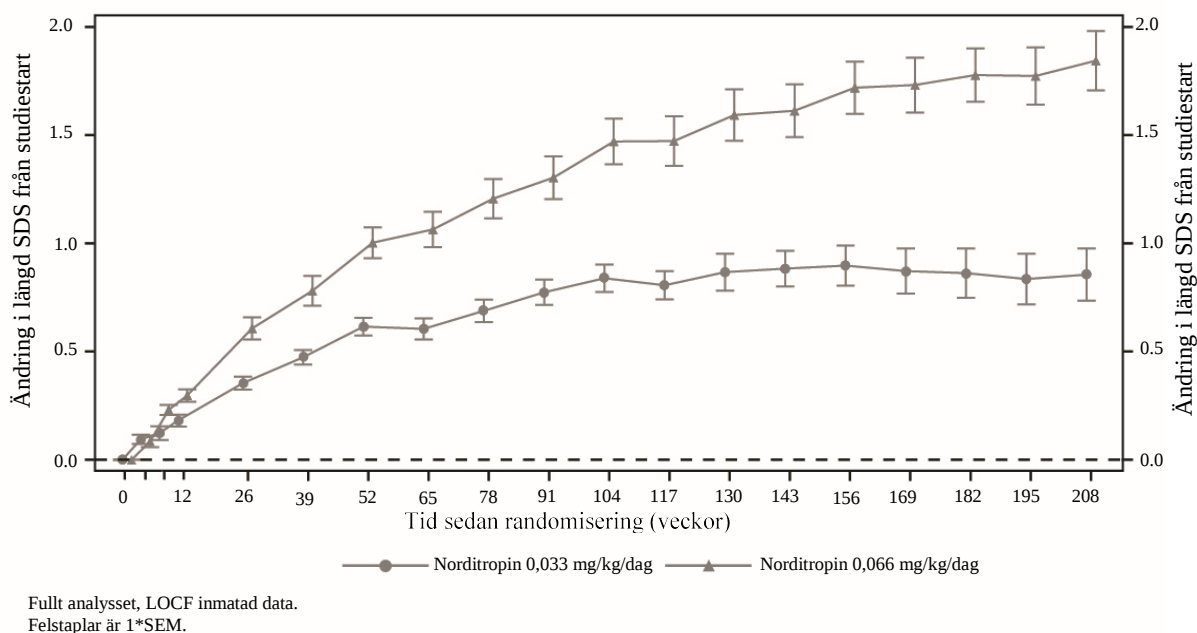
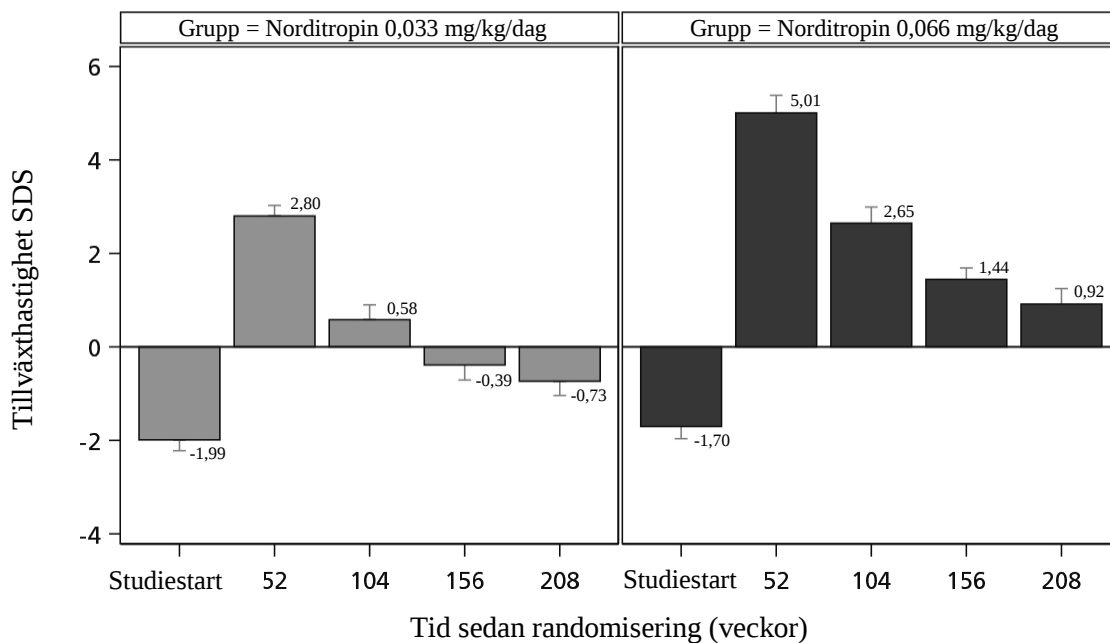


Bild 1 Ändring i längd SDS (nationell) från studiestart till vecka 208

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 bibehölls 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 pediatrika 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 somatotropinutsöndring hämmades genom kontinuerlig infusion med somatostatin) 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 för beredning.

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

5 mg/1,5 ml 19959
10 mg/1,5 ml 19960
15 mg/1,5 ml 19961

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9 juli 2004
Datum för den senaste förnyelsen: 30 december 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-12-02