# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml
1 ml raztopine vsebuje 3,3 mg somatropina.

Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml
1 ml raztopine vsebuje 6,7 mg somatropina.

Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml
1 ml raztopine vsebuje 10 mg somatropina.

Somatropin je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA iz *E. coli*.

1 mg somatropina ustreza 3 i.e. (mednarodnim enotam) somatropina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

bistra, brezbarvna raztopina

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Otroci:
Zaostajanje v rasti zaradi pomanjkanja rastnega hormona.

Pri deklicah zaostajanje v rasti zaradi gonadne disgeneze (Turnerjevega sindroma).

Pri otrocih pred puberteto zaostajanje v rasti zaradi kronične ledvične bolezni.

Motnje rasti (vrednost standardne deviacije (SD) trenutne višine < -2,5 in SD prilagojene višine staršev < -1) pri otrocih nizke rasti, ki so bili rojeni majhni za gestacijsko starost (SGA – small for gestational age) s porodno maso in/ali dolžino pod -2 SD in ki do 4. leta starosti ali pozneje ne nadomestijo primanjkljaja višine (SD hitrosti rasti < 0 v zadnjem letu).

Zaostajanje v rasti zaradi Noonanovega sindroma.

Odrasli:
Pomanjkanje rastnega hormona z začetkom v otroštvu
Pri bolnikih s pomanjkanjem rastnega hormona, ki se je začelo v otroštvu, je treba sposobnost za izločanje tega hormona ponovno oceniti po koncu rasti. Preizkušanje ni potrebno za tiste z več kot tremi deficiti hipofiznih hormonov, s hudim pomanjkanjem rastnega hormona zaradi opredeljenega

genetskega vzroka, zaradi strukturnih hipotalamično-hipofiznih nepravilnosti, zaradi tumorjev osrednjega živčevja ali zaradi obsevanja lobanje z velikimi odmerki, ali s pomanjkanjem rastnega hormona zaradi bolezni ali inzulta hipofize/hipotalamusa, če so meritve serumskega insulinu podobnega rastnega dejavnika 1 (IGF-1 – insulin-like growth factor 1) < -2 SD po vsaj štirih tednih brez zdravljenja z rastnim hormonom.
Pri vseh drugih bolnikih sta potrebna ena meritev IGF-1 in en test stimulacije rastnega hormona.

Pomanjkanje rastnega hormona z začetkom v odrasli dobi
Izrazito pomanjkanje rastnega hormona v primeru znane hipotalamično-hipofizne bolezni, pri obsevanju lobanje in travmatski poškodbi možganov. Pomanjkanje rastnega hormona mora biti povezano še s kakšno drugo prizadeto osjo, poleg prolaktinske. Pomanjkanje rastnega hormona je treba dokazati z enim provokacijskim testom, opravljenim po uvedbi ustreznega nadomestnega zdravljenja za katero koli drugo prizadeto os.

Pri odraslih je provokacijski test prve izbire insulinski tolerančni test. Če je ta kontraindiciran, je treba uporabiti druge provokacijske teste; priporočljiv je kombinirani test z argininom in rastni hormon sproščajočim hormonom. V poštev prideta tudi argininski ali glukagonski test, ki pa imata manj uveljavljeno diagnostično vrednost kot insulinski tolerančni test.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Norditropin lahko predpisujejo samo zdravniki, ki so ustrezno usposobljeni in dobro poznajo terapevtske indikacije za njegovo uporabo.

Odmerjanje
Odmerjanje je individualno in ga je vedno treba prilagoditi posameznikovemu kliničnemu in biokemičnemu odzivu na zdravljenje.

*Splošno priporočeni odmerki*

*Pediatrična populacija*
Pomanjkanje rastnega hormona
0,025-0,035 mg/kg/dan ali 0,7-1,0 mg/m$^2$/dan
Če se pomanjkanje rastnega hormona nadaljuje po dokončani rasti, je treba zdravljenje z rastnim hormonom nadaljevati toliko časa, da je dosežen popoln odrasli somatski razvoj, vključno s pusto telesno maso in kostno mineralno gostoto (za navodila o odmerjanju glejte podpoglavje Nadomestno zdravljenje pri odraslih).

Turnerjev sindrom
0,045-0,067 mg/kg/dan ali 1,3-2,0 mg/m$^2$/dan

Kronična ledvična bolezen
0,050 mg/kg/dan ali 1,4 mg/m$^2$/dan (glejte poglavje 4.4)

Majhni za gestacijsko starost
0,035 mg/kg/dan ali 1,0 mg/m$^2$/dan

Običajni priporočeni odmerek je 0,035 mg/kg/dan, dokler ni dosežena končna višina (glejte poglavje 5.1).
Zdravljenje je treba po prvem letu prekiniti, če je SD hitrosti rasti manjša od +1.
Zdravljenje je treba prekiniti, če je hitrost rasti < 2 cm/leto in, če je potrebna potrditev, je kostna starost > 14 let (deklice) ali > 16 let (dečki), kar ustreza zaprtju epifiznih rastnih ploščic.

Noonanov sindrom:

Priporočeni odmerek je 0,066 mg/kg/dan, vendar lahko v nekaterih primerih zadostuje že 0,033 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.1).
Zdravljenje je treba prenehati v času zaprtja epifiz (glejte poglavje 4.4).
*Odrasla populacija:*
Nadomestno zdravljenje pri odraslih
Odmerek je treba prilagoditi potrebam posameznega bolnika.
Pri bolnikih s pomanjkanjem rastnega hormona, ki se je začelo v otroštvu, je zdravljenje priporočljivo ponovno začeti z odmerkom 0,2-0,5 mg/dan, pozneje pa odmerek prilagoditi na podlagi določitve koncentracije IGF-1.
Pri bolnikih s pomanjkanjem rastnega hormona, ki se je začelo v odrasli dobi, je zdravljenje priporočljivo začeti z majhnim odmerkom: 0,1-0,3 mg/dan. Priporočljivo je, da se odmerek postopoma povečuje v mesečnih presledkih glede na klinični odziv in morebitne neželene učinke pri bolniku. Kot vodilo pri prilagajanju odmerka je mogoče uporabljati serumski IGF-1. Ženske lahko potrebujejo večje odmerke kot moški, pri čemer se občutljivost za IGF-1 pri moških s časom povečuje. To pomeni, da pri ženskah, še posebej tistih, ki se zdravijo s peroralnimi estrogeni, obstaja tveganje za nezadostno zdravljenje, pri moških pa za prekomerno zdravljenje.
Potreba po rastnem hormonu se s starostjo zmanjšuje, zato se bodo tudi odmerki zmanjševali. Vzdrževalni odmerek se od osebe do osebe občutno razlikuje, vendar redko presega 1,0 mg/dan.

Način uporabe
Na splošno je priporočljiva subkutana uporaba enkrat dnevno – zvečer. Mesto injiciranja je treba spreminjati, da bi preprečili lipoatrofijo.

## 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Somatropina se ne sme uporabljati, če obstajajo znaki aktivnosti tumorja. Intrakranialni tumorji morajo biti neaktivni in protitumorsko zdravljenje mora biti zaključeno pred začetkom zdravljenja z rastnim hormonom. Če obstajajo znaki rasti tumorja, je treba zdravljenje prekiniti.

Somatropina se ne sme uporabljati za spodbujanje longitudinalne rasti pri otrocih z zaprtimi epifizami.

Somatropina ne smejo dobivati bolniki z akutno kritično boleznijo, ki imajo zaplete po operaciji na odprtem srcu, operaciji v trebuhu, multipli nezgodni travmi, z akutno odpovedjo dihanja ali podobnimi stanji (glejte poglavje 4.4).

Pri otrocih s kronično ledvično boleznijo je treba zdravljenje z zdravilom Norditropin FlexPro po presaditvi ledvice prekiniti.

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost
Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.
Otroke, zdravljene s somatropinom, mora redno spremljati specialist za otroško rast. Zdravljenje s somatropinom mora vedno vpeljati zdravnik, ki je ustrezno usposobljen in je dobro seznanjen s pomanjkanjem rastnega hormona in z ustreznim zdravljenjem. To velja tudi za zdravljenje bolnikov s Turnerjevim sindromom, kronično ledvično boleznijo, otrok, rojenih SGA, in otrok z Noonanovim sindromom. Podatkov o končni odrasli višini po uporabi zdravila Norditropin pri otrocih z Noonanovim sindromom je malo, pri otrocih s kronično ledvično boleznijo pa teh podatkov ni na voljo.

Največjega priporočenega dnevnega odmerka se ne sme preseči (glejte poglavje 4.2).

Spodbuditev longitudinalne rasti je pri otrocih mogoče pričakovati le, dokler se epifizni hrustanci ne zarastejo.

*Otroci*
Zdravljenje pomanjkanja rastnega hormona pri bolnikih s Prader-Willijevim sindromom
Opisani so primeri nenadne smrti po uvedbi zdravljenja s somatropinom pri bolnikih s Prader-Willijevim sindromom, ki so imeli enega ali več od naslednjih dejavnikov tveganja: hudo debelost, anamnezo obstrukcije zgornjih dihal ali apneje med spanjem ali pa neugotovljeno okužbo dihal.

Majhni za gestacijsko starost
Pri otrocih nizke rasti, rojenih SGA, je treba pred začetkom zdravljenja izključiti druge medicinske vzroke ali zdravljenja, ki bi lahko pojasnile motnjo rasti.

Izkušnje z uvedbo zdravljenja pri otrocih, rojenih SGA, ki so blizu začetka pubertete, so omejene. Zato zdravljenja ni priporočljivo začenjati v obdobju blizu začetka pubertete.
Izkušnje pri bolnikih s Silver-Russellovim sindromom so omejene.

Turnerjev sindrom
Bolnicam s Turnerjevim sindromom je med zdravljenjem s somatropinom priporočljivo kontrolirati rast dlani in stopal; v primeru povečane rasti pride v poštev zmanjšanje odmerka v nižji del odmernega območja.

Pri deklicah s Turnerjevim sindromom obstaja na splošno večje tveganje za vnetje srednjega ušesa (*otitis media*), zato je pri njih vsaj enkrat na leto priporočljiv otološki pregled.

Kronična ledvična bolezen
Odmerjanje pri otrocih s kronično ledvično boleznijo je individualno in ga je treba prilagoditi posameznikovemu odzivu na zdravljenje (glejte poglavje 4.2). Motnjo rasti je treba pred zdravljenjem s somatropinom nedvomno dokazati s spremljanjem rasti ob optimalnem zdravljenju ledvične bolezni v obdobju enega leta. Med zdravljenjem s somatropinom je treba nadaljevati konzervativno zdravljenje uremije z običajnimi zdravili oz. z dializo, če je potrebno.

Bolnikom s kronično ledvično boleznijo se delovanje ledvic po navadi zmanjšuje kot del naravnega poteka te bolezni. Kljub temu je treba med zdravljenjem s somatropinom zaradi previdnosti kontrolirati delovanje ledvic, da bi odkrili čezmerno zmanjšanje ali povečanje hitrosti glomerularne filtracije (kar lahko nakazuje hiperfiltracijo).

Skolioza
Znano je, da je skolioza pogostejša v nekaterih skupinah bolnikov, zdravljenih s somatropinom, na primer pri Turnerjevem sindromu in Noonanovem sindromu. Poleg tega lahko hitra rast pri vsakem otroku povzroči napredovanje skolioze.
Ni ugotovljeno, da bi somatropin povečal pojavnost ali izrazitost skolioze. Med zdravljenjem je treba bolnike nadzorovati glede znakov skolioze.

Glukoza v krvi in insulin
Pri Turnerjevem sindromu in pri otrocih, rojenih SGA, je pred začetkom zdravljenja in nato enkrat na leto priporočljivo na tešče meriti insulin in glukozo v krvi. Pri bolnikih z večjim tveganjem za sladkorno bolezen (npr. družinska anamneza sladkorne bolezni, debelost, huda insulinska rezistenca, *acanthosis nigricans*), je treba opraviti peroralni obremenitveni tolerančni test z glukozo (OGTT). Če se pojavi sladkorna bolezen, se somatropina ne sme uporabiti.

Ugotovili so, da somatropin vpliva na presnovo ogljikovih hidratov, zato je potrebno ustrezno spremljanje, da bi odkrili znake intolerance za glukozo.

IGF-1
Pri Turnerjevem sindromu in otrocih, rojenih SGA, je pred začetkom zdravljenja in nato dvakrat na leto priporočljivo meriti koncentracijo IGF-1. Če koncentracija IGF-1 pri ponovljenih meritvah presega +2 SD v primerjavi z referenčno vrednostjo za starost in pubertetni status, je treba odmerek zmanjšati, tako da je koncentracija IGF-1 v normalnem območju.
Del pridobljene višine, dosežene med zdravljenjem s somatropinom pri otrocih nizke rasti, rojenih SGA, se lahko v določeni meri izgubi, če se zdravljenje konča, preden je dosežena končna višina.

Zdrs epifize glavice stegnenice in osteonekroza
Pri bolnikih z endokrinimi boleznimi, vključno s pomanjkanjem rastnega hormona, se lahko zrds epifize kolka pojavi pogosteje kot v splošni populaciji. Pri zdravljenju z rastnim hormonom v otroštvu se lahko pojavi zdrs epifize kolka. Pri bolnikih, zdravljenih s somatropinom, so poročali o osteonekrozi glavice stegnenice (vključno z Legg-Calvé-Perthesovo boleznijo). Otroke, ki imajo med zdravljenjem s somatropinom dolgotrajno bolečino v kolku/kolenu in/ali šepajo, je treba klinično pregledati.

*Odrasli*
Pomanjkanje rastnega hormona pri odraslih
Pomanjkanje rastnega hormona pri odraslih je bolezen, ki traja vse življenje in jo je treba temu ustrezno zdraviti, vendar so izkušnje pri bolnikih, starejših od 60 let, in pri bolnikih z več kot petletnim zdravljenjem, še vedno omejene.

*Odrasli in otroci*
Vnetje trebušne slinavke
Primeri so sicer redki, vendar pa je pri bolnikih, ki se zdravijo s somatropinom, v primeru pojava bolečine v trebuhu treba pomisliti na vnetje trebušne slinavke, še posebej pri otrocih.

*Splošno*
Neoplazme
Ni dokazov o povečanem tveganju za nastanek novih primarnih tumorjev pri otrocih ali odraslih, zdravljenih s somatropinom.

Pri bolnikih, ki so dosegli popolno remisijo tumorja ali maligne bolezni, zdravljenje s somatropinom ni bilo povezano s povečanjem verjetnosti za ponovitev bolezni.

Pri bolnikih, ki so v otroštvu preboleli raka in so se zdravili z rastnim hormonom, so poročali o povečanem tveganju za ponovni nastanek neoplazme. Najpogostejša oblika teh neoplazem so bili intrakranialni tumorji. Zdi se, da je predhodna izpostavljenost sevanju najpomembnejši dejavnik tveganja za ponovni nastanek neoplazem.

Bolnike, ki so dosegli popolno remisijo maligne bolezni, je treba po uvedbi zdravljenja s somatropinom skrbno spremljati, da bi odkrili morebitni relaps.

Levkemija
Pri majhnem številu bolnikov s pomanjkanjem rastnega hormona, od katerih so bili nekateri zdravljeni s somatropinom, so poročali o levkemiji. Vendar ni dokazov, da bi bila incidenca levkemije večja pri prejemnikih somatropina brez predispozicijskih dejavnikov.

Benigna intrakranialna hipertenzija
V primeru hudega ali ponavljajočega se glavobola, težav z vidom, navzee in/ali bruhanja je priporočljivo opraviti fundoskopijo za odkritje edema papile. Če pregled potrdi edem papile, je treba razmisliti o diagnozi benigne intrakranialne hipertenzije in prenehati zdravljenje s somatropinom, če je potrebno.

Trenutno ni dovolj podatkov, ki bi lahko vodili klinično odločanje pri bolnikih z odpravljeno intrakranialno hipertenzijo. Če se ponovno uvede zdravljenje s somatropinom, je potrebno skrbno spremljanje glede simptomov intrakranialne hipertenzije.

Bolnike, pri katerih je pomanjkanje rastnega hormona posledica intrakranialne lezije, je treba pogosto pregledovati, da bi odkrili morebitno napredovanje ali ponovitev osnovne bolezni.

Delovanje ščitnice
Somatropin poveča zunajščitnično pretvorbo T4 v T3 in tako lahko razkrije nastajajoči hipotiroidizem. Zato je treba vsem bolnikom kontrolirati delovanje ščitnice. Pri bolnikih s hipopituitarizmom je treba med uporabo somatropinskega zdravljenja natančno kontrolirati standardno nadomestno zdravljenje.

Pri bolnikih z napredujočo boleznijo hipofize se lahko razvije hipotiroidizem.
Bolnice s Turnerjevim sindromom posebej ogroža pojav primarnega hipotiroidizma, povezanega s protitelesi proti ščitnici. Ker hipotireoidizem zmanjšuje odziv na zdravljenje s somatropinom, je treba bolnikom redno kontrolirati delovanje ščitnice in morajo dobivati nadomestno zdravljenje s ščitničnim hormonom, če je potrebno.

Občutljivost za insulin
Somatropin lahko zmanjša občutljivost za insulin, zato je bolnike treba kontrolirati glede znakov motene tolerance za glukozo (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je po uvedbi zdravila, ki vsebuje somatropin, lahko potrebna prilagoditev odmerka insulina. Bolnike s sladkorno boleznijo ali moteno toleranco za glukozo je treba med zdravljenjem s somatropinom natančno kontrolirati.

Protitelesa
Tako kot pri vseh zdravilih, ki vsebujejo somatropin, se lahko pri majhnem odstotku bolnikov pojavijo protitelesa proti somatropinu. Vezavna kapaciteta teh protiteles je majhna, zato ne vplivajo na hitrost rasti. Testiranje za protitelesa proti somatropinu je treba opraviti pri vsakem bolniku, ki se ne odzove na zdravljenje.

Akutna insuficienca nadledvičnih žlez
Uvedba zdravljenja s somatropinom lahko povzroči zaviranje 11βHSD-1 in zmanjšanje koncentracij kortizola v serumu. Pri bolnikih, ki se zdravijo s somatropinom, se lahko izrazi predhodno prikriti centralni (sekundarni) hipoadrenalizem, ki lahko zahteva nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Pri bolnikih, ki zaradi predhodno ugotovljenega hipoadrenalizma že prejemajo nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi, bo po uvedbi zdravljenja s somatropinom morda treba povečati vzdrževalni ali stresni odmerek glukokortikoidov (glejte poglavje 4.5).

Uporaba skupaj s peroralnim estrogenskim zdravljenjem
Če se ženska, ki jemlje somatropin, začne zdraviti s peroralnimi estrogeni, bo odmerek somatropina morda treba povečati, da se vrednosti serumskega IGF-1 ohranijo v normalnem starostno primernem razponu. Nasprotno, če ženska, ki se zdravi s somatropinom, preneha z zdravljenjem s peroralnimi estrogeni, bo odmerek somatropina morda treba zmanjšati, da se prepreči presežek rastnega hormona in/ali pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

*Izkušnje iz kliničnih preskušanj*
S placebom kontrolirani klinični preskušanji pri bolnikih na oddelkih intenzivne nege sta pokazali večjo umrljivost bolnikov z akutno kritično boleznijo zaradi zapletov po operaciji na odprtem srcu ali v trebuhu, multipli nezgodni travmi ali z akutno odpovedjo dihanja, ki so dobivali velike odmerke somatropina (5,3-8 mg/dan). Varnost nadaljnjega zdravljenja s somatropinom ni ugotovljena pri bolnikih, ki dobivajo nadomestne odmerke za odobrene indikacije in sočasno doživijo te bolezni. Zato je treba možne koristi nadaljnjega zdravljenja s somatropinom pri bolnikih z akutno kritično boleznijo pretehtati v primerjavi z možnimi tveganji.

Odprto, randomizirano klinično preskušanje (razpon odmerkov od 0,045 do 0,090 mg/kg/dan) je pri bolnicah s Turnerjevim sindromom pokazalo nagnjenost k tveganju za vnetje zunanjega in srednjega ušesa (*otitis externa* in *otitis media*). Tveganje je bilo odvisno od odmerka. Porast okužb ušesa v preskušanju ni povzročil več operacij ušesa ali vstavitev ušesnih cevk kot jih je bilo v skupini, ki je dobivala manjši odmerek.

Pomožne snovi
Zdravilo Norditropin vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1,5 ml, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno zdravljenje z glukokortikoidi zavre učinke spodbujanja rasti zdravila Norditropin. Pri bolnikih s pomanjkanjem kortikotropina (ACTH – adrenocorticotropic hormone) je treba nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi skrbno prilagoditi, da bi preprečili kakršen koli zaviralni učinek na rast. Rastni hormon zmanjša pretvorbo kortizona v kortizol, pri čemer se lahko izrazi predhodno prikrit centralni hipoadrenalizem ali pa nizki nadomestni odmerki glukokortikoidov postanejo neučinkoviti (glejte poglavje 4.4).

Pri ženskah na peroralnem estrogenskem nadomestnem zdravljenju bo za dosego cilja zdravljenja morda potreben večji odmerek rastnega hormona (glejte poglavje 4.4).

Podatki študije medsebojnega delovanja pri odraslih s pomanjkanjem rastnega hormona kažejo, da lahko uporaba somatropina poveča očistek snovi, ki jih presnavljajo izoencimi citokroma P450. Še posebej se lahko poveča očistek snovi, ki jih presnavlja citokrom P450 3A4 (npr. spolni steroidi, kortikosteroidi, antiepileptiki in ciklosporin); posledica je zmanjšanje koncentracije teh snovi v plazmi. Klinični pomen tega ni znan.

Na učinek somatropina na končno telesno višino lahko vpliva tudi dodatno zdravljenje z drugimi hormoni, npr. z gonadotropinom, anabolnimi steroidi, estrogenom in s ščitničnim hormonom.

Pri bolnikih, zdravljenih z insulinom, utegne biti po začetku zdravljenja s somatropinom potrebna prilagoditev odmerka insulina (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija
Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Študije na živalih so nezadostne, kar zadeva vplive na nosečnost, embrio-fetalni razvoj, porod in poporodni razvoj. Kliničnih podatkov o izpostavljenih nosečnostih ni.
Zdravil, ki vsebujejo somatropin, zato ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje
Kliničnih študij z zdravili, ki vsebujejo somatropin, pri doječih ženskah ni bilo. Ni znano, ali se somatropin pri človeku izloča v mleko. Zato je potrebna previdnost v primeru uporabe zdravil, ki vsebujejo somatropin, pri doječih ženskah.

Plodnost
Študij o učinku na plodnost za zdravilo Norditropin niso izvedli.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Norditropin FlexPro nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

Za bolnike s pomanjkanjem rastnega hormona je značilen primanjkljaj volumna zunajcelične tekočine. Uvedba zdravljenja s somatropinom ta primanjkljaj odpravi. Zlasti pri odraslih se lahko pojavi zastajanje tekočine s perifernimi edemi. Sindrom zapestnega kanala sicer ni pogost, a se lahko pojavi pri odraslih. Ti simptomi so ponavadi prehodni, odvisni od odmerka in lahko zahtevajo zmanjšanje odmerka.
Pojavijo se lahko tudi blaga artralgija, mišične bolečine in parestezije, a ponavadi izginejo same.

Neželene reakcije pri otrocih so občasne ali redke.

Izkušnje iz kliničnih preskušanj:

| Organski sistemi | zelo pogosti (≥ 1/10) | pogosti (≥ 1/100 do < l/10) | občasni (≥ 1/1000 do < 1/100) | redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000) |
|---|---|---|---|---|
| *Presnovne in prehranske motnje* | | | pri odraslih sladkorna bolezen tipa 2 | |
| *Bolezni živčevja* | | pri odraslih glavobol in parestezije | pri odraslih sindrom zapestnega kanala, pri otrocih glavobol | |
| *Bolezni kože in podkožja* | | | pri odraslih pruritus | pri otrocih izpuščaj |
| *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva* | | pri odraslih artralgija, togost sklepov in mialgija | pri odraslih togost mišic | pri otrocih artralgija in mialgija |
| *Motnje reprodukcije in dojk* | | | pri odraslih in otrocih ginekomastija | |
| *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije* | pri odraslih periferni edemi (glejte besedilo zgoraj) | | pri odraslih in otrocih bolečina na mestu injiciranja, pri otrocih reakcija na injekcijskem mestu | pri otrocih periferni edemi |

Pri otrocih s Turnerjevim sindromom so med zdravljenjem s somatropinom ugotavljali povečano rast dlani in stopal.

V enem odprtem, randomiziranem kliničnem preskušanju so opažali nagnjenost k večji incidenci vnetja srednjega ušesa (*otitis media*) pri bolnicah s Turnerjevim sindromom, zdravljenih z velikimi

odmerki zdravila Norditropin. Vendar ta porast okužb ušesa v preskušanju ni povzročil več operacij ušesa ali vstavitev ušesnih cevk, kot jih je bilo v skupini, ki je dobivala manjši odmerek.

Izkušnje po začetku trženja
Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov zdravila so bili spontano prijavljeni spodaj opisani; po splošni presoji so lahko povezani z uporabo zdravila Norditropin. Pogostnosti neželenih učinkov pa ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

- Benigne in maligne novotvorbe (vključno s cistami in polipi): Pri majhnem številu bolnikov s pomanjkanjem rastnega hormona so poročali o levkemiji (glejte poglavje 4.4).
- Bolezni imunskega sistema: Preobčutljivost (glejte poglavje 4.3). Pojav protiteles proti somatropinu; titri in vezavna kapaciteta teh protiteles so bili zelo nizki in niso ovirali rastnega odziva na zdravilo Norditropin.
- Bolezni endokrinega sistema: Hipotiroidizem; zmanjšanje koncentracije tiroksina v serumu (glejte poglavje 4.4).
- Presnovne in prehranske motnje: Hiperglikemija (glejte poglavje 4.4).
- Bolezni živčevja: Benigna intrakranialna hipertenzija (glejte poglavje 4.4).
- Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: osteonekroza glavice stegnenice in Legg-Calvé-Perthesova bolezen (pri pediatrični populaciji) (glejte poglavje 4.4); Legg-Calvé-Perthesova bolezen se lahko pogosteje pojavi pri bolnikih z nizko rastjo.
- Preiskave: Zvišana raven alkalne fosfataze v krvi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

### 4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje lahko uvodoma privede do majhne koncentracije glukoze v krvi, čemur sledi velika koncentracija glukoze v krvi. Zmanjšanje koncentracije glukoze v krvi so ugotovili biokemično, niso pa ga spremljali klinični znaki hipoglikemije. Dolgotrajno preveliko odmerjanje bi lahko povzročilo simptome in znake, kakršni so znani pri čezmernem izločanju humanega rastnega hormona.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: somatropin in njegovi agonisti. Oznaka ATC: H01AC01.

Mehanizem delovanja
Zdravilo Norditropin FlexPro vsebuje somatropin, humani rastni hormon, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA. Je anabolni peptid, sestavljen iz 191 aminokislin in stabiliziran z dvema disulfidnima mostičkoma. Njegova molekulska masa je približno 22 000 daltonov.

Glavni učinki somatropina so spodbuditev skeletne in somatske rasti ter izrazit vpliv na telesna presnovna dogajanja.

Farmakodinamični učinki
Med zdravljenjem pomanjkanja rastnega hormona se telesna sestava normalizira; poveča se pusta telesna masa, zmanjša pa se masa maščevja.
Somatropin dosega večino svojih učinkov prek IGF-1, ki nastaja v tkivih po vsem telesu, pretežno pa v jetrih.
Več kot 90 % IGF-1 je vezanega na vezavne beljakovine (IGFBP – IGF binding protein), od katerih je najpomembnejša vezavna beljakovina 3 (IGFBP3).

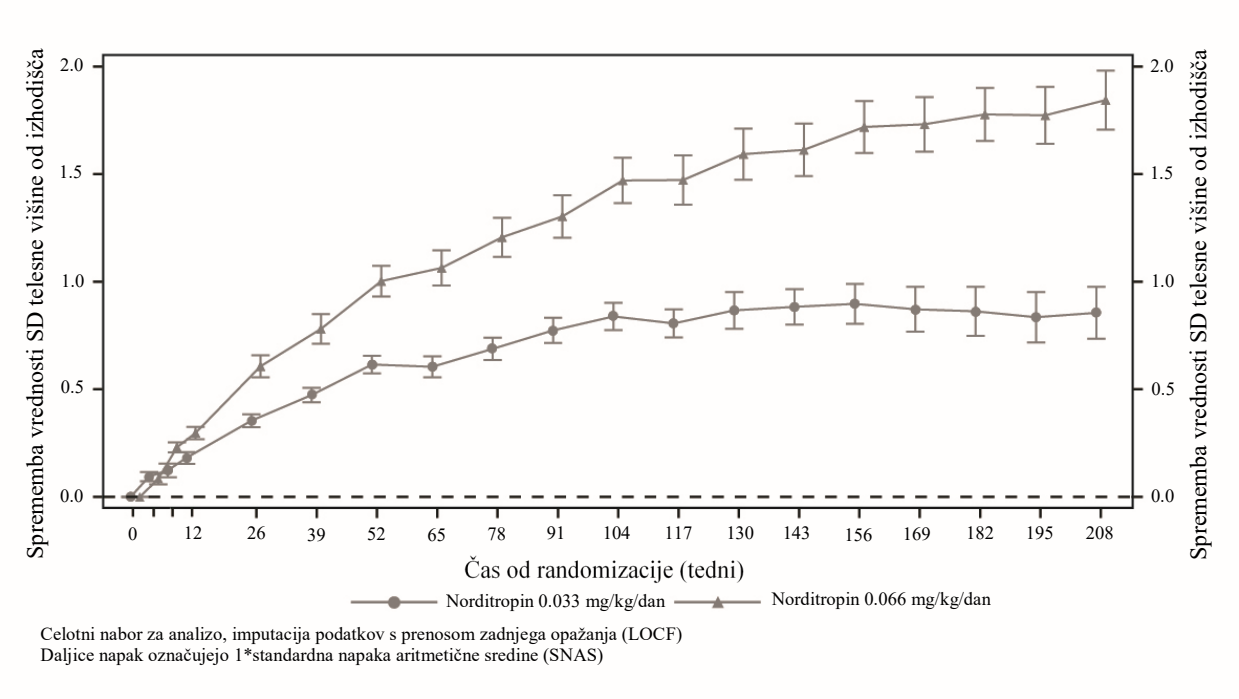
Med stresom je posebej pomembno, da hormon deluje lipolitično ter ohranja beljakovine.

Somatropin povečuje tudi kostno presnovo, kar se kaže s povečanjem plazemske koncentracije biokemičnih kazalcev kostne presnove. Pri odraslih se v prvih mesecih zdravljenja kostna masa zaradi izrazitejše resorpcije kosti rahlo zmanjša, a se med dolgotrajnejšim zdravljenjem kostna masa poveča.

Klinična učinkovitost in varnost
V kliničnih preskušanjih pri otrocih nizke rasti, rojenih SGA, so za zdravljenje do dosega končne višine uporabljali odmerka 0,033 in 0,067 mg/kg/dan. Pri 56 stalno zdravljenih bolnikih, ki so dosegli (skoraj) končno višino, je bila povprečna sprememba glede na višino na začetku zdravljenja +1,90 SD (0,033 mg/kg/dan) in +2,19 SD (0,067 mg/kg/dan). Podatki iz literature za nezdravljene otroke, rojene SGA, ki niso zgodaj spontano nadomestili zaostanka v rasti, nakazujejo pozno rast za 0,5 SD. Dolgoročni podatki o varnosti so še omejeni.

Spodbuditev rasti pri 51 otrocih v starosti od 3 do < 11 let z nizko rastjo zaradi Noonanovega sindroma so opazili po 104 tednih (primarni opazovani dogodek) in 208 tednih uporabe zdravila Norditropin enkrat na dan v odmerku 0,033 mg/kg/dan oz. 0,066 mg/kg/dan.

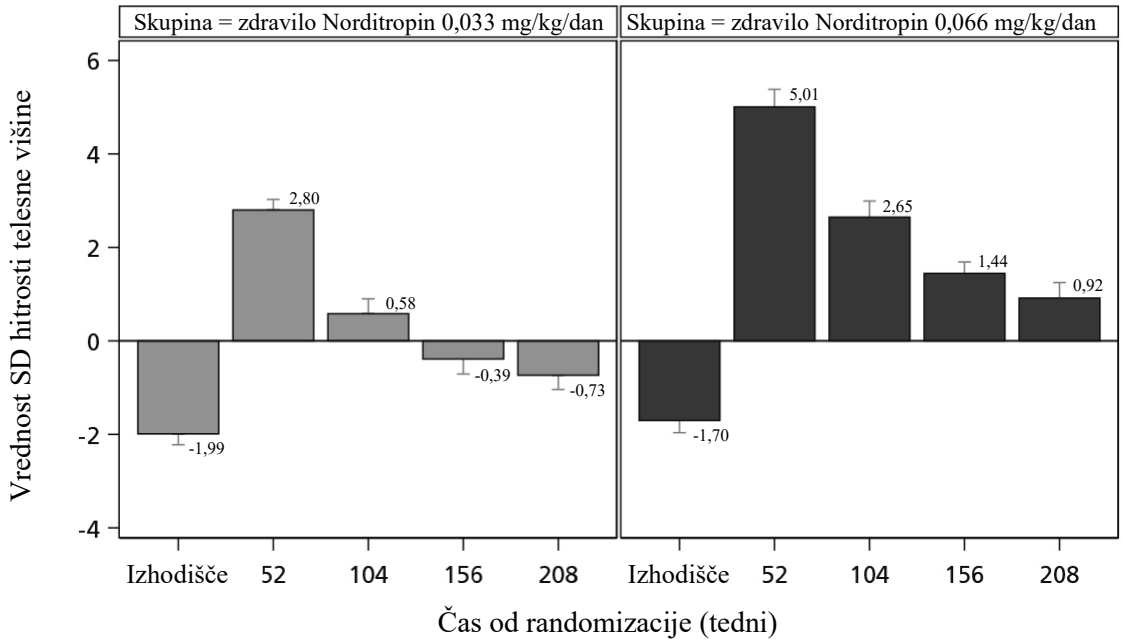
Statistično značilno povečanje povprečne SD telesne višine od izhodišča po 104 tednih (primarni opazovani dogodek) so opažali tako z odmerkom 0,033 mg/kg/dan (0,84 SD) kot z odmerkom 0,066 mg/kg/dan (1,47 SD). Po 104 tednih je bila povprečna razlika med skupinama 0,63 SD [95 % IZ: 0,38, 0,88), po 208 tednih pa je bila razlika še večja in povprečna razlika je znašala 0,99 SD [95 % IZ: 0,62, 1,36] (slika 1).




Celotni nabor za analizo, imputacija podatkov s prenosom zadnjega opažanja (LOCF)
Daljice napak označujejo 1*standardna napaka aritmetične sredine (SNAS)

**Slika 1 SD spremembe rasti (nacionalno) od izhodišča do 208. tedna**

Povprečna hitrost rasti in SD hitrosti rasti sta se v prvem letu zdravljenja izrazito povečali v primerjavi z izhodiščem; povečanje je bilo z odmerkom 0,066 mg/kg/dan večje kot z odmerkom 0,033 mg/kg/dan. Povprečna SD hitrosti rasti se je po 2-letnem zdravljenju ohranila nad 0 v obeh skupinah, v skupini z odmerkom 0,066 mg/kg/dan pa tudi po štirih letih zdravljenja. SD hitrosti rasti je bila med celotnim obdobjem preskušanja večja z odmerkom 0,066 mg/kg/dan kot z odmerkom 0,033 mg/kg/dan (slika 2).




Celotni nabor za analizo, imputacija podatkov s prenosom zadnjega opažanja (LOCF)
Izhodišče: hitrost telesne višine od 1 leta pred presejanjem do tedna 0.
Daljice napak označujejo 1*standardna napaka aritmetične sredine (SNAS)

**Slika 2 SD hitrosti rasti (nacionalno) od izhodišča do 208. tedna**

Podatke o končni višini so zbrali pri 24 pediatričnih bolnikih (18 vključenih v dveletno prospektivno, odprto, randomizirano študijo vzporednih skupin in 6, ki so bili obravnavani po protokolu brez randomizacije). Po uvodni dveletni prospektivni študiji se je uporaba zdravila Norditropin nadaljevala do končne višine. Ob koncu zdravljenja je večina preiskovancev (16/24) dosegla končno višino znotraj normalnega nacionalnega referenčnega območja (> 2 SD).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Intravenska infuzija zdravila Norditropin (33 ng/kg/min v obdobju 3 ur) devetim bolnikom s pomanjkanjem rastnega hormona je dala naslednje rezultate: serumski razpolovni čas 21,1 ± 1,7 min, hitrost presnovnega očistka 2,33 ± 0,58 ml/kg/min in volumen porazdelitve 67,6 ± 14,6 ml/kg.

Subkutano injiciranje 2,5 mg/$m^2$ zdravila Norditropin SimpleXx (Norditropin SimpleXx je injekcijski vložek z raztopino za injiciranje v injekcijskem peresniku Norditropin FlexPro) je pri 31 zdravih preiskovancih (pri katerih je bil endogeni somatropin zavrt s stalno infuzijo somatostatina) dalo naslednje rezultate:
Največja koncentracija humanega rastnega hormona (42 - 46 ng/ml) je bila dosežena po približno 4 urah. Po tem času je koncentracija rastnega hormona upadala z razpolovnim časom približno 2,6 ur. Poleg tega se je pokazalo, da so različne jakosti zdravila Norditropin SimpleXx bioekvivalentne tako med seboj, kakor tudi z zdravilom Norditropin za rekonstitucijo, danim zdravim osebam v subkutani injekciji.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših in podganah so raziskovali splošne farmakološke učinke na osrednje živčevje, srce, ožilje in dihala pri uporabi zdravila Norditropin SimpleXx, testiranega s pospešenim preizkusom degradacije in brez njega. Ocenjevali so tudi ledvično delovanje. Degradirano zdravilo se po učinku ni razlikovalo od zdravila Norditropin SimpleXx ali zdravila Norditropin. Pri vseh treh jakostih se je pokazalo pričakovano od odmerka odvisno zmanjšanje količine urina in zadrževanje natrijevih in klorovih ionov.

Pri podganah sta imeli zdravili Norditropin SimpleXx in Norditropin podobno farmakokinetiko. Dokazali so tudi, da je bil degradirani Norditropin SimpleXx bioekvivalenten zdravilu Norditropin SimpleXx.

Raziskave toksičnosti in lokalne tolerance z enkratnim in večkratnimi odmerki zdravila Norditropin SimpleXx oz. degradiranega zdravila, niso odkrile nobenih toksičnih učinkov ali okvar mišičnega tkiva.

Toksičnost poloksamera 188 so preizkušali pri miših, podganah, kuncih in psih in toksikološko relevantnih ugotovitev niso odkrili.
Poloksamer 188 se je hitro absorbiral z mesta injiciranja; na injekcijskem mestu ni bilo pomembnega zastajanja odmerka. Poloksamer 188 se je izločal predvsem v urinu.

Norditropin SimpleXx je injekcijski vložek z raztopino za injiciranje v injekcijskem peresniku Norditropin FlexPro.

# 6. FARMACEVTSKI PODATKI

## 6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
histidin
poloksamer 188
fenol
voda za injekcije
klorovodikova kislina za uravnavanje pH
natrijev hidroksid za uravnavanje pH

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili.

## 6.3 Rok uporabnosti

2 leti.
Po prvem odprtju: shranjujte največ 4 tedne v hladilniku (2 °C – 8 °C) *ali* največ 3 tedne pri temperaturi do 25 °C.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C) v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte.
Ne shranjujte v bližini zamrzovalnega razdelka.

Za navodila za shranjevanje po prvem odprtju glejte poglavje 6.3. Ne zamrzujte.

Kadar je napolnjen injekcijski peresnik Norditropin FlexPro v uporabi, je treba nanj po vsakem injiciranju namestiti pokrovček injekcijskega peresnika. Za vsako injiciranje vedno uporabite novo iglo.
Kadar napolnjen injekcijski peresnik ni v uporabi, igla nanj ne sme biti privita.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml: je večodmeren napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo, sestavljen iz injekcijskega vložka (brezbarvno steklo tipa I), trajno zataljenega v peresnik za injiciranje, izdelan iz plastičnih sestavnih delov in kovinskih vzmeti. Injekcijski vložek je na dnu zaprt z gumijastim zamaškom (zaporka iz gume tipa I), oblikovanim kot bat, na vrhu pa z laminiranim gumijastim zamaškom (zaporka iz gume tipa I) v obliki ploščice, zapečatenim z aluminijasto zaporko. Potisni gumb na injekcijskem peresniku je oranžne barve. Velikosti pakiranj: 1 napolnjen injekcijski peresnik in skupno pakiranje s 5 x 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml: je večodmeren napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo, sestavljen iz injekcijskega vložka (brezbarvno steklo tipa I), trajno zataljenega v peresnik za injiciranje, izdelan iz plastičnih sestavnih delov in kovinskih vzmeti. Injekcijski vložek je na dnu zaprt z gumijastim zamaškom (zaporka iz gume tipa I), oblikovanim kot bat, na vrhu pa z laminiranim gumijastim zamaškom (zaporka iz gume tipa I) v obliki ploščice, zapečatenim z aluminijasto zaporko. Potisni gumb na injekcijskem peresniku je modre barve. Velikosti pakiranj: 1 napolnjen injekcijski peresnik in skupno pakiranje s 5 x 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml: je večodmeren napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo, sestavljen iz injekcijskega vložka (brezbarvno steklo tipa I), trajno zataljenega v peresnik za injiciranje, izdelan iz plastičnih sestavnih delov in kovinskih vzmeti. Injekcijski vložek je na dnu zaprt z gumijastim zamaškom (zaporka iz gume tipa I), oblikovanim kot bat, na vrhu pa z laminiranim

gumijastim zamaškom (zaporka iz gume tipa I) v obliki ploščice, zapečatenim z aluminijasto zaporko. Potisni gumb na injekcijskem peresniku je zelene barve. Velikosti pakiranj: 1 napolnjen injekcijski peresnik in skupno pakiranje s 5 x 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Napolnjen injekcijski peresnik je pakiran v škatli.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Norditropin FlexPro je napolnjen injekcijski peresnik, namenjen za uporabo z iglami NovoFine ali NovoTwist za enkratno uporabo, dolžine do 8 mm.

Z zdravilom Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml lahko injicirate največ 2,0 mg somatropina na odmerek v korakih po 0,025 mg somatropina.
Z zdravilom Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml lahko injicirate največ 4,0 mg somatropina na odmerek v korakih po 0,050 mg somatropina.
Z zdravilom Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml lahko injicirate največ 8,0 mg somatropina na odmerek v korakih po 0,1 mg somatropina.

Da boste zagotovili pravilno odmerjanje in preprečili injiciranje zraka, morate pred prvim injiciranjem preveriti pretok rastnega hormona. Ne uporabite injekcijskega peresnika Norditropin FlexPro, če se na konici igle ne pokaže kapljica rastnega hormona. Odmerek izberete tako, da vrtite izbirnik odmerka, dokler se v okencu ohišja ne pokaže želeni odmerek. Če izberete napačen odmerek, ga lahko popravite tako, da izbirnik odmerka obrnete v nasprotni smeri. Za injiciranje odmerka pritisnite potisni gumb.

Zdravila Norditropin FlexPro se nikoli ne sme močno stresati.

Zdravila Norditropin FlexPro ne uporabljajte, če je raztopina za injiciranje motna ali spremenjene barve. To preverite tako, da injekcijski peresnik enkrat ali dvakrat obrnete na glavo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/00/01126/001-006

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 4.9.2000
Datum zadnjega podaljšanja: 13.02.2015

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3.6.2026