1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Norditropin FlexPro: 5 mg/1,5 ml
Eén ml oplossing bevat 3,3 mg somatropine

Norditropin FlexPro: 10 mg/1,5 ml
Eén ml oplossing bevat 6,7 mg somatropine

Norditropin FlexPro: 15 mg/1,5 ml
Eén ml oplossing bevat 10 mg somatropine

somatropine (in *E. coli* geproduceerd via recombinant DNA)

1 mg somatropine komt overeen met 3 IE (Internationale Eenheden) somatropine

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Heldere, kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kinderen:
Groeiachterstand door groeihormoondeficiëntie (GHD)

Groeiachterstand bij meisjes ten gevolge van dysgenesie van de gonaden (Turner-syndroom)

Groeiachterstand bij prepuberale kinderen ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie

Groeistoornis (huidige lengte SDS < -2,5 en met een voor ouderlengte gecorrigeerde lengte SDS < -1) bij kinderen die klein geboren zijn in functie van de duur van de zwangerschap, met een geboortegewicht en/of lengte kleiner dan -2 Standaarddeviaties (SD), bij wie geen inhaalgroei (groeisnelheid SDS < 0 gedurende het laatste jaar) is opgetreden tegen de leeftijd van 4 jaar of later.

Groeiachterstand ten gevolge van het Noonan-syndroom.

Volwassenen:
Groeihormoondeficiëntie vanaf de kindertijd:
Patiënten met groeihormoondeficiëntie tijdens de kindertijd moeten na voltooiing van de groei opnieuw geëvalueerd worden op de secretiecapaciteit voor groeihormoon. Onderzoek is niet nodig voor diegenen met meer dan drie hypofysaire hormoondeficiënties, met ernstige GHD ten gevolge van een gekende genetische oorzaak, ten gevolge van structurele hypothalamo-hypofysaire abnormaliteiten, ten gevolge van een tumor van het centraal zenuwstelsel of ten gevolge van een hoge dosis craniale bestraling, of bij GHD ten gevolge van een hypofysaire/hypothalamische ziekte of trauma, indien de IGF-1-serumwaarden (*Insulin-like Growth Factor-1*) < -2 SDS zijn na ten minste 4 weken stoppen van groeihormoonbehandeling.
Bij alle andere patiënten is een IGF-1-evaluatie en één groeihormoon dynamische test vereist.

Groeihormoondeficïentie vanaf de volwassen leeftijd:
Ernstige GHD ten gevolge van een bekende hypothalamo-hypofysaire aandoening, craniale bestraling en hersenschade ten gevolge van een trauma. GHD dient samen te gaan met één ander hormoontekort met uitzondering van prolactine. GHD dient te worden aangetoond door een dynamische test nadat adequate substitutietherapie van elke andere deficiëntie werd ingesteld.

Bij volwassenen wordt de insulinetolerantietest als dynamische test aanbevolen. Indien de insulinetolerantietest gecontra-indiceerd is, dient men alternatieve dynamische testen uit te voeren. De gecombineerde arginine-GHRH-test wordt aanbevolen. Een arginine- of glucagontest kan ook overwogen worden. Deze testen bezitten evenwel een minder gestaafde diagnostische waarde dan de insulinetolerantietest.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Norditropin mag enkel worden voorgeschreven door artsen met een specialistische kennis van de therapeutische indicatie.

Dosering

De dosering is individueel en moet steeds worden aangepast in overeenstemming met de individuele klinische en biochemische respons op de behandeling.

De algemeen aanbevolen doseringen zijn:

Pediatrische patiënten:
Groeihormoontekort
0,025-0,035 mg/kg/dag of 0,7-1,0 mg/m^2/dag
Bij blijvende GHD na voltooiing van de groei, dient de groeihormoonbehandeling voortgezet te worden om een volledige somatische volwassen ontwikkeling te bereiken met inbegrip van de vetvrije massa en de minerale botontwikkeling (voor meer informatie betreffende de dosering, zie *Substitutietherapie bij volwassenen*).

Turner-syndroom
0,045-0,067 mg/kg/dag of 1,3-2,0 mg/m^2/dag

Chronische nierinsufficiëntie
0,050 mg/kg/dag of 1,4 mg/m^2/dag (zie rubriek 4.4)

Kinderen die klein geboren zijn in functie van de duur van de zwangerschap
0,035 mg/kg/dag of 1,0 mg/m^2/dag

Een dosis van 0,035 mg/kg/dag wordt gewoonlijk aanbevolen tot de eindlengte is bereikt (zie rubriek 5.1).
De behandeling dient na het eerste jaar behandeling te worden gestaakt als de groeisnelheid SDS kleiner is dan + 1.
De behandeling dient te worden gestaakt als de groeisnelheid < 2 cm/jaar is en, als bevestiging noodzakelijk is, de botleeftijd > 14 jaar (meisjes) of > 16 jaar (jongens) is, wat overeenstemt met het sluiten van de epifysairschijven.

Noonan-syndroom:
0,066 mg/kg/dag is de aanbevolen dosis, hoewel in sommige gevallen 0,033 mg/kg/dag voldoende kan zijn (zie rubriek 5.1).
De behandeling dient te worden gestaakt op het moment van de sluiting van de epifysairschijven (zie rubriek 4.4).

Volwassen patiënten:
Substitutietherapie bij volwassenen
De dosering moet aangepast worden aan de behoeften van de individuele patiënt.
Bij patiënten met GHD vanaf de kindertijd is de aanbevolen dosis voor het heropstarten van de behandeling 0,2-0,5 mg/dag met erop volgend dosisaanpassing op basis van de IGF-1-concentratiebepaling.
Bij patiënten met GHD vanaf de volwassen leeftijd, wordt het aanbevolen de behandeling te starten met een lage dosis: 0,1-0,3 mg/dag. Het wordt aanbevolen de dosering geleidelijk maandelijks te verhogen in functie van de klinische respons en de ongewenste effecten bij de patiënt. De IGF-1 serumspiegel kan gebruikt worden als richtlijn om de dosering aan te passen. Vrouwen kunnen hogere doses nodig hebben dan mannen, terwijl mannen in de loop van de tijd een toenemende IGF-1-gevoeligheid vertonen. Dit betekent dat er een risico bestaat dat vrouwen, vooral diegenen onder orale oestrogenenbehandeling, onderbehandeld worden, terwijl mannen overbehandeld worden.
De vereiste dosis vermindert met de leeftijd. De onderhoudsdosering varieert sterk van persoon tot persoon, maar bedraagt zelden meer dan 1,0 mg/dag.

Wijze van toediening

In het algemeen wordt aanbevolen het product dagelijks ’s avonds subcutaan toe te dienen. Om het optreden van lipoatrofie te voorkomen, moet men regelmatig de injectieplaats afwisselen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Somatropine dient niet gebruikt te worden wanneer er enige aanwijzing is van activiteit van een tumor. Intracraniale tumoren moeten inactief zijn en de kankerbehandeling dient voltooid te zijn alvorens een therapie met groeihormoon (GH) te starten. De behandeling dient te worden gestaakt als er aanwijzingen zijn van groei van tumoren.

Somatropine dient niet gebruikt te worden voor de stimulatie van de longitudinale groei bij kinderen met gesloten epifysairschijven.

Patiënten met een acute kritische aandoening die lijden aan complicaties na een openhartoperatie, abdominale chirurgie, meervoudig trauma ten gevolge van een ongeval, acute ademhalingsinsufficiëntie of vergelijkbare aandoeningen dienen niet te worden behandeld met somatropine (zie rubriek 4.4).

Bij kinderen met chronische nierinsufficiëntie dient de behandeling met Norditropin FlexPro te worden gestaakt bij niertransplantatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid
Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het lotnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Kinderen die met somatropine worden behandeld, dienen regelmatig onderzocht te worden door een arts die gespecialiseerd is in de groei bij kinderen. De behandeling met somatropine moet altijd worden ingesteld door een arts gespecialiseerd in de diagnostiek en de behandeling van groeihormoondeficiëntie. Dat geldt ook voor de behandeling van het Turner-syndroom, van chronische nierinsufficiëntie, van de groeiachterstand bij kinderen die klein geboren zijn in functie van de duur van de zwangerschap en van het Noonan-syndroom. De gegevens over de volwassenen eindlengte na gebruik van Norditropin zijn beperkt bij kinderen met het Noonan-syndroom en zijn niet beschikbaar bij kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

De maximaal aanbevolen dagelijkse dosis mag niet worden overschreden (zie rubriek 4.2).

Stimulatie van de longitudinale groei bij kinderen kan enkel verwacht worden zolang de epifysairschijven niet gesloten zijn.

Kinderen
Behandeling van groeihormoondeficiëntie bij patiënten met het Prader-Willi-syndroom
Er zijn gevallen gemeld van plotselinge dood na het opstarten van somatropinetherapie bij patiënten met het Prader-Willi-syndroom, die één of meer van de volgende risicofactoren hadden: ernstige obesitas, voorgeschiedenis van obstructie van de bovenste luchtwegen of slaapapneu of een niet-gediagnosticeerde respiratoire infectie.

Klein geboren voor de duur van de zwangerschap
Bij kinderen die klein geboren zijn voor de duur van de zwangerschap, moeten andere medische oorzaken of behandelingen die de groeistoornis zouden kunnen verklaren, uitgesloten worden vóór aanvang van de behandeling.

Ervaring met het opstarten van groeihormoonbehandeling bij patiënten die klein geboren zijn in functie van de duur van de zwangerschap rond de start van de puberteit is beperkt. Bijgevolg is het niet aanbevolen de behandeling in te stellen rond de start van de puberteit.
Ervaring bij patiënten met het Silver-Russell syndroom is beperkt.

Turner-syndroom
De opvolging van de groei van handen en voeten bij patiënten met Turner-syndroom behandeld met somatropine is aanbevolen en een dosisreductie naar de lagere waarden van het dosisinterval moet overwogen worden indien een toegenomen groei wordt waargenomen.

Meisjes met het Turner-syndroom hebben in het algemeen een verhoogd risico op otitis media, daarom is een otologische evaluatie tenminste jaarlijks aanbevolen.

Chronische nierinsufficiëntie
De dosering bij kinderen met chronische nierinsufficiëntie is individueel verschillend en moet worden aangepast in functie van de individuele respons op de behandeling (zie rubriek 4.2). De groeistoornis dient duidelijk te zijn vastgesteld vóór de behandeling met somatropine door het volgen van de groei onder een optimale behandeling van de nierinsufficiëntie gedurende een jaar. Conservatieve medicamenteuze behandeling van de uremie en zo nodig dialyse dienen te worden gehandhaafd tijdens de behandeling met somatropine.

Patiënten met chronische nierinsufficiëntie vertonen gewoonlijk een afname in nierfunctie als natuurlijk beloop van hun ziekte. Uit voorzorg dient men echter, tijdens de behandeling met somatropine, de nierfunctie te controleren op een excessieve afname of een toename van de glomerulaire filtratiesnelheid (wat zou kunnen wijzen op hyperfiltratie).

Scoliose
Het is bekend dat scoliose vaker voorkomt bij sommige patiëntengroepen behandeld met somatropine, bijvoorbeeld voor het Turner-syndroom en het Noonan-syndroom. Bovendien kan een snelle groei bij alle kinderen progressie van scoliose veroorzaken. Er is niet aangetoond dat somatropine de incidentie of ernst van scoliose doet toenemen. Tekenen van scoliose moeten opgevolgd worden tijdens de behandeling.

Bloedglucose en insuline
Bij kinderen met het Turner-syndroom en bij kinderen die klein geboren zijn in functie van de duur van de zwangerschap, wordt aanbevolen het nuchter insuline- en bloedglucosegehalte te meten voor aanvang van de behandeling en daarna jaarlijks. Bij patiënten met een verhoogd risico op

diabetes mellitus (bv. familiale voorgeschiedenis van diabetes, obesitas, ernstige insulineresistentie, *acanthosis nigricans*) moet een orale glucosetolerantietest (OGTT) uitgevoerd worden. Indien diabetes wordt vastgesteld, mag somatropine niet toegediend worden.

Gezien het effect van somatropine op het koolhydraatmetabolisme, dienen patiënten gecontroleerd te worden op symptomen van glucose-intolerantie.

IGF-1
Bij kinderen met het Turner-syndroom en bij kinderen die klein geboren zijn in functie van de duur van de zwangerschap, wordt aanbevolen de IGF-1 spiegel te meten voor aanvang van de behandeling en nadien 2 maal per jaar. Als bij herhaalde meting de IGF-1 spiegels +2 Standaard Deviaties (SD) overschrijden in vergelijking met de referentiewaarden voor leeftijd en puberteitsstadium, dient de dosis verminderd te worden om IGF-1 spiegels binnen de normale waarden te bereiken.
Een gedeelte van de lengtewinst die is behaald bij somatropinebehandeling van kinderen die klein geboren zijn in functie van de duur van de zwangerschap kan verloren gaan, als de behandeling wordt gestopt voor het bereiken van de eindlengte.

Epifysiolyse van de femurkop en osteonecrose
Bij patiënten met endocriene aandoeningen, waaronder groeihormoondeficiëntie, kan epifysiolyse van de femurkop vaker voorkomen dan bij de algemene bevolking. Bij behandeling met groeihormoon tijdens de kindertijd kan een heupepifyse optreden. Osteonecrose van de femurkop (inclusief ziekte van Legg–Calvé–Perthes) is gerapporteerd bij patiënten die behandeld worden met somatropine. Kinderen met aanhoudende heup- en/of knieklachten en/of mank lopen tijdens behandeling met somatropine dienen klinisch te worden onderzocht.

Volwassenen
Groeihormoondeficiëntie bij volwassenen
Groeihormoondeficiëntie bij volwassenen is een levenslange aandoening en dient dan ook dienovereenkomstig te worden behandeld. De ervaring bij patiënten ouder dan 60 jaar en bij patiënten die meer dan vijf jaar behandeld worden voor groeihormoondeficiëntie is echter nog beperkt.

Volwassenen en kinderen
Pancreatitis
Hoewel zeldzaam, moet pancreatitis worden overwogen bij patiënten die met somatropine behandeld worden en die buikpijn ontwikkelen, vooral bij kinderen.

Algemeen
Neoplasmata
Er is geen bewijs voor een verhoogd risico op nieuwe primaire neoplasma bij kinderen of volwassenen die behandeld werden met somatropine.

Bij patiënten bij wie de tumor of de maligne aandoening in volledige remissie was, ging de behandeling met somatropine niet gepaard met een hoger percentage herval.

Een algemeen licht verhoogd risico op een tweede neoplasma werd geobserveerd bij patiënten die tijdens hun jeugd kanker hebben overleefd en die behandeld werden met groeihormoon, met als meest voorkomende intracraniële tumoren. De dominante risicofactor voor het tweede neoplasma lijkt een voorafgaande blootstelling aan straling te zijn.

Patiënten bij wie de maligne aandoening volledig in remissie is, dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op een eventueel recidief na het opstarten van de behandeling met somatropine.

Leukemie
Er werden gevallen van leukemie gerapporteerd bij een klein aantal patiënten met groeihormoondeficiëntie, van wie er enkele werden behandeld met somatropine. Er is echter geen bewijs dat de incidentie van leukemie is verhoogd bij patiënten zonder predisponerende factoren die met somatropine worden behandeld.

Benigne intracraniale hypertensie
Bij ernstige of recidiverende hoofdpijn, visusstoornissen, misselijkheid en/of braken wordt aanbevolen een fundoscopie uit te voeren om papiloedeem op te sporen. Indien het papiloedeem wordt bevestigd, moet de diagnose van benigne intracraniale hypertensie in overweging worden genomen en moet de behandeling met somatropine zo nodig worden gestaakt.

Er zijn momenteel nog onvoldoende gegevens om de klinische besluitvorming te leiden bij patiënten bij wie de intracraniale hypertensie verdwenen is. Als de behandeling met somatropine wordt hervat, moet de patiënt nauwlettend worden gevolgd op symptomen van intracraniale hypertensie.

Patiënten met groeihormoondeficiëntie ten gevolge van een intracraniaal letsel moeten frequent worden onderzocht teneinde een eventuele progressie of een recidief van het onderliggende maligne proces te detecteren.

Schildklierwerking
Somatropine bevordert de extrathyroïdale omzetting van T4 naar T3 en kan zodoende beginnende hypothyroïdie aan het licht brengen. Het opvolgen van de schildklierwerking dient daarom bij elke patiënt te gebeuren. Bij patiënten met hypopituïtarisme moet de standaardsubstitutiebehandeling van dichtbij opgevolgd worden wanneer somatropine wordt toegediend.

Bij patiënten met een progressieve aandoening van de hypofyse kan hypothyroïdie ontstaan.
Patiëntes met het Turner-syndroom hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van primaire hypothyroïdie, dat met anti-thyroid antilichamen in verband wordt gebracht. Omdat hypothyroïdie de werking van somatropine beïnvloedt, dient de schildklierfunctie van de patiënten regelmatig gecontroleerd te worden en dienen patiënten indien aangewezen een substitutiebehandeling met schildklierhormoon te krijgen.

Insulinegevoeligheid
Omdat somatropine de insulinegevoeligheid kan verminderen, dienen patiënten gecontroleerd te worden voor tekenen van glucose-intolerantie (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met diabetes mellitus, kan het nodig zijn de insulinedosis aan te passen na het instellen van de behandeling met een product dat somatropine bevat. Patiënten met diabetes- of glucose-intolerantie dienen nauwgezet opgevolgd te worden gedurende de behandeling met somatropine.

Antilichamen
Zoals bij alle producten die somatropine bevatten, kan een klein percentage van de patiënten antilichamen aanmaken tegen somatropine. De bindingscapaciteit van deze antilichamen is laag en er is geen effect op de groeisnelheid. Onderzoek naar de aanwezigheid van antilichamen tegen somatropine dient bij elke patiënt die niet reageert op de therapie uitgevoerd te worden.

Acute bijnierinsufficiëntie
Introductie van de behandeling met somatropine kan leiden tot remming van 11βHSD-1 en verlaagde serumcortisolconcentraties. Bij patiënten die

met somatropine worden behandeld, kan eerder niet-gediagnosticeerd centraal (secundair) hypoadrenalisme worden vastgesteld, en glucocorticoïd substitutietherapie kan nodig zijn. Bovendien kan het voor patiënten die worden behandeld met glucocorticoïd substitutietherapie voor eerder gediagnosticeerd hypoadrenalisme nodig zijn een verhoging van hun onderhouds- of stressdoses door te voeren na de start van de behandeling met somatropine (zie rubriek 4.5).

Gebruik met orale oestrogenenbehandeling
Als een vrouw die somatropine gebruikt, start met orale oestrogenenbehandeling, kan het nodig zijn de somatropine-dosis te verhogen om de serum-IGF-1-waarden binnen de normale waarden, geschikt voor de leeftijd, te kunnen behouden. Omgekeerd, wanneer een vrouw die somatropine gebruikt, stopt met orale oestrogenenbehandeling, kan het nodig zijn de somatropine-dosis te verlagen om een overmaat aan groeihormoon en/of bijwerkingen te vermijden (zie rubriek 4.5).

Ervaring met klinische studies
Twee placebo-gecontroleerde klinische studies bij patiënten opgenomen op intensieve zorgen hebben een hogere mortaliteit aangetoond bij patiënten met een acute kritische aandoening door complicaties na een openhartoperatie of abdominale chirurgie, meervoudig trauma ten gevolge van een ongeval of acute ademhalingsinsufficiëntie en die behandeld werden met hoge doses somatropine (5,3-8 mg/dag). De veiligheid van het voortzetten van de behandeling met somatropine bij patiënten die behandeld worden met een substitutiedosis voor de goedgekeurde indicaties en deze ziektes ontwikkelen, is niet vastgesteld. Derhalve dient het mogelijke voordeel van voortzetting van de behandeling met somatropine bij patiënten met een acute kritische aandoening te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's.

Een open, gerandomiseerde klinische studie (dosisinterval 0,045-0,090 mg/kg/dag) bij patiëntes met Turner-syndroom heeft een tendens aangetoond tot een dosisafhankelijk risico op *otitis externa* en *otitis media*. De toename aan oorinfecties gaf geen aanleiding tot meer ooroperaties/trommelvliesbuisjes vergeleken met de lager gedoseerde groep in de studie.

Hulpstoffen
Norditropin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1,5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige behandeling met glucocorticoïden remt het groeibevorderende effect van Norditropin. Patiënten met ACTH-deficiëntie moeten hun glucocorticoïd substitutietherapie zorgvuldig laten aanpassen om elk remmend effect op de groei te voorkomen.
Groeihormoon vermindert de omzetting van cortison tot cortisol en kan eerder niet-ontdekt centraal hypoadrenalisme onthullen of lage-dosering glucocorticoïd substitutietherapie onwerkzaam maken (zie rubriek 4.4).

Bij vrouwen onder orale oestrogenensubstitutie kan een hogere dosis groeihormoon nodig zijn om het behandelingsdoel te bereiken (zie rubriek 4.4).

Gegevens uit een interactiestudie, uitgevoerd bij volwassenen met een groeihormoondeficiëntie, suggereren dat somatropinetoediening de klaring van bestanddelen kan verhogen waarvan bekend is dat zij door cytochroom P450 iso-enzymen worden gemetaboliseerd. De klaring van bestanddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450 3A4 (bv. geslachtshormonen, corticosteroïden, anticonvulsiva en ciclosporine) kan in het bijzonder verhoogd zijn en resulteren in lagere plasmawaarden van deze bestanddelen. De klinische significantie hiervan is onbekend.

Het effect van somatropine op de eindlengte kan ook beïnvloed worden door additionele behandeling met andere hormonen, bv. gonadotropine, anabole steroïden, oestrogeen en schildklierhormoon.

Bij patiënten die behandeld worden met insuline dient de insulinedosis mogelijks te worden aangepast na het opstarten van de behandeling met somatropine (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de effecten op zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling. Er zijn geen klinische gegevens omtrent blootstelling tijdens de zwangerschap. Hierdoor wordt het gebruik van producten die somatropine bevatten niet aanbevolen gedurende de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie aanwenden.

Borstvoeding

Er werden geen klinische studies uitgevoerd met producten die somatropine bevatten bij vrouwen die borstvoeding gaven. Het is niet bekend of somatropine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer producten die somatropine bevatten, worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er is met Norditropin geen vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Norditropin FlexPro heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Patiënten met een groeihormoondeficiëntie worden gekenmerkt door een tekort aan extracellulair volume. Wanneer de behandeling met somatropine wordt gestart, wordt dit tekort gecorrigeerd. Vochtretentie met perifeer oedeem kan optreden, vooral bij volwassenen. Soms kan bij volwassenen het carpaal-tunnelsyndroom optreden. De symptomen zijn doorgaans tijdelijk en dosisafhankelijk, waardoor het soms nodig is de dosis tijdelijk te verminderen.
Lichte gewrichtspijn, spierpijn en paresthesieën kunnen eveneens optreden, maar deze symptomen verdwijnen gewoonlijk spontaan.

Bij kinderen treden soms of zelden bijwerkingen op.

Ervaring verkregen tijdens klinische studies:

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)
Voedings- en stofwisselings-stoornissen			Diabetes mellitus type 2 bij volwassenen	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn en paresthesie bij volwassenen	Carpaal-tunnelsyndroom bij volwassenen. Hoofdpijn bij kinderen	
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Pruritus bij volwassenen	Rash bij kinderen
Skeletspierstelsel-, bindweefselaandoeningen		Artralgie, gewrichtsstijfheid en myalgie bij volwassenen	Spierstijfheid bij volwassenen	Artralgie en myalgie bij kinderen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Bij volwassenen en kinderen, gynaecomastie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Perifeer oedeem bij volwassenen (zie tekst hierboven)		Pijn ter hoogte van de injectieplaats bij volwassenen en kinderen. Reactie op de injectieplaats bij kinderen	Perifeer oedeem bij kinderen

Bij kinderen met Turner-syndroom werd een toegenomen groei van handen en voeten gedurende de behandeling met somatropine gemeld.

Een open, gerandomiseerde, klinische studie bij patiënten met Turner-syndroom behandeld met hoge doses Norditropin, heeft een tendens tot een verhoogde incidentie van *otitis media* aangetoond. De toename van oorinfecties gaf echter geen aanleiding tot meer ooroperaties/trommelvliesbuisjes vergeleken met de lager gedoseerde groep in de studie.

Postmarketingervaring:

Naast de bijwerkingen die hierboven werden vermeld, werden de bijwerkingen die hieronder opgelijst staan spontaan gerapporteerd en in het algemeen beschouwd als mogelijk gerelateerd aan een behandeling met Norditropin. De frequenties van deze bijwerkingen kunnen niet bepaald worden met de beschikbare gegevens:

– Neoplasmata, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen): Leukemie werd gemeld bij een klein aantal patiënten met een groeihormoondeficiëntie (zie rubriek 4.4.)
– Immuunsysteemaandoeningen: Overgevoeligheid (zie rubriek 4.3). Aanmaak van antilichamen gericht tegen somatropine. De titers en bindingscapaciteiten van deze antilichamen waren zeer laag en beïnvloedden de groei ten gevolge van behandeling met Norditropin niet
– Endocriene aandoeningen: Hypothyroïdie. Daling van de serumthyroxinespiegel (zie rubriek 4.4)
– Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Hyperglykemie (zie rubriek 4.4)
– Zenuwstelselaandoeningen: Benigne intracraniale hypertensie (zie rubriek 4.4)
– Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: Osteonecrose van de femurkop en ziekte van Legg-Calvé-Perthes (pediatrische populatie) (zie rubriek 4.4). De ziekte van Legg-Calvé-Perthes zou frequenter kunnen voorkomen bij patiënten met een klein gestalte
– Onderzoeken: Toename van het alkalisch fosfatase in bloed.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Een acute overdosering kan initieel leiden tot hypoglykemie, gevolgd door hyperglykemie. Hypoglykemie werd via bloedonderzoek vastgesteld, doch zonder klinische symptomen.
Een overdosering op lange termijn zou tot uiting kunnen komen in tekenen en symptomen die overeenstemmen met de bekende effecten van een teveel aan humaan groeihormoon.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Somatropine en somatropine-agonisten. ATC-code: H01AC01.

Werkingsmechanisme

Norditropin FlexPro bevat somatropine, humaan groeihormoon dat wordt aangemaakt door middel van recombinante DNA-technologie. Dit anabool peptide bestaat uit 191 aminozuren gestabiliseerd door twee disulfidebruggen en heeft een moleculair gewicht van ongeveer 22.000 Dalton.

De belangrijkste effecten van somatropine zijn het stimuleren van bot- en somatische groei. Daarnaast heeft het een belangrijk effect op de metabole processen in het lichaam.

Farmacodynamische effecten

Bij behandeling van groeihormoondeficiëntie normaliseert de lichaamssamenstelling met als resultaat een toename van de vetvrije massa en een afname van de vetmassa.
De meeste effecten van somatropine worden gemedieerd via IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) dat geproduceerd wordt in alle weefsels van het lichaam, maar voornamelijk in de lever.
IGF-1 is voor meer dan 90% gebonden aan bindingseiwitten (IGFBP), waarvan IGFBP-3 het belangrijkste is.

Het lipolytisch en eiwitsparend effect van dit hormoon wordt bijzonder belangrijk tijdens stress.

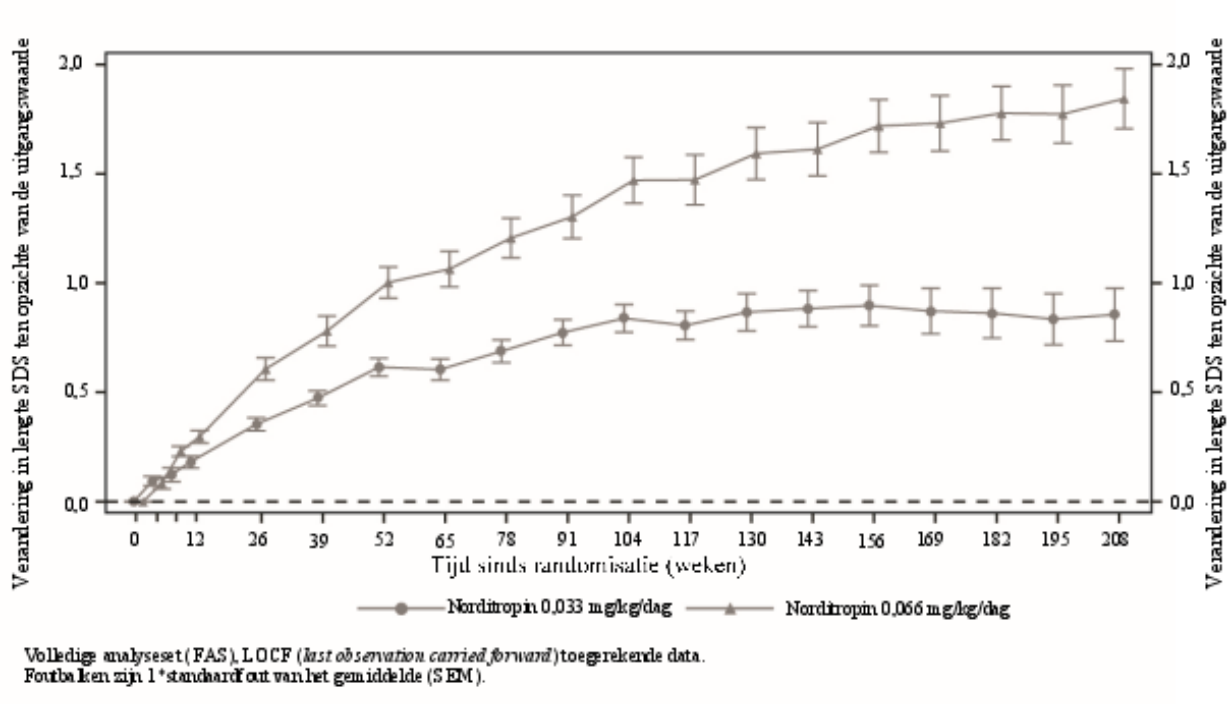
Somatropine stimuleert eveneens het botmetabolisme, zoals blijkt uit de stijging van de plasmaconcentraties van biochemische botmarkers. Bij volwassenen vermindert de botmassa licht tijdens de eerste maanden van de behandeling door een meer uitgesproken botresorptie. Een langdurige behandeling verhoogt evenwel de botmassa.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinisch onderzoek bij kinderen die klein geboren zijn in functie van de duur van de zwangerschap, werden doses van 0,033 en 0,067 mg/kg/dag gebruikt tot het bereiken van de eindlengte. Bij 56 patiënten die continu behandeld werden en die hun eindlengte (bijna) bereikt hadden, was de gemiddelde lengteverandering vanaf de start van de behandeling +1,90 SDS (0,033 mg/kg/dag) en +2,19 SDS (0,067 mg/kg/dag). Literatuurgegevens over onbehandelde kinderen die klein geboren zijn in functie van de duur van de zwangerschap en die geen spontane inhaalgroei hadden, suggereren een late groei van 0,5 SDS. Veiligheidsgegevens op lange termijn zijn nog beperkt.

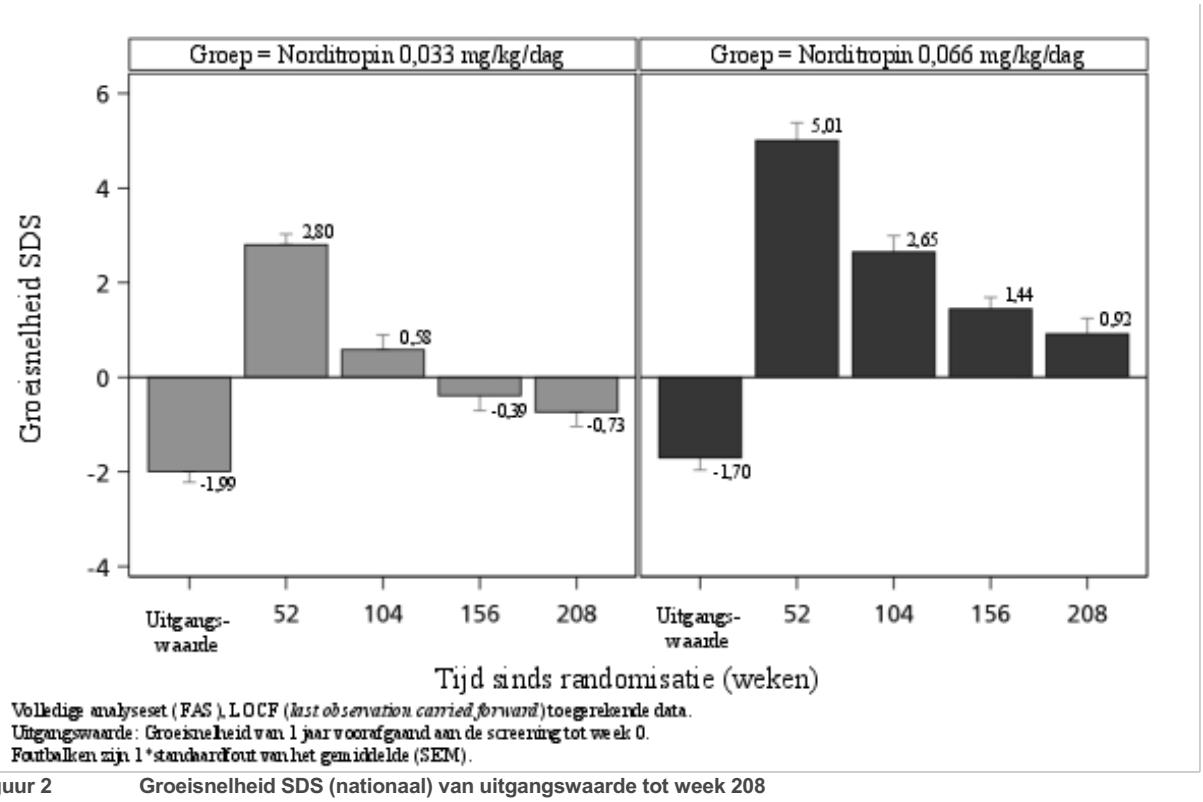
Een groeibevorderend effect werd waargenomen na 104 weken (primair eindpunt) en 208 weken behandeling met een eenmaal daagse dosering van Norditropin 0,033 mg/kg/dag en 0,066 mg/kg/dag bij 51 kinderen van 3 tot <11 jaar met een kleine gestalte ten gevolge van het Noonan-syndroom.

Een statistisch significante toename ten opzichte van de uitgangswaarde van de gemiddelde lengte SDS werd waargenomen op 104 weken (primair eindpunt) met 0,033 mg/kg/dag (0,84 SDS) en 0,066 mg/kg/dag (1,47 SDS). Een gemiddeld verschil van 0,63 SDS [95% BI: 0,38; 0,88] werd waargenomen tussen de groepen op 104 weken; het verschil was groter na 208 weken met een gemiddeld verschil van 0,99 SDS [95% BI: 0,62; 1,36] (figuur 1).



Figuur 1 **Verandering in lengte SDS (nationaal) ten opzichte van uitgangswaarde tot week 208**

De gemiddelde groeisnelheid en de groeisnelheid SDS namen aanzienlijk toe ten opzichte van de uitgangswaarde gedurende het eerste jaar van behandeling, met een grotere toename met 0,066 mg/kg/dag dan met 0,033 mg/kg/dag. De gemiddelde groeisnelheid SDS werd in beide groepen behouden boven 0 na een behandeling van twee jaar en ook na vier jaar behandeling in de groep met 0,066 mg/kg/dag. De groeisnelheid SDS was groter met 0,066 mg/kg/dag dan met 0,033 mg/kg/dag gedurende de studieperiode (figuur 2).



Figuur 2 **Groeisnelheid SDS (nationaal) van uitgangswaarde tot week 208**

Gegevens over de eindlengte werden verzameld bij 24 pediatrische patiënten (18 opgenomen in een twee jaar durende prospectieve, open label, gerandomiseerde, parallelle groep studie en 6 die het protocol zonder randomisatie hadden gevolgd). Na de initiële tweejarige prospectieve studie werd Norditropin voortgezet tot de eindlengte. Aan het einde van de behandeling bereikte de meerderheid van de personen (16/24) een eindlengte binnen het normale nationale referentiebereik (>2 SDS).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na i.v. infusie van Norditropin (33 ng/kg/min gedurende 3 uur) bij negen patiënten met groeihormoondeficiëntie werden de volgende resultaten gemeten: de serumhalfwaardetijd bedroeg 21,1 ± 1,7 min, de metabole klaring 2,33 ± 0,58 ml/kg/min en het distributievolume 67,6 ± 14,6 ml/kg.

De s.c. injectie van Norditropin SimpleXx (Norditropin SimpleXx is de patroon die zich in Norditropin FlexPro bevindt en die de oplossing voor injectie bevat) 2,5 mg/m^2 bij 31 gezonde personen (bij wie de endogene somatropine onderdrukt werd door een continu infuus van somatostatine) gaf de volgende resultaten: een maximale concentratie aan humaan groeihormoon (42-46 ng/ml) werd bekomen na ongeveer 4 uur. Nadien daalde de groeihormoonspiegel met een halfwaardetijd van ongeveer 2,6 uur.
De verschillende concentraties van Norditropin SimpleXx toonden bovendien hun bioequivalentie aan, zowel onderling als in vergelijking met Norditropin voor reconstitutie, na subcutane inspuiting bij gezonde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De algemene farmacologische effecten op het CZS en op het cardiovasculaire en respiratoire stelsel na de toediening van al dan niet aan versnelde afbraak onderworpen Norditropin SimpleXx, werden bestudeerd bij muizen en ratten; de nierfunctie werd ook geëvalueerd.
Vergeleken met Norditropin SimpleXx en Norditropin toonde het aan afbraak onderworpen product geen verschillend effect. De drie preparaten toonden de verwachte dosisgebonden urinevolumevermindering en natrium- en chloorionenretentie.

Bij ratten werd een gelijkaardige farmacokinetiek aangetoond tussen Norditropin SimpleXx en Norditropin. De bio-equivalentie tussen Norditropin SimpleXx en Norditropin SimpleXx dat aan afbraak werd onderworpen, werd eveneens aangetoond.

De studies over de lokale tolerantie en toxiciteit na een enkelvoudige dosis en na herhaalde doses van Norditropin SimpleXx of het gedegradeerde product, hebben geen enkel toxisch effect of spierweefselletsel aangetoond.

De toxiciteit van poloxameer 188 werd getest bij muizen, ratten, konijnen en honden zonder enig resultaat van toxicologische aard aan het licht te brengen. Ter hoogte van de injectieplaats werd poloxameer 188 snel geresorbeerd zonder significante retentie van de dosis op de injectieplaats. Poloxameer 188 werd hoofdzakelijk via de urine uitgescheiden.

Norditropin SimpleXx is de patroon die zich in Norditropin FlexPro bevindt en die de oplossing voor injectie bevat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Histidine
Poloxameer 188
Fenol
Water voor injecties
Zoutzuur voor pH-aanpassing
Natriumhydroxide voor pH-aanpassing

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.
Na de eerste ingebruikneming: bewaren gedurende maximaal 4 weken in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Als alternatief mag het geneesmiddel worden bewaard gedurende maximaal 3 weken beneden 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C) in de buitenverpakking, ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren. Niet in de buurt van koelelementen bewaren.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3. Niet in de vriezer bewaren.

Wanneer in gebruik, plaats na elke injectie altijd de pendop weer op de Norditropin FlexPro voorgevulde pen. Gebruik altijd een nieuwe naald voor elke injectie.
De naald mag niet op de voorgevulde pen geschroefd zitten als ze niet gebruikt wordt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml is een voorgevulde wegwerppen voor meervoudig gebruik, opgebouwd uit een patroon (kleurloos glas type I) dat blijvend is vastgemaakt in een injectiepen, bestaande uit plastic onderdelen en metalen veren. De bodem van de patroon is afgesloten met een rubber stopper (type I rubberen sluitingen) die dienst doet als zuiger en aan de top met een schijfvormige, gelaagde rubber stopper (type I rubberen sluitingen) welke verzegeld is door een aluminium dop. De kleur van de drukknop van de injectiepen is oranje. Verpakkingen van 1 voorgevulde pen en een multiverpakking met 5 x 1 voorgevulde pennen. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml is een voorgevulde wegwerppen voor meervoudig gebruik, opgebouwd uit een patroon (kleurloos glas type I) dat blijvend is vastgemaakt in een injectiepen, bestaande uit plastic onderdelen en metalen veren. De bodem van de patroon is afgesloten met een rubber stopper (type I rubberen sluitingen) die dienst doet als zuiger en aan de top met een schijfvormige, gelaagde rubber stopper (type I rubberen sluitingen) welke verzegeld is door een aluminium dop. De kleur van de drukknop van de injectiepen is blauw. Verpakkingen van 1 voorgevulde pen en een multiverpakking met 5 x 1 voorgevulde pennen. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml is een voorgevulde wegwerppen voor meervoudig gebruik, opgebouwd uit een patroon (kleurloos glas type I) dat blijvend is vastgemaakt in een injectiepen, bestaande uit plastic onderdelen en metalen veren. De bodem van de patroon is afgesloten met een rubber stopper (type I rubberen sluitingen) die dienst doet als zuiger en aan de top met een schijfvormige, gelaagde rubber stopper (type I rubberen sluitingen) welke verzegeld is door een aluminium dop. De kleur van de drukknop van de injectiepen is groen. Verpakkingen van 1 voorgevulde pen en een multiverpakking met 5 voorgevulde pennen. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

De voorgevulde pen bevindt zich in een kartonnen doosje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Norditropin FlexPro is een voorgevulde pen die ontworpen is voor gebruik met NovoFine of NovoTwist naalden voor eenmalig gebruik met een maximale lengte van 8 mm.

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml levert een maximum van 2,0 mg somatropine per dosis, in stappen van 0,025 mg somatropine.
Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml levert een maximum van 4,0 mg somatropine per dosis, in stappen van 0,050 mg somatropine.
Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml levert een maximum van 8,0 mg somatropine per dosis, in stappen van 0,1 mg somatropine.

Om een correcte dosering te garanderen en om luchtinjectie te vermijden, controleer de doorstroming van groeihormoon voor de eerste injectie. Gebruik Norditropin FlexPro niet als aan de naaldpunt geen druppel groeihormoon verschijnt. Een dosis wordt geselecteerd door aan de dosisinstelknop te draaien, totdat de gewenste dosis in het afleesvenster komt te staan. Indien een verkeerde dosis geselecteerd wordt, kan de dosis gecorrigeerd worden door de dosisinstelknop in de andere richting te draaien. De drukknop wordt ingedrukt om de dosis te injecteren.

Norditropin FlexPro mag op geen enkel moment hevig geschud worden.

Norditropin FlexPro mag niet gebruikt worden indien de groeihormoonoplossing voor injectie troebel of verkleurd is. Controleer dit door de pen één of twee keer om te draaien.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novo Nordisk Pharma
Alfons Gossetlaan 32E/202
1702 Groot-Bijgaarden
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml: BE381184
Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml: BE381193
Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml: BE381202

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/12/2010
Datum van laatste verlenging: 13/02/2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2026