

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 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:  
Een ml oplossing bevat 3,3 mg somatropine

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

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

Somatropine (van recombinant-DNA-oorsprong, geproduceerd in E-coli)

1 mg somatropine komt overeen met 3 IE (Internationale Eenheid) 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:

Vertraagde groei ten gevolge van onvoldoende groeihormoon productie (GHD)

Vertraagde groei bij meisjes ten gevolge van gonadale dysgenese (syndroom van Turner)

Vertraagde groei bij prepuberale kinderen ten gevolge van chronische nierziekte.

Groeistoornissen bij kleine kinderen (huidige lengte SDS < -2,5 en met een voor de ouderlengte gecorrigeerde lengte SDS < -1), die bij de geboorte te klein of te licht zijn voor de duur van de zwangerschap (SGA / small for gestational age), met een geboortegewicht en/of -lengte minder dan -2 SD en die op een leeftijd van 4 jaar of later nog geen inhaalgroei hebben vertoond (groeisnelheid SDS < 0 gedurende het laatste jaar).

Vertraagde groei als gevolg van het Noonan-syndroom.

##### Volwassenen:

Groeihormoonefficiëntie vanaf de jeugd:

Patiënten met groeihormoondeficiëntie vanaf de jeugd moeten opnieuw worden onderzocht voor de secretiecapaciteit van groeihormoon nadat de groei is voltooid. Onderzoek is niet noodzakelijk voor patiënten met meer dan drie hypofyse-hormoonafwijkingen, met ernstige groeihormoondeficiëntie voortkomend uit een vastgestelde genetische oorzaak, voortkomend uit structurele hypothalamus-hypofyse afwijkingen, voortkomend uit tumoren in het centraal zenuwstelsel of door bestraling met een hoge dosis van het hoofd of met groeihormoondeficiëntie voortkomend uit een aandoening of insult van de hypofyse/hypothalamus, wanneer de waarden van serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) < -2 SDS zijn na ten minste vier weken groeihormoonbehandeling.

Bij alle andere patiënten is een IGF-1 meting en één groeihormoonstimulatietest vereist.

#### Groeihormoondeficiëntie vanaf de volwassen leeftijd:

Duidelijk aanwezige groeihormoondeficiëntie bij personen met een bekende hypothalamus-/hypofyse-afwijking, bestraling van het hoofd en hersentraumata. Groeihormoondeficiëntie moet met één andere asdeficiëntie geassocieerd zijn, anders dan prolactine. Groeihormoondeficiëntie moet aangetoond zijn middels een provocatietest, nadat adequate substitutietherapie voor elke andere deficiënte as heeft plaatsgevonden.

Bij volwassenen verdient de insulinetolerantietest de eerste keus als diagnostische test. Indien de insulinetolerantietest is gecontraïndiceerd, moeten andere provocatietests worden uitgevoerd; hierbij wordt aanbevolen gebruik te maken van een gecombineerde arginine-groeihormoon releasing hormoon-test. Eveneens kan een argininetest of een glucagontest worden overwogen; deze beide testen bezitten evenwel een geringere diagnostische waarde dan de insulinetolerantie-test.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Norditropin dient uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met specialistische kennis van de therapeutische indicaties.

### Dosering

De dosering is individueel en dient altijd te worden aangepast in overeenstemming met de klinische en biochemische respons van de persoon in kwestie op de behandeling.

#### Algemeen aanbevolen doseringen:

##### *Pediatrische patiënten*

##### Groeihormoondeficiëntie

0,025-0,035 mg/kg/dag of 0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup>/dag

Wanneer groeihormoondeficiëntie blijft bestaan nadat de groei is gestopt, moet de groeihormoonbehandeling voortgezet worden om volledige lichamelijke volwassenheid te ontwikkelen, waaronder vetvrij weefsel en aanwas van botmineraal (voor richtlijnen over de dosering, zie Suppletie therapie bij volwassenen).

##### Syndroom van Turner

0,045-0,067 mg/kg/dag of 1,3-2,0 mg/m<sup>2</sup>/dag

##### Chronische nierziekte

0,050 mg/kg/dag of 1,4 mg/m<sup>2</sup>/dag (zie rubriek 4.4)

##### Te klein voor de duur van de zwangerschap (SGA)

0,035 mg/kg/dag of 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dag

Een dosis van 0,035 mg/kg/dag wordt gewoonlijk aanbevolen tot de eindlengte is bereikt (zie rubriek 5.1).

De behandeling dient te worden onderbroken, als de verandering van de groeisnelheid-SDS, voorafgaand aan de behandeling tot aan het eind van het eerste jaar van behandeling, kleiner is

dan +1.

De behandeling dient te worden onderbroken als de groeisnelheid < 2 cm/jaar is en, als bevestiging noodzakelijk is, botleeftijd > 14 jaar (meisjes) of > 16 jaar (jongens) is, overeenkomend met het sluiten van de epifysairschijven.

#### Noonan-syndroom:

De aanbevolen dosering is 0,066 mg/kg/dag. In enkele gevallen zou 0,033 mg/kg/dag echter ook voldoende kunnen zijn (zie rubriek 5.1).

De behandeling dient te worden gestopt op het moment van het sluiten van de epifysairschijven (zie rubriek 4.4).

#### *Volwassen patiënten:*

##### Suppletie therapie bij volwassenen

De dosering moet worden aangepast aan de individuele behoefte van de patiënt.

Bij patiënten met groeihormoondeficiëntie vanaf de jeugd is de aanbevolen dosis om te herstarten 0,2-0,5 mg/dag met aansluitende dosis aanpassing op basis van bepaling van de IGF-1 concentratie.

Bij patiënten met groeihormoondeficiëntie vanaf de volwassen leeftijd wordt het aanbevolen de behandeling te beginnen met een lage dosis: 0,1-0,3 mg/dag. Het wordt aanbevolen de dosering geleidelijk per maand te verhogen, afhankelijk van de klinische respons en de door de patiënt ervaren bijwerkingen. Serum IGF-1 kan gebruikt worden als richtlijn om de dosis aan te passen.

Vrouwen hebben mogelijk een hogere doses nodig dan mannen, terwijl mannen in de loop van de tijd een toenemende gevoeligheid voor IGF-1 laten zien. Dit houdt in dat er een risico is dat vrouwen, vooral diegenen die orale oestrogeentherapie gebruiken, worden ondergedoseerd terwijl mannen worden overgedoseerd.

De doseringsbehoefte neemt af met het ouder worden.

De onderhoudsdoseringen kunnen per patiënt aanzienlijk verschillen, maar zullen vrijwel nooit een dosis van 1,0 mg/dag overschrijden.

#### Wijze van toediening

In het algemeen wordt aanbevolen de dagelijkse subcutane dosis 's avonds toe te dienen. De plaats van de injectie moet worden gewisseld om lipoatrofie te voorkomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Somatropine dient niet te worden gebruikt wanneer er enigerlei aanwijzing is voor tumoractiviteit. Intracraniale tumoren moeten inactief zijn en anti-tumor-therapie moet zijn afgerond voordat met groeihormoontherapie wordt gestart. Behandeling moet worden gestaakt wanneer er aanwijzingen zijn voor tumorgroei.

Somatropine dient niet te worden gebruikt voor longitudinale groei bij kinderen bij wie de epifysairschijven zijn gesloten.

Patiënten met een acute kritische aandoening, die lijden aan complicaties ten gevolge van een open hartoperatie, buikoperatie, meervoudig trauma ten gevolge van een ongeval, acute ademhalingsstoornis of vergelijkbare aandoeningen, dienen niet te worden behandeld met somatropine (zie rubriek 4.4).

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Kinderen die met somatropine worden behandeld dienen regelmatig te worden onderzocht door een arts met specialistische kennis van groei bij kinderen. De behandeling met somatropine dient alleen te worden gestart door artsen met specialistische kennis van groeihormoondeficiëntie en de behandeling hiervan. Dit geldt ook voor de behandeling van het syndroom van Turner, chronische nierziekte, kinderen die te klein zijn voor de duur van de zwangerschap (SGA) en het Noonan-syndroom. Gegevens over de te verwachten eindlengte bij het gebruik van Norditropin zijn beperkt beschikbaar bij kinderen met het Noonan-syndroom en zijn niet beschikbaar voor het gebruik bij kinderen met chronische nierziekte.

De aanbevolen maximale dagdosering dient niet te worden overschreden (zie rubriek 4.2).

Stimulatie van de lengtegroei kan bij kinderen alleen worden verwacht zolang de epifysairschijven niet gesloten zijn.

### Kinderen

#### Behandeling van groeihormoondeficiëntie bij patiënten met het syndroom van Prader-Willi

Er zijn meldingen van plotselinge dood na het starten van somatropine-therapie bij patiënten met het syndroom van Prader-Willi die één of meer van de volgende risicofactoren hadden: ernstig overgewicht, verleden van obstructie van de bovenste luchtwegen of slaap-apneu, of een onbekende luchtweginfectie.

#### Te klein voor de duur van de zwangerschap (SGA)

Bij kleine kinderen, die te klein voor de duur van de zwangerschap geboren zijn (SGA), moeten andere medische oorzaken of behandelingen, die de groeistoornis zouden kunnen verklaren, uitgesloten worden voor aanvang van de behandeling.

Ervaring met aanvang van de behandeling bij SGA kinderen aan het begin van de puberteit is beperkt. Het wordt daarom niet aanbevolen te starten met groeihormoonbehandeling rond de start van de puberteit.

Ervaring bij kinderen met het syndroom van Silver-Russell is beperkt.

#### Syndroom van Turner

Het wordt aanbevolen bij patiënten met het syndroom van Turner, die behandeld worden met somatropine, de groei van handen en voeten te controleren. Indien versterkte groei wordt waargenomen, dient een dosisvermindering naar het laagste segment van het doseringsgebied te worden overwogen.

Meisjes met het syndroom van Turner hebben over het algemeen een verhoogd risico op otitis media, vandaar dat wordt aanbevolen ten minste een maal per jaar een otologisch onderzoek te verrichten.

#### Chronische nierziekte

De dosering bij kinderen met chronische nierziekte is individueel en dient te worden aangepast op basis van de individuele respons op de behandeling (zie rubriek 4.2). De groeistoornis dient duidelijk te zijn vastgesteld vóór behandeling met somatropine door het volgen van de groei tijdens een optimale behandeling van de nieraandoening gedurende meer dan 1 jaar. Tijdens de behandeling met somatropine dient de conservatieve behandeling van uremie met de gebruikelijke medicatie en zo nodig met dialyse te worden gehandhaafd.

Patiënten met een chronische nierziekte vertonen gewoonlijk een afname in nierfunctie als onderdeel van het natuurlijke beloop van hun ziekte. Tijdens de behandeling met somatropine dient men echter uit voorzorg te letten op een excessieve afname van de nierfunctie, of een toename in de glomerulaire filtratiesnelheid (die kan duiden op hyperfiltratie).

### Scoliose

Het is bekend dat scoliose vaker voorkomt bij bepaalde patiëntengroepen behandeld met somatropine, bijvoorbeeld bij het syndroom van Turner en het Noonan-syndroom. Daarbij kan bij ieder kind progressie van scoliose veroorzaakt worden door snelle groei. Somatropine heeft geen toename van de incidentie of ernst van scoliose laten zien. Tekenen van scoliose moeten worden gecontroleerd gedurende de behandeling.

### Bloedglucose en insuline

Bij kinderen met het syndroom van Turner en bij kinderen die te klein voor de duur van de zwangerschap geboren zijn (SGA), wordt aanbevolen de nuchtere insuline en bloedglucose te meten voor aanvang van de behandeling en jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op diabetes mellitus (bijvoorbeeld diabetes in de familie, obesitas, ernstige insulineresistentie, acanthosis nigricans), dient een orale glucosetolerantietest (OGTT) te worden uitgevoerd. Indien diabetes wordt geconstateerd, dient geen somatropine te worden toegediend.

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

### IGF-1

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

### Volwassenen

#### Groeihormoondeficiëntie bij volwassenen

Groeihormoondeficiëntie bij volwassenen is een levenslang durende aandoening, die ook levenslang behandeld dient te worden. Er is echter nog slechts beperkt ervaring opgedaan bij patiënten ouder dan 60 jaar en bij volwassenen, die gedurende een periode van langer dan vijf jaar werden behandeld voor groeihormoondeficiëntie.

### Algemeen

#### Neoplasmata

Er is geen bewijs op een verhoogd risico van nieuwe primaire kankers bij kinderen of bij volwassenen die behandeld zijn met somatropine.

Bij patiënten in volledige remissie van een tumor of maligne aandoening is de behandeling met somatropine niet in verband gebracht met een verhoogde kans op terugkeer van de aandoening. Een algehele lichte toename in secundaire neoplasmata is waargenomen bij personen die kanker tijdens hun kindertijd hebben overleefd en die zijn behandeld met groeihormoon. De meest voorkomende tumoren zijn intracraniële tumoren. De grootste risicofactor voor secundaire neoplasmata lijkt eerdere blootstelling aan straling te zijn.

Patiënten die een volledige remissie van een maligne aandoening hebben bereikt, moeten nauwgezet worden gecontroleerd op eventuele terugkeer van deze aandoening nadat de behandeling met somatropine is gestart.

### Leukemie

Leukemie is gerapporteerd bij een klein aantal patiënten met groeihormoondeficiëntie, waarvan sommige patiënten 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.

### Goedaardige intracraniële hypertensie

In het geval van ernstige of terugkerende hoofdpijn, visus problemen, misselijkheid en/of braken, wordt een fundoscopie aanbevolen om papil-oedeem uit te sluiten. Indien papil-oedeem wordt bevestigd, moet de diagnose van goedaardige intracraniële hypertensie worden overwogen en dient, indien nodig, de somatropinetherapie te worden onderbroken.

Op dit moment zijn er onvoldoende gegevens om als leidraad te dienen bij het klinisch beleid wanneer de intracraniële hypertensie weer is verdwenen. Indien de somatropinetherapie wordt hervat, is een zorgvuldige controle op symptomen van intracraniële hypertensie noodzakelijk.

Patiënten met een groeihormoondeficiëntie als gevolg van een intracraniële laesie, dienen herhaaldelijk onderzocht te worden op voortschrijden of terugkeren van het onderliggende ziekteproces.

### Schildklierfunctie

Somatropine verhoogt de perifere deiodering van T4 naar T3 en kan zo een beginnende hypothyreoïdie aan het licht brengen. De schildklierfunctie dient daarom te worden gecontroleerd bij alle patiënten. Bij patiënten met hypothyreoïdie moet de standaard suppletie therapie nauwkeurig worden gevolgd wanneer somatropinetherapie wordt toegediend.

Bij patiënten met een progressief ontwikkelende aandoening van de hypofyse kan zich hypothyreoïdie ontwikkelen.

Patiënten met het syndroom van Turner hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van primaire hypothyreoïdie, dat met anti-thyreoid antilichamen in verband wordt gebracht. Aangezien hypothyreoïdie de werking van somatropine beïnvloedt, dient de schildklierfunctie regelmatig te worden gecontroleerd en moet zo nodig een behandeling worden ingesteld met schildklierhormoon.

### Insulinegevoeligheid

Patiënten dienen te worden gecontroleerd voor aanwijzingen van glucose-intolerantie (zie rubriek 4.5), omdat somatropine de insulinegevoeligheid kan verlagen. Bij patiënten met diabetes mellitus kan het nodig zijn de insulinedosis aan te passen nadat een behandeling met een somatropine bevattend product is gestart. Patiënten met diabetes of glucose-intolerantie moeten nauwlettend worden gecontroleerd gedurende een behandeling met somatropine.

### Antilichamen

Zoals met alle producten die somatropine bevatten, kan een klein percentage van de patiënten antilichamen ontwikkelen voor somatropine. De bindingscapaciteit van deze antilichamen is laag en er is geen effect op de mate van groei. Iedere patiënt die niet op de behandeling reageert, dient getest te worden op antilichamen voor somatropine.

### Acute bijnierinsufficiëntie

Introductie van de behandeling met somatropine kan leiden tot remming van 11 $\beta$ HSD-1 en verlaagde serumcortisolconcentraties. Bij patiënten die met somatropine worden behandeld, kan eerder niet-geïdiagnosticeerd centraal (secundair) hypoadrenalisme worden vastgesteld, en glucocorticoïd substitutietherapie kan nodig zijn. Bovendien kan het voor patiënten, die worden behandeld met glucocorticoïd substitutietherapie voor eerder geïdiagnosticeerd 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).

#### Het uit de kom schieten van de femurkop (slipped capital femoral epiphysis, SCFE)

Bij patiënten met endocriene aandoeningen, met inbegrip van groeihormoondeficiëntie, kan het uit de kom schieten van de femurkop vaker voorkomen dan bij de algemene populatie. Een patiënt die tijdens behandeling met somatropine mank gaat lopen of klaagt over pijn in de heup of in de knie, dient door een arts te worden beoordeeld.

#### Ervaring uit klinische studies

In twee placebo-gecontroleerde klinische studies bij patiënten in intensive care afdelingen is een verhoogde mortaliteit aangetoond bij patiënten, die lijden aan een acute kritische aandoening ten gevolge van complicaties van open hartoperatie, buikoperatie, meervoudig trauma ten gevolge van een ongeval of acute ademhalingsstoornis, die werden behandeld met een hoge dosering somatropine (5,3-8 mg/dag). De veiligheid van het continueren van behandeling met somatropine bij patiënten bij wie een vervangingsdosis wordt toegediend voor de goedgekeurde indicaties, die gelijktijdig lijden aan deze aandoeningen, is niet vastgesteld. Derhalve dient het mogelijke voordeel van continuering van de behandeling met somatropine bij patiënten met een acute kritische aandoening te worden afgewogen tegen het mogelijke risico.

Uit een open-label, gerandomiseerde klinische studie (doseringsgebied 0,045-0,090 mg/kg/dag) onder patiënten met syndroom van Turner bleek een tendens tot een dosisafhankelijk risico voor otitis externa en otitis media. De toename van oorinfecties leidde niet tot meer ooperaties/het vaker plaatsnemen van buisjes vergeleken met de groep die een lagere dosis ontving bij deze studie.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdige behandeling met glucocorticoiden 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 groeihormoondeficiëntie suggereren dat toediening van somatropine de klaring kan verhogen van verbindingen waarvan bekend is dat zij door cytochroom P450 iso-enzymen worden gemetaboliseerd. De klaring van verbindingen die door cytochroom P450 3A4 worden gemetaboliseerd (bijvoorbeeld geslachtshormonen, corticosteroiden, anticonvulsiva en ciclosporine) kan in het bijzonder verhoogd zijn, resulterend in lagere plasmawaarden van deze verbindingen. De klinische relevantie hiervan is niet bekend.

Het effect van somatropine op de eindlengte kan ook worden beïnvloed door aanvullende behandeling met andere hormonen, bijvoorbeeld gonadotropine, anabole steroiden, oestrogeen en schildklierhormoon.

Bij patiënten die met insuline worden behandeld kan het nodig zijn de insulinedosering aan te passen na aanvang 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

Dierproeven zijn ontoereikend voor het vaststellen van effecten op de zwangerschap, de embryonale-foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens de zwangerschap. Producten die somatropine bevatten worden daarom niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

## Borstvoeding

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd met producten die somatropine bevatten bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of somatropine in humane melk wordt uitgescheiden. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer producten die somatropine bevatten, worden toegediend bij vrouwen die borstvoeding geven.

## Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsstudies met Norditropin zijn niet 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 groeihormoondeficiëntie worden gekarakteriseerd door extracellulair volumetekort. Als met de behandeling met somatropine wordt aangevangen wordt dit tekort gecorrigeerd. Vochtretentie met perifeer oedeem kan optreden met name bij volwassenen. Carpaal tunnelsyndroom treedt soms op, maar kan voorkomen bij volwassenen. De symptomen zijn meestal van voorbijgaande aard en afhankelijk van de dosering en kunnen geleidelijke verlaging van de dosering vereisen. Lichte arthralgie, spierpijn en paresthesie kunnen ook optreden maar deze klachten gaan meestal vanzelf voorbij.

Bij kinderen treden bijwerkingen soms of zelden op.

Ervaring in klinische studies:

Orgaan-systeemklassen	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)
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>			Bij volwassenen diabetes mellitus type 2	
<u>Zenuwstelselaandoeningen</u>		Bij volwassenen hoofdpijn en paresthesie	Bij volwassenen carpaal tunnelsyndroom. Bij kinderen hoofdpijn	
<u>Huid- en onderhuidaandoeningen</u>			Bij volwassenen pruritus	Bij kinderen uitslag
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</u>		Bij volwassenen arthralgie, gewrichtsstijfheid en myalgie	Bij volwassenen spierstijfheid	Bij kinderen arthralgie en myalgie



<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</u>	Bij volwassenen perifeer oedeem (zie tekst hierboven)		Bij volwassenen en kinderen pijn op de injectieplaats. Bij kinderen reactie op de injectieplaats	Bij kinderen perifeer oedeem
--	--	--	--	---------------------------------

Bij kinderen met syndroom van Turner is een versterkte groei van handen en voeten tijdens behandeling met somatropine gemeld.

Bij één open-label gerandomiseerde klinische studie werd bij patiënten met het syndroom van Turner die met hoge doses Norditropin werden behandeld een tendens tot een verhoogde incidentie van otitis media waargenomen. De toename van oorinfecties leidde echter niet tot meer ooroperaties/het vaker plaatsen van buisjes vergeleken met de groep die een lagere dosis ontving bij deze studie.

#### Ervaring na toelating op de geneesmiddelenmarkt:

In aanvulling op de geneesmiddelbijwerkingen hierboven, zijn de hieronder genoemde bijwerkingen spontaan gemeld, en worden ze na een algemene beoordeling beschouwd als zijnde mogelijk gerelateerd aan de behandeling met Norditropin. De frequenties van deze bijwerkingen kunnen niet vastgesteld worden op basis van de beschikbare gegevens:

- Benigne en maligne neoplasmata (inclusief cysten en poliepen): Leukemie is gemeld bij een klein aantal patiënten met groeihormoondeficiëntie (zie rubriek 4.4)
- Immunsysteemaandoeningen: Overgevoeligheid (zie rubriek 4.3).
- Vorming van antilichamen tegen somatropine. De titers en bindingscapaciteit van deze antilichamen zijn zeer gering gebleken en hebben de groeirespons op de toediening van Norditropin niet gehinderd.
- Endocriene aandoeningen: Hypothyreoïdie. Verlaging van de thyroxinespiegel van het serum (zie rubriek 4.4).
- Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Hyperglykemie (zie rubriek 4.4).
- Zenuwstelselaandoeningen: Benigne intracraniale hypertensie (zie rubriek 4.4).
- Spierskeletstelsel- en bindweefselaandoeningen: Ziekte van Legg-Calvé-Perthes. De ziekte van Legg-Calvé-Perthes komt wellicht vaker voor bij patiënten met een kleine gestalte.
- Onderzoeken: Stijging van de spiegel van alkalische fosfatase in het 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Acute overdosering kan in eerste instantie leiden tot hypoglykemie en vervolgens tot hyperglykemie. De verlaagde bloedglucosespiegels werden biochemisch vastgesteld, maar zonder dat klinische verschijnselen van hypoglykemie werden waargenomen. Langdurige overdosering kan leiden tot de klinische verschijnselen en symptomen, zoals die bekend zijn bij een teveel aan menselijk groeihormoon.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

### Werkingsmechanisme

Norditropin FlexPro bevat somatropine; dit is humaan groeihormoon, geproduceerd met behulp van recombinant DNA-technologie. Het is een anabool peptide bestaande uit 191 aminozuren dat wordt gestabiliseerd door twee zwavelbruggen met een molecuulgewicht van ongeveer 22.000 Dalton.

De hoofdwerking van somatropine is het stimuleren van bot- en somatische groei. Daarnaast heeft het een belangrijke invloed op metabole processen in het lichaam.

### Farmacodynamische effecten

Indien groeihormoondeficiëntie wordt behandeld, treedt een normalisering van de lichaamssamenstelling op met als resultaat een toename van het vetvrije weefsel en een afname van de vetmassa.

Somatropine oefent de meeste effecten uit via insulin-like growth factor 1 (IGF-1), dat in weefsels in het hele lichaam, maar voornamelijk in de lever geproduceerd wordt.

Meer dan 90% van het IGF-1 wordt gebonden aan bindingseiwitten (IGFBP) waarvan IGFBP-3 de belangrijkste is.

Het lipolytisch en eiwitsparend effect van het hormoon is van bijzonder belang tijdens stress.

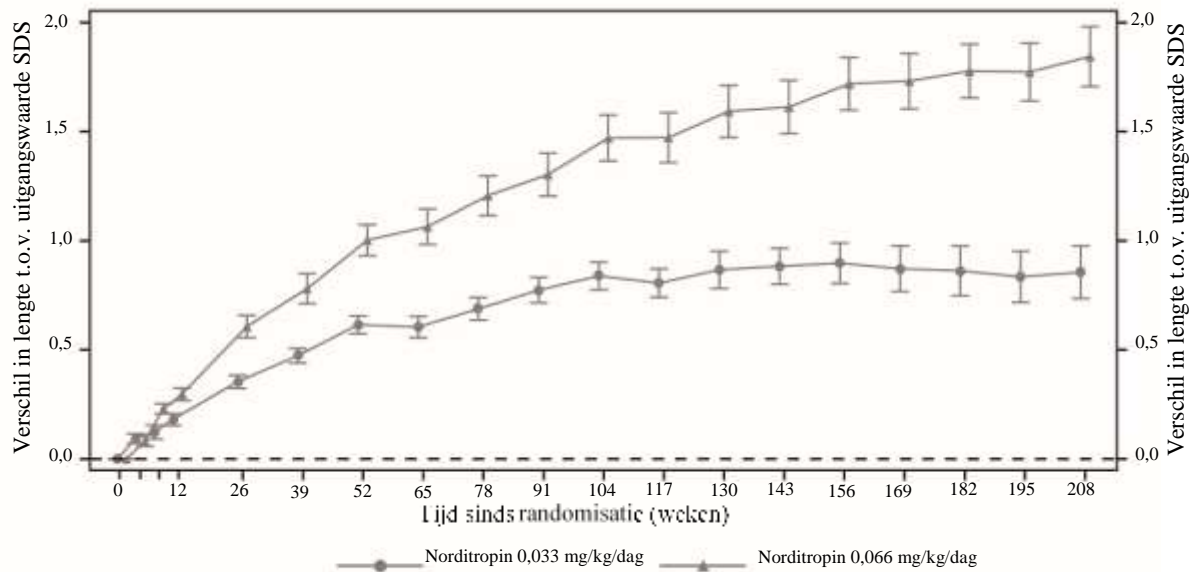
Somatropine verhoogt ook de botomzetting meetbaar via een verhoging van de plasmaspiegels van biochemische bot-“markers”. Bij volwassenen treedt een geringe afname van de botmassa op gedurende de eerste maanden van de behandeling met somatropine als gevolg van toegenomen botresorptie, maar bij voortzetten van de behandeling neemt de botmassa toe.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In klinisch onderzoek bij kleine kinderen die te klein voor de duur van de zwangerschap geboren zijn (SGA), zijn doseringen van 0,033 – 0,067 mg/kg/dag gebruikt voor de behandeling tot eindlengte. Bij 56 patiënten die continue werden behandeld en die (bijna) de eindlengte hebben bereikt, is 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 zonder vroege spontane catch-up groei suggereren een late groei van 0,5 SDS. Langetermijn veiligheidsgegevens zijn nog beperkt.

Een groeibevorderende werking werd waargenomen na een behandelingsduur van 104 weken (primair eindpunt) en na 208 weken met een eenmaaldaagse dosering Norditropin 0,033 mg/kg/dag en 0,066 mg/kg/dag bij 51 kinderen in de leeftijd van 3 tot < 11 jaar met een korte lengte als gevolg van het Noonan-syndroom.

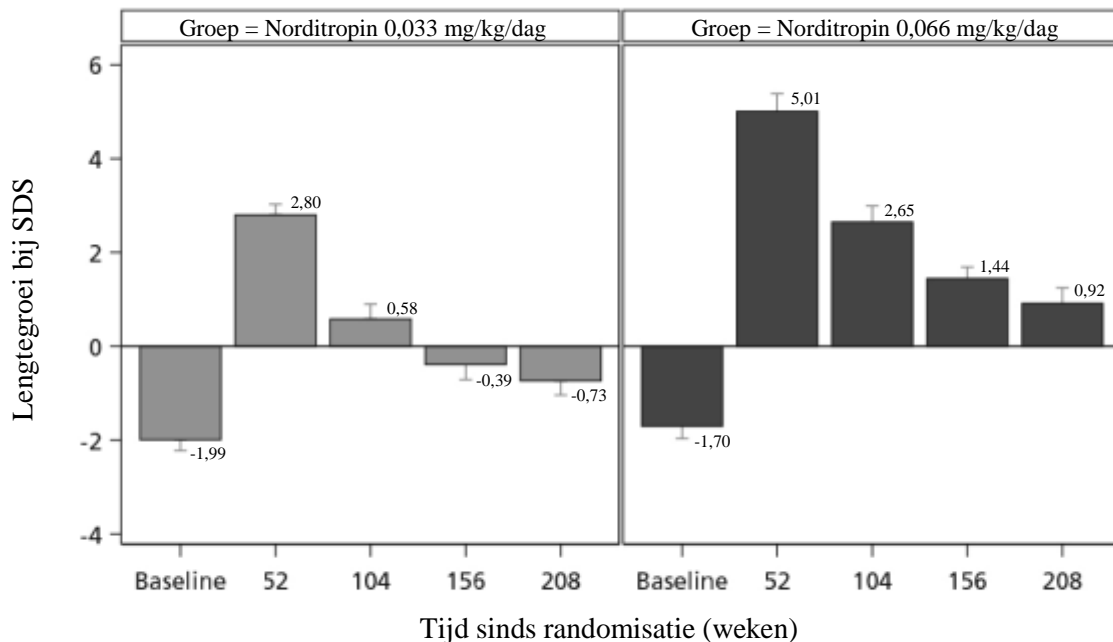
Een statistisch significante toename in de gemiddelde lengte bij SDS na 104 weken behandeling (primair eindpunt) ten opzichte van de uitgangswaarde werd waargenomen bij een dosering van 0,033 mg/kg/dag (0,84 SDS) en bij een dosering van 0,066 mg/kg/dag (1,47 SDS). Een gemiddeld verschil van 0,63 SDS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



Volledige analyse-set, LOCF toegeschreven data.  
Foutbalken zijn 1\*SEM.

**Figuur 1 Lengteverschil SDS (Nationaal) ten opzichte van uitgangswaarde tot week 208**

De gemiddelde lengtegroei en de lengtegroei bij SDS namen aanzienlijk toe ten opzichte van de uitgangswaarde tijdens het eerste behandelaar waarbij een hogere toename werd gezien met 0,066 mg/kg/dag dan met 0,033 mg/kg/dag. De gemiddelde groeisnelheid bij SDS was aanhoudend boven 0 in beide groepen na een behandelduur van twee jaar en tevens na een duur van vier jaar in de groep die met 0,066 mg/kg/dag werd behandeld. De groeisnelheid bij SDS was gedurende de duur van de studie hoger met 0,066 mg/kg/dag dan met 0,033 mg/kg/dag (figuur 2).



Volledige analyse-set, LOCF toegeschreven data.  
Baseline: Groeisnelheid 1 jaar voorafgaand aan screening tot aan week 0.  
Foutbalken zijn 1\*SEM.

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

Uiteindelijke lengtegegevens werden van 24 pediatrische patiënten verkregen (18 daarvan waren in een tweejaar durende prospectieve, open-label, gerandomiseerde, parallelgroepstudie geïncludeerd en

zes hadden het protocol gevolgd zonder randomisatie). Na de initiële prospectieve studie van twee jaar, werd Norditropin voortgezet tot aan de uiteindelijke lengte.

Aan het eind van de behandeling had de meerderheid van de proefpersonen (16/24) een uiteindelijke lengte binnen het normale Nationale referentiebereik ( $> 2$  SDS) bereikt.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na intraveneuze infusie van Norditropin ( $33 \text{ ng/kg/min}$  gedurende 3 uur) bij negen groeihormoondeficiënte patiënten, werden de volgende waarden gevonden: de plasmahalfwaardetijd was  $21,1 \pm 1,7 \text{ min.}$ , de metabole klaringssnelheid was  $2,33 \pm 0,58 \text{ ml/kg/min.}$  en het verdelingsvolume was  $67,6 \pm 14,6 \text{ ml/kg.}$

Subcutane injectie van Norditropin SimpleXx (Norditropin SimpleXx is de patroon met de oplossing voor injectie in Norditropin FlexPro) ( $2,5 \text{ mg/m}^2$ ) bij 31 gezonde personen (bij wie de endogene somatotropine was onderdrukt door continue infusie van somatostatine) gaf het volgende resultaat: Een maximale concentratie van humaan groeihormoon ( $42\text{--}46 \text{ ng/ml}$ ) na ongeveer 4 uur. Daarna daalde de concentratie van humaan groeihormoon met een halfwaardetijd van ongeveer 2,6 uur. Daarnaast werd aangetoond dat de verschillende sterktes van Norditropin SimpleXx onderling bio-equivalent zijn en bio-equivalent zijn met Norditropin voor reconstitutie na subcutane injectie bij gezonde personen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De algemene farmacologische effecten op het centrale zenuwstelsel, op het cardiovasculaire systeem en op het ademhalingsstelsel na toediening van Norditropin SimpleXx zijn onderzocht bij muizen en ratten. Dit onderzoek is uitgevoerd met Norditropin SimpleXx, nadat het product al dan niet versneld was ontleed. Ook de nierfunctie werd onderzocht. Het ontlede product vertoonde geen verschillen in vergelijking met Norditropin SimpleXx en Norditropin. Bij alle drie preparaten werd de verwachte dosisafhankelijke afname van het urinevolume en retentie van natrium- en chloride-ionen waargenomen.

Bij ratten zijn gelijke farmacokinetische eigenschappen tussen Norditropin SimpleXx en Norditropin aangetoond. Ook is de bio-equivalentie aangetoond van ontlede Norditropin SimpleXx ten opzichte van niet ontlede Norditropin SimpleXx.

Bij het uitvoeren van enkelvoudige en herhaalde dosis-toxiciteitsonderzoeken en lokale tolerantiestudies is noch van Norditropin SimpleXx noch van het ontlede product enig toxisch effect of beschadiging van spierweefsel aangetoond.

De toxiciteit van poloxameer 188 is onderzocht bij muizen, ratten, konijnen en honden. Daarbij zijn geen toxicologisch relevante verschijnselen opgetreden.

Poloxameer 188 wordt snel geabsorbeerd van de injectieplaats, waarbij geen significante hoeveelheid achterblijft op de injectieplaats. Poloxameer 188 wordt voornamelijk via de urine uitgescheiden.

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

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol  
Histidine  
Poloxameer 188  
Fenol  
Water voor injecties

Zoutzuur voor aanpassing van de pH  
Natriumhydroxide voor aanpassing van de pH.

## 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 ingebruikname: bewaren gedurende maximaal 4 weken in de koelkast (2°C - 8°C) *of* maximaal 3 weken beneden 25°C.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C) in de originele verpakking, ter bescherming tegen licht. Niet laten bevriezen.

Niet in de nabijheid van koelelementen bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ingebruikname, zie rubriek 6.3.

Tijdens het gebruik de pendop altijd terugplaatsen op de Norditropin FlexPro voorgevulde pen na iedere injectie. Gebruik altijd een nieuwe naald vóór iedere injectie.

De naald mag niet op de voorgevulde pen zijn geplaatst als deze niet wordt gebruikt.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml is een voorgevulde wegwerpen voor meervoudig gebruik met meerdere doses. De pen bestaat uit een patroon (Type I kleurloos glas), permanent gevat in een toedieningssysteem gemaakt van kunststof en metalen veertjes. De patroon is aan de onderzijde afgesloten met een rubber stop (Type I rubber afsluitingen) in de vorm van een zuiger en aan de bovenzijde met een gelamineerde rubber schijfvormige stop (Type I rubber afsluitingen), afgesloten met een aluminium afsluitkapje. De drukknop van het toedieningssysteem is oranje gekleurd. Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde pen en een multiverpakking met 5 x 1 voorgevulde pen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml is een voorgevulde wegwerpen voor meervoudig gebruik met meerdere doses. De pen bestaat uit een patroon (Type I kleurloos glas), permanent gevat in een toedieningssysteem gemaakt van kunststof en metalen veertjes. De patroon is aan de onderzijde afgesloten met een rubber stop (Type I rubber afsluitingen) in de vorm van een zuiger en aan de bovenzijde met een gelamineerde rubber schijfvormige stop (Type I rubber afsluitingen), afgesloten met een aluminium afsluitkapje. De drukknop van het toedieningssysteem is blauw gekleurd. Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde pen en een multiverpakking met 5 x 1 voorgevulde pen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml is een voorgevulde wegwerpen voor meervoudig gebruik met meerdere doses. De pen bestaat uit een patroon (Type I kleurloos glas), permanent gevat in een toedieningssysteem gemaakt van kunststof en metalen veertjes. De patroon is aan de onderzijde afgesloten met een rubber stop (Type I rubber afsluitingen) in de vorm van een zuiger en aan de bovenzijde met een gelamineerde rubber schijfvormige stop (Type I rubber afsluitingen), afgesloten met een aluminium afsluitkapje. De drukknop van het toedieningssysteem is groen gekleurd. Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde pen en een multiverpakking met 5 x 1 voorgevulde pen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De voorgevulde pen is verpakt in een kartonnen doosje.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Norditropin FlexPro is een voorgevulde pen, ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist naalden voor eenmalig gebruik met een lengte tot 8 mm.

Norditropin FlexPro 5 mg /1,5 ml levert een maximum van 2,0 mg somatropine per dosis, in stapjes van 0,025 mg somatropine.

Norditropin FlexPro 10 mg /1,5 ml levert een maximum van 4,0 mg somatropine per dosis, in stapjes van 0,050 mg somatropine.

Norditropin FlexPro 15 mg /1,5 ml levert een maximum van 8,0 mg somatropine per dosis, in stapjes van 0,1 mg somatropine.

Om het injecteren van lucht te voorkomen en te zorgen voor een juiste dosering, dient de doorvoer van groeihormoon gecontroleerd te worden, voorafgaand aan de eerste injectie. Gebruik Norditropin FlexPro niet indien er geen druppel groeihormoon aan de naaldpunt verschijnt. Een dosis kan worden ingesteld door de dosisinstelknop te draaien totdat de gewenste dosis in het dosisafleesvenster zichtbaar is. Indien een verkeerde dosis is geselecteerd, kan dat gecorrigeerd worden door de dosisinstelknop de andere kant op te draaien. Om te injecteren wordt de drukknop ingedrukt.

Norditropin FlexPro mag nooit krachtig geschud worden.

Norditropin FlexPro mag niet worden gebruikt als de oplossing voor injectie met groeihormoon troebel of verkleurd is. Controleer dit door de pen één- of tweemaal voorzichtig om te zwenken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Novo Nordisk B.V.  
Flemingweg 8  
2408 AV Alphen aan den Rijn

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

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml: RVG 105180  
Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml: RVG 105181  
Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml: RVG 105182

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 2010  
Datum van laatste verlenging: 17 december 2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.1, 4.2, 4.4, 4.8, 5.1, 5.2, 6.4 en 7: 16 januari 2020.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het CBG [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).