

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml, soluzione iniettabile in penna preriempita  
Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml, soluzione iniettabile in penna preriempita  
Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml, soluzione iniettabile in penna preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Norditropin NordiFlex: 5 mg/1,5 ml  
1 ml di soluzione contiene 3,3 mg di somatropina

Norditropin NordiFlex: 10 mg/1,5 ml  
1 ml di soluzione contiene 6,7 mg di somatropina

Norditropin NordiFlex: 15 mg/1,5 ml  
1 ml di soluzione contiene 10 mg di somatropina

Somatropina (da DNA ricombinante prodotto in E-coli)

1 mg di somatropina corrisponde a 3 UI (Unità Internazionali) di somatropina

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita

Soluzione limpida, incolore

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Bambini:

Deficit staturale dovuto a carenza di ormone della crescita (GHD)

Deficit staturale nelle bambine dovuto a disgenesia gonadica (Sindrome di Turner)

Ritardo della crescita in soggetti prepuberi associato a insufficienza renale cronica

Deficit staturale (altezza attuale SDS  $< -2.5$  e altezza corretta sulla base della statura media dei genitori SDS  $< -1$ ) in bambini di bassa statura nati piccoli per età gestazionale (SGA) con un peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a - 2 SD, che non hanno mostrato una ripresa della crescita nei primi 4 anni o successivamente (HV SDS  $< 0$  nell'ultimo anno).

Deficit staturale dovuto a Sindrome di Noonan.

#### Adulti:

##### Insufficienza di ormone della crescita insorta in età infantile:

I pazienti con GHD insorta in età pediatrica devono essere rivalutati relativamente alla capacità secretoria per l'ormone della crescita dopo il raggiungimento della statura definitiva. La rivalutazione non è richiesta per quei pazienti con deficit a carico di più di tre ormoni ipofisari, con severo GHD causato da una mutazione genetica definita, da anomalie strutturali ipotalamo-ipofisarie, da tumori a carico del sistema nervoso centrale

o da irradiazioni ad alte dosi del cranio, o con GHD secondario a patologie o traumi ipotalamo-ipofisari, se i livelli sierici del fattore di crescita 1 insulino-simile (IGF-1) sono  $< -2$  SDS dopo almeno 4 settimane dalla sospensione del trattamento con l'ormone della crescita.

In tutti gli altri pazienti è richiesta la misurazione di IGF-1 ed un test di stimolo dell'ormone della crescita.

#### Insufficienza di ormone della crescita insorta in età adulta:

Grave GHD in soggetti affetti da una patologia ipotalamo-ipofisaria nota, irradiazioni del cranio e lesioni cerebrali traumatiche. GHD deve essere associata col deficit di un altro asse escluso quello della prolattina. GHD deve essere dimostrata con un test di stimolo dopo l'istituzione di una terapia sostitutiva adeguata per i deficit di ogni altro asse.

Il test di stimolo di prima scelta negli adulti è il test di tolleranza insulinica. Quando il test di tolleranza insulinica è controindicato, devono essere utilizzati test di stimolo alternativi. È raccomandato il test combinato arginina- ormone di rilascio dell'ormone della crescita (GHRH). Può essere preso in considerazione anche un test di stimolo con arginina o glucagone; tuttavia queste prove hanno un valore diagnostico inferiore rispetto al test di tolleranza insulinica.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### Posologia

Norditropin deve essere prescritto solo da un medico con speciale riguardo alle indicazioni terapeutiche.

La posologia è individuale e deve sempre essere aggiustata sulla base della risposta individuale clinica e biochimica alla terapia.

#### Dosi generalmente consigliate:

##### Popolazione pediatrica:

##### Carenza di ormone della crescita

0,025-0,035 mg/kg/giorno oppure 0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup>/giorno

Quando il GHD persiste oltre il raggiungimento della statura definitiva, il trattamento con ormone della crescita deve continuare al fine di raggiungere il completo sviluppo somatico dell'adulto incluse la massa magra corporea e la maturazione minerale ossea (per le istruzioni relativamente al dosaggio, vedere Trattamento sostitutivo in soggetti adulti).

##### Sindrome di Turner

0,045-0,067 mg/kg/giorno oppure 1,3-2,0 mg/m<sup>2</sup>/giorno

##### Insufficienza renale cronica

0,050 mg/kg/giorno oppure 1,4 mg/m<sup>2</sup>/giorno (vedere paragrafo 4.4)

##### Nati piccoli per età gestazionale

0,035 mg/kg/giorno oppure 1 mg/m<sup>2</sup>/giorno

Una dose di 0,035 mg/kg/giorno è di solito raccomandata fino a che non sia stata raggiunta l'altezza finale (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno di terapia se la velocità di crescita SDS è inferiore a +1.

Il trattamento deve essere interrotto se la velocità di crescita è  $< 2$  cm/anno e, se è richiesta una conferma, se l'età ossea è  $> 14$  anni (nelle femmine) o  $> 16$  anni (nei maschi), corrispondente alla chiusura delle cartilagini epifisarie di accrescimento.

##### Sindrome di Noonan:

0,066 mg/kg/giorno è la dose raccomandata, anche se in alcuni casi 0,033 mg/kg/giorno può essere sufficiente (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento deve essere interrotto al momento della saldatura dell'epifisi (vedere paragrafo 4.4).

*Popolazione adulta:*

Trattamento sostitutivo in soggetti adulti

La dose deve essere adattata alle necessità individuali del paziente.

In pazienti con GHD insorto in età pediatrica, la dose raccomandata per riprendere il trattamento è 0,2-0,5 mg/giorno con successivi adeguamenti della dose sulla base della misurazione della concentrazione di IGF-1.

In pazienti con GHD insorta in età adulta, si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose bassa: 0,1-0,3 mg/giorno. Si consiglia di aumentare la dose gradualmente, ad intervalli mensili, sulla base della risposta clinica sugli eventi avversi occorsi al paziente.

Il dosaggio sierico di IGF-1 può essere utilizzato come guida per gli aggiustamenti posologici. Le donne possono necessitare di dosi più elevate rispetto agli uomini, col manifestarsi negli uomini di un aumento della sensibilità dell'IGF-1 nel corso del tempo. Questo significa che c'è un rischio che le donne, specialmente quelle che assumono terapia sostitutiva estrogenica orale, vengano ipo-trattate mentre gli uomini vengano iper-trattati.

La dose richiesta decresce con l'età. La posologia di mantenimento varia significativamente da persona a persona, ma raramente supera 1,0 mg/giorno.

Modo di somministrazione

In generale si raccomanda che la somministrazione sottocutanea giornaliera avvenga di sera. Il sito di iniezione deve essere variato per prevenire la lipoatrofia.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

La somatropina non deve essere usata quando vi è evidenza di attività tumorale.

Prima di iniziare il trattamento con ormone della crescita (GH) è necessario che le neoplasie intracraniche siano inattive e che la terapia antitumorale sia stata completata. Il trattamento deve essere interrotto se vi è evidenza di crescita tumorale.

La somatropina non deve essere usata per stimolare la crescita longitudinale in bambini con epifisi saldate.

I pazienti con patologie critiche acute che soffrono di complicazioni a seguito di interventi chirurgici a cuore aperto, interventi all'addome, traumi accidentali multipli, insufficienza respiratoria acuta o condizioni simili, non devono essere trattati con somatropina (vedere paragrafo 4.4)

Il trattamento con Norditropin NordiFlex deve essere interrotto nei bambini con insufficienza renale cronica al momento del trapianto renale.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

I bambini trattati con somatropina devono essere regolarmente controllati da specialisti auxologi.

Il trattamento con somatropina deve essere instaurato sempre da medici esperti nella carenza di ormone della crescita e nel suo trattamento. Ciò è vero anche per la gestione della sindrome di Turner, dell'insufficienza renale cronica, SGA e Sindrome di Noonan.

I dati sull'altezza finale in età adulta in seguito a trattamento con Norditropin, sono limitati per i bambini con Sindrome di Noonan e non sono disponibili per i bambini affetti da insufficienza renale cronica.

La dose massima giornaliera raccomandata non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2).

La stimolazione della crescita longitudinale nei bambini può essere attesa solo fino alla saldatura delle epifisi.

### Bambini

#### Trattamento del deficit di ormone della crescita in pazienti con sindrome di Prader-Willi

Sono stati riportati casi di morte improvvisa successivi all'inizio della terapia con somatropina in pazienti con sindrome di Prader-Willi, che avevano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave, storia di ostruzione delle vie aeree superiori o apnea del sonno, o infezione respiratoria non identificata.

#### Bambini nati piccoli per età gestazionale (SGA)

Nei bambini nati piccoli per età gestazionale, prima del trattamento, devono essere escluse altre cause mediche o trattamenti che possano spiegare un disturbo della crescita.

L'esperienza nell'iniziare un trattamento dei pazienti SGA all'insorgenza della pubertà è limitata. Non è pertanto raccomandato iniziare il trattamento al sopraggiungere della pubertà.

L'esperienza in pazienti con la sindrome di Silver-Russel è limitata.

#### Sindrome di Turner

Si raccomanda di monitorare la crescita di mani e piedi nelle pazienti affette dalla sindrome di Turner trattate con somatropina e nel caso in cui si osservi una aumentata crescita si deve considerare una riduzione della dose verso il limite inferiore del range di dosaggio.

Le ragazze affette da sindrome di Turner hanno generalmente un aumento del rischio di otite media, pertanto si raccomanda una valutazione otologica almeno su base annuale.

#### Insufficienza renale cronica

Nei bambini con insufficienza renale cronica, la posologia è individuale e deve essere aggiustata sulla base della risposta individuale alla terapia (vedere paragrafo 4.2). I disturbi dell'accrescimento devono essere chiaramente stabiliti prima di iniziare il trattamento con somatropina, seguendo la crescita durante un periodo di almeno un anno di trattamento ottimale per l'insufficienza renale.

Il trattamento conservativo dell'uremia con la consueta terapia farmacologica e se necessario con la dialisi, deve essere mantenuto durante il trattamento con somatropina.

I pazienti con insufficienza renale cronica normalmente presentano una riduzione della funzione renale come evoluzione naturale della loro malattia. Tuttavia, come misura precauzionale durante il trattamento con somatropina, la funzione renale deve essere controllata per rilevare una eccessiva riduzione o un aumento del tasso di filtrazione glomerulare (che può implicare iperfiltrazione).

#### Scoliosi

La scoliosi è nota per essere più frequente in alcuni gruppi di pazienti trattati con somatropina per esempio quelli con sindrome di Turner e con sindrome di Noonan. Inoltre, una rapida crescita in alcuni bambini può causare la progressione della scoliosi. La somatropina non ha mostrato di aumentare l'incidenza o la gravità della scoliosi. I segni di scoliosi devono essere controllati durante il trattamento.

#### Glicemia e insulina

Nei bambini con Sindrome di Turner e SGA si raccomanda di misurare i livelli di insulina a digiuno e la glicemia prima di iniziare il trattamento e in seguito con scadenza annuale. Nei pazienti con un aumentato rischio di diabete mellito (ad es. anamnesi familiare di diabete, obesità, insulino-resistenza severa, acantosi nigricans), deve essere eseguito il test orale di tolleranza al glucosio (OGTT). Se vi è una evidenza di diabete, la somatropina non deve essere somministrata.

La somatropina può influenzare il metabolismo dei carboidrati, pertanto, i pazienti devono essere controllati per mettere in evidenza un'eventuale intolleranza al glucosio.

#### IGF-1

Nei bambini con Sindrome di Turner e SGA si raccomanda di misurare i livelli di IGF-1 prima di iniziare il trattamento ed in seguito due volte all'anno. Se dopo ripetute misurazioni i livelli di IGF-1 eccedono di +2 SD

rispetto ai riferimenti per età e stato puberale, la dose deve essere ridotta per avere un livello di IGF-1 entro il range di normalità.

Parte del guadagno staturale ottenuto con la somatropina nei bambini nati piccoli per età gestazionale può essere perso se il trattamento viene interrotto prima che la statura finale sia stata raggiunta.

### Adulti

#### Deficit di ormone della crescita negli adulti

Il deficit di ormone della crescita negli adulti è una patologia che dura per tutta la vita e deve essere trattata di conseguenza; comunque, le esperienze in pazienti con oltre 60 anni di età ed in pazienti in trattamento con ormone della crescita da più di cinque anni sono ancora limitate.

### In generale

#### Neoplasie

Non c'è evidenza che il trattamento di bambini o adulti con somatropina aumenti il rischio di poter sviluppare tumori primari.

Il trattamento con somatropina non è stato associato ad un aumento delle recidive nei pazienti con completa remissione di tumori o neoplasie.

Un leggero aumento generale di neoplasie secondarie, per la maggior parte neoplasie intracraniche, è stato osservato in sopravvissuti a tumori infantili trattati con ormone della crescita. Il fattore di rischio dominante delle neoplasie secondarie sembra essere la precedente esposizione alle radiazioni.

I pazienti che hanno ottenuto una completa remissione di patologie maligne devono essere strettamente seguiti per escludere recidive dopo l'inizio della terapia con somatropina.

#### Leucemia

In un esiguo numero di pazienti con deficit di ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina, è stata diagnosticata la leucemia. Tuttavia, non vi è alcuna evidenza che l'incidenza di leucemia aumenti in pazienti trattati con somatropina senza fattori di predisposizione.

#### Ipertensione endocranica benigna

In caso di grave o ricorrente cefalea, disturbi della vista, nausea e/o vomito, si raccomanda di eseguire un esame del fondo dell'occhio per la diagnosi di un eventuale edema della papilla. Se l'edema della papilla è confermato, deve essere presa in considerazione una diagnosi di ipertensione endocranica benigna e, se ritenuto opportuno, il trattamento con somatropina deve essere interrotto.

Al momento non c'è evidenza sufficiente circa la condotta clinica da tenere nei pazienti nei quali l'ipertensione endocranica si sia risolta. Nel caso si decida di riprendere il trattamento con somatropina, è necessario un attento controllo dei sintomi di ipertensione endocranica.

I pazienti con deficit dell'ormone della crescita successivo ad una lesione intracranica devono essere esaminati frequentemente per evidenziare una progressione o una ricorrenza della lesione di base.

#### Funzionalità tiroidea

La somatropina aumenta la conversione extratiroidea di T4 a T3 e può, come tale, smascherare l'ipotiroidismo incipiente. Il monitoraggio della funzione tiroidea deve quindi essere condotto in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo, la terapia sostitutiva standard deve essere attentamente monitorata quando si somministra la terapia con somatropina.

Si può sviluppare ipotiroidismo nei pazienti con patologia ipofisaria in progressione.

Le pazienti affette da sindrome di Turner hanno un rischio aumentato di sviluppare un ipotiroidismo primario associato ad anticorpi anti-tiroide. Poiché l'ipotiroidismo interferisce con la risposta alla terapia con somatropina, i pazienti devono effettuare controlli periodici della funzione tiroidea e devono ricevere una terapia sostitutiva con ormoni tiroidei quando indicato.

### Sensibilità all'insulina

Poiché la somatropina può ridurre la sensibilità all'insulina, i pazienti devono essere monitorati per quanto riguarda i segnali di intolleranza al glucosio (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti con diabete mellito, la dose di insulina può richiedere un aggiustamento dopo che la terapia con prodotti contenenti somatropina è introdotta. I pazienti con diabete o intolleranza al glucosio devono essere attentamente monitorati durante la terapia con somatropina.

### Anticorpi

Come per tutti i prodotti contenenti somatropina, una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi antisomatropina. La capacità legante di questi anticorpi è bassa e non vi è alcun effetto sul tasso di crescita. Test per anticorpi antisomatropina devono essere effettuati in ogni paziente che non risponde alla terapia.

### Insufficienza surrenalica acuta

L'introduzione di un trattamento con somatropina può comportare l'inibizione di 11 $\beta$ HSD-1 e una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo. Nei pazienti trattati con somatropina, può essere rivelato un ipoadrenalismo centrale (secondario) non diagnosticato in precedenza e può essere necessaria una terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Inoltre, i pazienti trattati con terapia sostitutiva con glucocorticoidi per una precedente diagnosi di ipoadrenalismo possono richiedere un aumento della dose di mantenimento o di carico, a seguito dell'inizio del trattamento con somatropina (vedere paragrafo 4.5).

### Uso con la terapia estrogenica orale

Se una donna che sta assumendo somatropina inizia una terapia orale estrogenica, può essere necessario aumentare la dose di somatropina per mantenere i livelli sierici di IGF-1 entro i normali limiti per età. Viceversa, se una donna in trattamento con somatropina interrompe la terapia orale estrogenica, può essere necessario ridurre la dose di somatropina per evitare un eccesso di ormone della crescita e/o di eventi avversi (vedere paragrafo 4.5).

### Epifisiolisi della testa del femore

Nei pazienti con disturbi endocrini, inclusa la carenza di ormone della crescita, può verificarsi l'epifisiolisi dell'anca più frequentemente rispetto alla popolazione generale. Un paziente trattato con somatropina che manifesta un'andatura zoppicante o si lamenta di dolore all'anca o al ginocchio deve essere valutato da un medico.

### Studi clinici

Due studi clinici controllati verso placebo condotti su pazienti in unità di terapia intensiva hanno dimostrato un'aumentata mortalità tra i pazienti con malattie critiche acute dovute a complicazioni insorte dopo interventi chirurgici a cuore aperto, interventi di chirurgia addominale, traumi accidentali multipli, o insufficienza respiratoria acuta trattati con somatropina ad alte dosi (5,3-8 mg/giorno). Non è stata stabilita la sicurezza nel proseguimento del trattamento con somatropina nei pazienti che stanno ricevendo dosi per le indicazioni approvate che in concomitanza sviluppano tali patologie. Pertanto, deve essere soppesato il beneficio di un proseguimento del trattamento con somatropina nei pazienti con malattie critiche acute con il rischio potenziale.

Uno studio clinico in aperto, randomizzato (range di dosaggio 0,045-0,090 mg/kg/giorno), condotto su pazienti affetti da sindrome di Turner, ha indicato una tendenza ad un rischio dose-dipendente di otite esterna e otite media.

L'aumento di infezioni all'orecchio non è risultato comportare un maggior numero di interventi /inserimenti di drenaggi all'orecchio rispetto al gruppo trattato con dosaggio più basso nello studio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La terapia concomitante con glucocorticoidi inibisce gli effetti di Norditropin NordiFlex sulla stimolazione della crescita. I pazienti affetti da deficit di ACTH devono ricevere un'attenta modulazione della terapia sostitutiva con glucocorticoidi per evitare qualsiasi effetto inibitorio sulla crescita.

L'ormone della crescita diminuisce la conversione del cortisone in cortisolo e può rivelare un ipoadrenalismo centrale non ancora diagnosticato o rendere inefficaci le basse dosi di terapia sostitutiva con glucocorticoidi

(vedere paragrafo 4.4).

Nelle donne in terapia sostitutiva estrogenica orale, può essere necessaria una dose maggiore di ormone della crescita per raggiungere l'obiettivo terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

Dati provenienti da uno studio di interazione condotto su adulti affetti da deficit di ormone della crescita, suggeriscono che la somministrazione di somatropina può aumentare la clearance dei composti metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance dei composti metabolizzati dall'isoenzima 3A4 del citocromo P450 (esempio steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) può essere particolarmente aumentata con conseguente riduzione di questi composti a livello plasmatico. Non è nota l'importanza clinica di questo.

L'effetto di somatropina sulla statura finale può anche essere influenzata da una terapia addizionale con altri ormoni ad esempio le gonadotropine, gli steroidi anabolizzanti, gli estrogeni e gli ormoni tiroidei.

Un aggiustamento del dosaggio di insulina può essere necessario in pazienti trattati con insulina dopo l'inizio del trattamento con somatropina (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi di interazione solo sulla popolazione adulta.

### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

#### Gravidanza

Gli studi condotti su animali sono insufficienti per la valutazione degli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo dell'embrione-feto, sul parto o sullo sviluppo post-natale. Non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte. Pertanto, non si raccomanda l'uso di prodotti contenenti somatropina in gravidanza e in donne potenzialmente fertili che non usano contraccettivi.

#### Allattamento

Nessuno studio clinico con prodotti contenenti somatropina è stato condotto in donne durante l'allattamento. Non è noto se la somatropina venga escreta nel latte materno. Pertanto deve essere usata cautela quando i prodotti contenenti somatropina sono somministrati a donne che allattano al seno.

#### Fertilità

Non sono stati effettuati studi sulla fertilità con Norditropin.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Norditropin NordiFlex non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

I pazienti con deficit di ormone della crescita sono caratterizzati da diminuzione di volume extracellulare. Quando viene iniziato il trattamento con somatropina tale deficit viene corretto. La ritenzione idrica con edema periferico può essere osservata specialmente negli adulti. La sindrome del tunnel carpale non è comune ma può comparire negli adulti. I sintomi sono normalmente transitori e dose dipendenti e possono richiedere una riduzione transitoria della dose. Può comparire anche una moderata artralgia, dolore muscolare e parestesia che normalmente sono auto limitanti.

Nei bambini le reazioni avverse sono non comuni o rare.

Esperienza in studi clinici:

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>			Negli adulti Diabete mellito tipo 2	
<u>Patologie del sistema nervoso</u>		Negli adulti mal di testa e parestesia	Negli adulti sindrome del tunnel carpale. Nei bambini cefalea	
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>			Negli adulti prurito	Nei bambini rash
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>		Negli adulti artralgia, rigidità articolare e mialgia	Negli adulti rigidità muscolare	Nei bambini artralgia e mialgia
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Negli adulti edema periferico (vedere sopra)		Negli adulti e nei bambini dolore al sito di iniezione. Nei bambini reazione al sito di iniezione	Nei bambini edema periferico

In bambine affette da sindrome di Turner è stato riportato un aumento della crescita delle mani e dei piedi durante la terapia con somatotropina.

In uno studio clinico in aperto randomizzato è stata osservata una tendenza ad un aumento di incidenza di otite media in pazienti con sindrome di Turner trattate con alte dosi di Norditropin. Tuttavia, l'aumento di infezioni all'orecchio non è risultato comportare un maggior numero di interventi/inserimenti di drenaggi all'orecchio rispetto al gruppo trattato con dosaggio più basso nello studio.

Esperienza post-marketing:

In aggiunta alle reazioni avverse al farmaco di cui sopra, quelle qui presentate sono state riportate spontaneamente e da un giudizio complessivo sono state considerate come possibilmente correlate al trattamento con Norditropin.

La frequenza degli eventi avversi non può essere stimata dai dati disponibili:

- Neoplasie benigne e maligne (incluso cisti e polipi): casi di leucemia è stata riportata in un piccolo numero di pazienti con deficit di ormone della crescita (vedere paragrafo 4.4)
- Disturbi del sistema immunitario: ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3). Formazione di anticorpi antisomatropina. Il titolo e la capacità legante di questi anticorpi sono stati molto bassi e non hanno interferito con l'effetto terapeutico di Norditropin
- Malattie endocrine: ipotiroidismo. Diminuzione dei livelli di tiroxina sierica (vedere paragrafo 4.4)
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione: iperglicemia (vedere paragrafo 4.4)
- Patologie del sistema nervoso: ipertensione endocranica benigna (vedere paragrafo 4.4)
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: Sindrome di Legg-Calvé-Perthes. La sindrome di Legg-Calvé-Perthes si può verificare più frequentemente nei pazienti di bassa statura
- Indagini: aumento del livello della fosfatasi alcalina del sangue.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Un sovradosaggio acuto può produrre in un primo tempo ipoglicemia e successivamente iperglicemia. La riduzione dei livelli di glucosio è stata riscontrata con metodi biochimici, ma senza segni clinici di ipoglicemia. Un sovradosaggio protratto nel tempo può dar luogo a segni e sintomi correlati con gli effetti conosciuti dell'eccesso di ormone della crescita umano.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Somatropina e agonisti della somatropina. ATC: H01AC01.

#### Meccanismo di azione

Norditropin NordiFlex contiene somatropina ovvero l'ormone della crescita umano prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante. È un peptide anabolico di 191 aminoacidi stabilizzato da due ponti disolfuro con un peso molecolare di circa 22.000 Daltons.

Gli effetti principali della somatropina sono la stimolazione dell'accrescimento scheletrico e somatico ed una pronunciata influenza sui processi metabolici dell'organismo.

#### Effetti farmacodinamici

Durante il trattamento del deficit di ormone della crescita vi è una normalizzazione della composizione corporea, con un aumento della massa magra ed una riduzione di quella grassa.

La somatropina esercita la maggior parte delle sue azioni attraverso il fattore di crescita insulinosimile 1 [IGF-1] che è prodotto in tutti i tessuti dell'organismo, ma principalmente nel fegato. Più del 90% dell'IGF-1 è legato a proteine leganti (IGFBP) delle quali la IGFBP-3 risulta essere la più importante.

L'effetto lipolitico e di risparmio proteico dell'ormone diventa di particolare importanza in condizioni di stress.

La somatropina aumenta anche il turnover osseo come si evidenzia dall'aumento dei livelli plasmatici di markers biochimici dell'osso. Negli adulti la massa ossea si riduce lievemente durante i primi mesi di trattamento a causa di un più pronunciato riassorbimento osseo; tuttavia il trattamento prolungato determina un aumento della massa ossea.

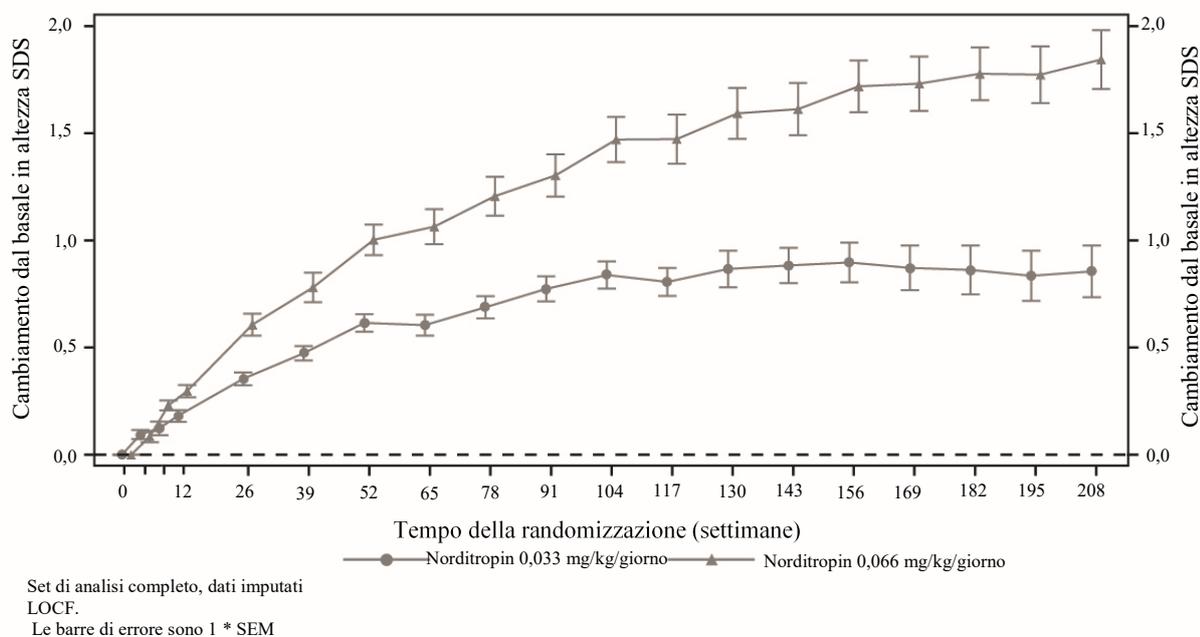
#### Efficacia clinica e sicurezza

In studi clinici nei bambini nati piccoli per età gestazionale sono state utilizzate dosi di 0,033-0,067 mg/kg/giorno fino al raggiungimento della statura finale. In 56 pazienti con trattamento continuo e che hanno raggiunto (circa) l'altezza finale, il cambiamento medio della statura dall'inizio del trattamento è stato +1,90 SDS (0,033 mg/kg/giorno) e + 2,19 SDS (0,067 mg/kg/giorno). I dati in letteratura su bambini SGA non trattati, senza raggiungimento staturale spontaneo precoce, indicano un ritardo della crescita di 0,5 SDS. I dati di sicurezza a lungo termine sono ancora limitati.

Un effetto di promozione della crescita è stato osservato dopo 104 settimane (endpoint primario) e 208 settimane di trattamento con una dose giornaliera di Norditropin 0,033 mg/kg/giorno e 0,066 mg/kg/giorno in

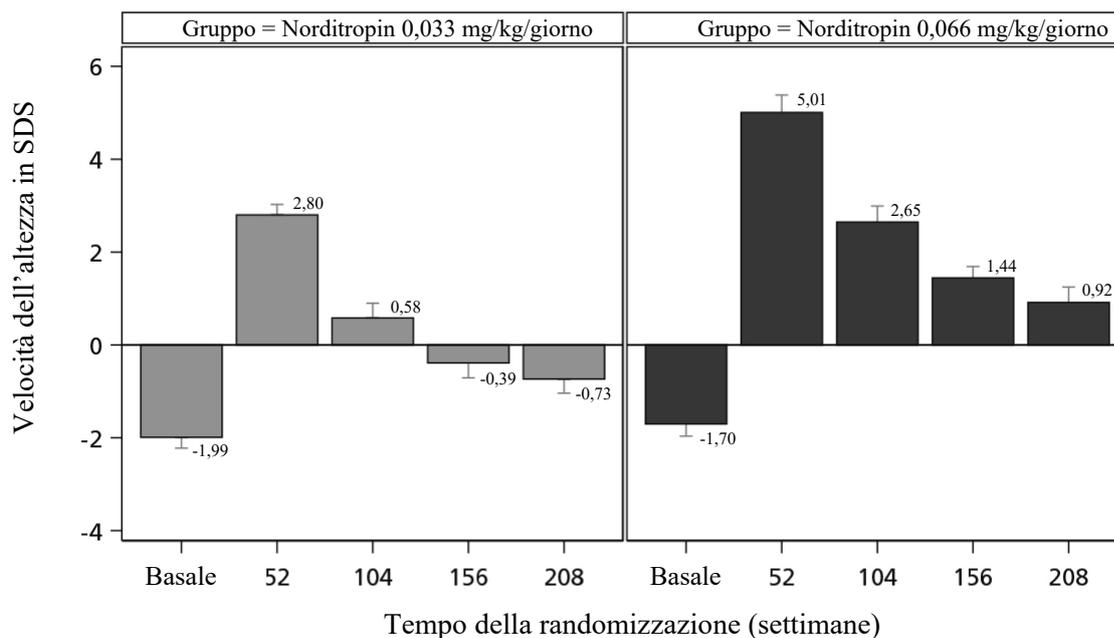
51 bambini di età compresa tra 3 e 11 anni con bassa statura dovuta alla sindrome di Noonan.

È stato osservato un aumento statisticamente significativo dal valore basale dell'altezza media in SDS a 104 settimane (endpoint primario) con 0,033 mg/kg/giorno (0,84 SDS) e 0,066 mg/kg/giorno (1,47 SDS). Una differenza media di 0,63 SDS [IC al 95%: 0,38; 0,88] è stata osservata tra i gruppi a 104 settimane; la differenza è stata maggiore dopo 208 settimane con una differenza media di 0,99 SDS [IC 95%: 0,62; 1,36] (figura 1).



**Figura 1** Modifica dell'altezza SDS (nazionale) dal basale alla settimana 208

La velocità dell'altezza media e la velocità dell'altezza SDS sono aumentate notevolmente rispetto al basale durante il primo anno di trattamento con un aumento maggiore con 0,066 mg/kg/giorno rispetto a 0,033 mg/kg/giorno. La velocità dell'altezza media SDS è stata mantenuta sopra lo 0 in entrambi i gruppi dopo un trattamento di due anni e anche dopo quattro anni di trattamento nel gruppo con 0,066 mg/kg/giorno. La velocità dell'altezza SDS è stata maggiore con 0,066 mg/kg/giorno rispetto a 0,033 mg/kg/giorno per tutto il periodo dello studio (figura 2).



Set di analisi completo, dati imputati LOCF.  
 Basale: velocità dell'altezza da 1 anno prima dello screening alla settimana 0.  
 Le barre di errore sono 1 \* SEM.

**Figura 2 Velocità dell'altezza SDS (nazionale) dal basale alla settimana 208**

I dati sull'altezza finale sono stati raccolti in 24 pazienti pediatriche (18 inclusi in uno studio prospettico di due anni, in aperto, randomizzato, a gruppi paralleli e sei che avevano seguito il protocollo senza randomizzazione). Dopo lo studio prospettico iniziale di due anni, Norditropin è stato continuato fino all'altezza finale. Alla fine del trattamento la maggior parte dei soggetti (16/24) ha raggiunto un'altezza finale all'interno del normale intervallo di riferimento nazionale ( $> 2$  SDS).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo infusione endovenosa di Norditropin (33 ng/kg/min per 3 ore) in nove pazienti con deficit di ormone della crescita, sono stati trovati i seguenti risultati: emivita plasmatica di  $21,1 \pm 1,7$  min, clearance metabolica di  $2,33 \pm 0,58$  ml/kg/min, ed un'area di distribuzione di  $67,6 \pm 14,6$  ml/kg.

L'iniezione sottocutanea di Norditropin SimpleXx (Norditropin SimpleXx è la cartuccia contenente la soluzione iniettabile in Norditropin Noridflex)  $2,5$  mg/m<sup>2</sup> su 31 soggetti sani (con somatropina endogena soppressa tramite infusione continua di somatostatina) ha fornito i seguenti risultati:

concentrazione massima di ormone della crescita umano (42-46 ng/ml) dopo circa 4 ore. Successivamente l'ormone della crescita umano è disceso con un'emivita di circa 2,6 ore.

Inoltre, i diversi dosaggi di Norditropin SimpleXx risultano essere bioequivalenti l'un l'altro e al Norditropin per la ricostituzione, dopo iniezione sottocutanea a soggetti sani.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti farmacologici generali sul sistema nervoso centrale (SNC), l'apparato cardiovascolare ed il sistema respiratorio a seguito della somministrazione di Norditropin SimpleXx con o senza degradazione forzata, sono stati valutati nei topi e nei ratti. È stata valutata anche la funzione renale. Il prodotto degradato non ha mostrato nessuna differenza negli effetti quando comparato con Norditropin SimpleXx e Norditropin. Tutte e tre le preparazioni hanno mostrato la diminuzione attesa dose dipendente del volume delle urine e la ritenzione degli ioni sodio e cloro.

Nei ratti, è stata dimostrata una farmacocinetica simile tra Norditropin SimpleXx e Norditropin. Norditropin SimpleXx degradato è risultato essere bioequivalente a Norditropin SimpleXx.

Gli studi di tossicità a dose singola e ripetuta e gli studi di tollerabilità locale di Norditropin SimpleXx o della forma degradata non hanno rilevato effetti tossici o danni al tessuto muscolare.

La tossicità del polomaxer 188 è stata testata su topi, ratti, conigli e cani e non sono stati rilevati effetti tossici. Poloxamer 188 è stato rapidamente assorbito nella sede di iniezione senza una significativa ritenzione della dose al sito di iniezione. Poloxamer 188 è stato escreto principalmente per via urinaria.

Norditropin SimpleXx è la cartuccia contenente la soluzione iniettabile in Norditropin NordiFlex.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Istidina  
Poloxamer 188  
Fenolo  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Acido cloridrico per l'aggiustamento del pH  
Sodio idrossido per l'aggiustamento del pH

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di incompatibilità, il farmaco non deve essere miscelato con altri prodotti.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo la prima apertura conservare per un massimo di 4 settimane in frigorifero (2°C – 8°C).

*Alternativamente*, il medicinale può essere conservato per un massimo di 3 settimane a temperatura inferiore a 25° C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C) nella scatola originale per proteggerlo dalla luce. Non congelare.

Non conservare vicino ad elementi refrigeranti. Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3. Non congelare.

Durante l'uso, rimettere sempre il cappuccio alla penna preriempita Norditropin NordiFlex dopo ogni iniezione. Usi sempre un nuovo ago per ogni iniezione.

L'ago non deve essere avvitato sulla penna preriempita quando essa non è in uso.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml è una penna preriempita multidose usa e getta, che consiste in una cartuccia (vetro incolore di tipo I) permanentemente situata in un iniettore a penna di plastica.

La cartuccia è chiusa al fondo con un tappo di gomma (chiusure di gomma di tipo I) a forma di pistone e nella parte superiore con un tappo di gomma laminato (chiusure di gomma di tipo I) a forma di disco e sigillato con una ghiera di alluminio. Il pulsante di iniezione della penna è colorato di arancione. Confezioni da 1 penna preriempita e una confezione multipla da 5 e 10 x 1 penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml è una penna preriempita multidose usa e getta, che consiste in una cartuccia (vetro incolore di tipo I) permanentemente situata in un iniettore a penna di plastica.

La cartuccia è chiusa al fondo con un tappo di gomma (chiusure di gomma di tipo I) a forma di pistone e nella parte superiore con un tappo di gomma laminato (chiusure di gomma di tipo I) a forma di disco e sigillato con una ghiera di alluminio. Il pulsante di iniezione della penna è colorato di blu. Confezioni da 1 penna preriempita e una confezione multipla da 5 e 10 x 1 penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml è una penna preriempita multidose usa e getta, che consiste in una cartuccia (vetro incolore di tipo I) permanentemente situata in un iniettore a penna di plastica.

La cartuccia è chiusa al fondo con un tappo di gomma (chiusure di gomma di tipo I) a forma di pistone e nella parte superiore con un tappo di gomma laminato (chiusure di gomma di tipo I) a forma di disco e sigillato con una ghiera di alluminio. Il pulsante di iniezione della penna è colorato di verde. Confezioni da 1 penna preriempita e una confezione multipla da 5 e 10 x 1 penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

La penna preriempita è posta in una scatola di cartone.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Norditropin NordiFlex è una penna preriempita progettata per essere utilizzata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist fino ad una lunghezza di 8 mm.

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml rilascia un massimo di 1,5 mg di somatropina per dose, con incrementi di 0,025 mg di somatropina.

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml rilascia un massimo di 3,0 mg di somatropina per dose, con incrementi di 0,050 mg di somatropina.

Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml rilascia un massimo di 4,5 mg di somatropina per dose, con incrementi di 0,075 mg di somatropina.

Prima della prima iniezione verificare che il liquido fluisca correttamente, per assicurare un dosaggio appropriato di ormone della crescita ed evitare di iniettare aria (preparazione). Non usare Norditropin NordiFlex se non compare una goccia di ormone della crescita sulla punta dell'ago. Una dose viene selezionata girando il selettore della dose finché nella finestra dell'indicatore della dose non compare la dose desiderata. Se viene selezionata una dose errata, la dose può essere corretta girando il selettore della dose in senso contrario. Per iniettare la dose, premere il pulsante.

Norditropin NordiFlex non deve essere mai agitato energicamente.

Non usare Norditropin NordiFlex se la soluzione iniettabile di ormone della crescita appare lattescente ed opaca. Fare tale controllo muovendo su e giù la penna una o due volte.

Qualsiasi medicinale non utilizzato e i rifiuti devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allè  
DK-2880, Bagsværd  
Danimarca

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml: AIC n. 027686094  
Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml: AIC n. 027686120  
Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml: AIC n. 027686132  
Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml: AIC n. 027686106

Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml: AIC n. 027686144  
Norditropin NordiFlex 10 mg/1,5 ml: AIC n. 027686157  
Norditropin NordiFlex 15 mg/1,5 ml: AIC n. 027686118  
Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml: AIC n. 027686169  
Norditropin NordiFlex 5 mg/1,5 ml: AIC n. 027686171

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 8 Dicembre 2003  
Data dell'ultimo rinnovo: 12 Gennaio 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

04/2021