SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml
Jedan ml otopine sadrži 3,3 mg somatropina.

Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml
Jedan ml otopine sadrži 6,7 mg somatropina.

Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml
Jedan ml otopine sadrži 10 mg somatropina.

somatropin (proizveden tehnologijom rekombinantne DNK u E. coli)

1 mg somatropina odgovara 3 IU (internacionalne jedinice) somatropina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Bistra, bezbojna otopina

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Djeca:
Zaostajanje u rastu zbog nedostatka hormona rasta (NHR).

Zaostajanje u rastu u djevojčica zbog gonadalne disgeneze (Turnerov sindrom).

Zaostajanje u rastu u djece pretpubertetske dobi zbog kronične bolesti bubrega.

Poremećaj u rastu (trenutna visina SDS < -2,5 i visina prilagođena prema roditeljima SDS < -1) u niske djece rođene male za gestacijsku dob (SGA), tjelesne težine i/ili dužine pri porodu ispod -2 SD, koja zaostajanje u rastu nisu nadoknadila (HV SDS < 0 tijekom zadnje godine) do dobi od 4 godine ili kasnije.

Zaostajanje u rastu zbog Noonanova sindroma.

Odrasli:
Nedostatak hormona rasta koji se pojavio u djetinjstvu:
U bolesnika u kojih u djetinjstvu dođe do NHR, po završetku rasta potrebno je ponovo procijeniti kapacitet sekrecije hormona rasta. Testiranje nije potrebno u onih koji imaju deficit više od tri hormona hipofize, u slučaju teškog NHR zbog definiranog genetskog uzroka, zbog strukturnih

HALMED
24 - 06 - 2026
ODOBRENO

hipotalamo-hipofiznih abnormalnosti, zbog tumora središnjeg živčanog sustava ili zbog visoke doze zračenja glave, ili u slučaju sekundarnog NHR zbog hipotalamo-hipofizne bolesti ili inzulta, ako su izmjerene razine u serumu inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1) < -2 SDS nakon najmanje 4 tjedna bez terapije hormonom rasta.
U svih drugih bolesnika potrebno je mjerenje IGF-1 i jedan test stimulacije hormona rasta.

Nedostatak hormona rasta koji se pojavio u odrasloj dobi:
Izraženi NHR u slučaju poznate hipotalamo-hipofizne bolesti, zračenja glave i traumatske ozljede mozga. NHR treba biti povezan s nedostatkom još nekog hormona hipotalamo-hipofizne osovine osim prolaktina. NHR treba biti dokazan s jednim testom provokacije nakon uvođenja odgovarajuće zamjenske terapije zbog manjka nekog drugog hormona hipotalamo-hipofizne osovine.

U odraslih osoba inzulinski test tolerancije je provokacijski test izbora. Kad je inzulinski test tolerancije kontraindiciran, moraju se primijeniti zamjenski testovi provokacije. Preporučuje se kombinacija arginina i hormona koji otpušta hormon rasta. Može se razmotriti i argininski ili glukagonski test, no ti testovi imaju slabiju dijagnostičku vrijednost od testa tolerancije inzulina.

4.2 Doziranje i način primjene

Norditropin smiju propisivati isključivo liječnici specijalisti upoznati s terapijskim indikacijama primjene.

Doziranje

Doziranje je individualno te se uvijek mora prilagoditi prema individualnom kliničkom i biokemijskom odgovoru na terapiju.

Općenito preporučene doze:

Pedijatrijska populacija:
Nedostatak hormona rasta
0,025-0,035 mg/kg/dan ili 0,7-1,0 mg/m^2/dan
Kada NHR postoji i nakon završetka rasta, terapiju hormonom rasta potrebno je nastaviti kako bi se postigao potpun somatski razvoj u odrasloj dobi, uključujući nemasnu tjelesnu masu i prirast mineralne koštane mase (za smjernice u doziranju, vidjeti Nadomjesna terapija u odraslih).

Turnerov sindrom
0,045-0,067 mg/kg/dan ili 1,3-2,0 mg/m^2/dan

Kronična bolest bubrega
0,050 mg/kg/dan ili 1,4 mg/m^2/dan (vidjeti dio 4.4).

Djeca rođena mala za gestacijsku dob
0,035 mg/kg/dan ili 1,0 mg/m^2/dan

Obično se preporučuje doza od 0,035 mg/kg/dan dok se ne postigne konačna visina (vidjeti dio 5.1). Ukoliko je SDS brzine rasta ispod +1, liječenje se mora prekinuti nakon prve godine liječenja. Liječenje se mora prekinuti ako je brzina rasta < 2 cm/godinu te je, ukoliko je potrebna potvrda, koštana dob > 14 godina (djevojčice), odnosno > 16 godina (dječaci) što odgovara zatvaranju epifiznih ploča rasta.

Noonanov sindrom:
Preporučena doza je 0,066 mg/kg/dan, iako u nekim slučajevima može biti dovoljna doza od 0,033 mg/kg/dan (vidjeti dio 5.1).
Liječenje se mora prekinuti kada dođe do zatvaranja epifiza (vidjeti dio 4.4).

HALMED
24 - 06 - 2026
ODOBRENO

Odrasla populacija:
Nadomjesna terapija u odraslih
Doza se mora prilagoditi potrebama svakoga pojedinog bolesnika.
U bolesnika u kojih se NHR pojavio u djetinjstvu, preporučena doza za ponovno započinjanje je 0,2-0,5 mg/dan s naknadnom prilagodbom doze na temelju određene koncentracije IGF-1.
U bolesnika u kojih se NHR pojavio u odrasloj dobi preporučuje se započeti liječenje niskom dozom od 0,1-0,3 mg/dan. Preporučuje se postupno povećavanje doze u mjesečnim intervalima na temelju kliničkog odgovora te nuspojava opaženih od strane bolesnika. Serumski IGF-1 se može iskoristiti kao smjernica za titriranje doze. Ženama mogu biti potrebne više doze nego muškarcima, s time da u muškaraca dolazi do povećanja osjetljivost na IGF-1 tijekom vremena. To znači da postoji rizik da će žene, posebice one na peroralnoj estrogenskoj terapiji, primati prenisku dozu, dok će muškarci primati previsoku dozu. Potrebe za dozom smanjuju se s dobi. Doza održavanja znatno varira od osobe do osobe, ali rijetko prelazi 1,0 mg/dan.

Način primjene

Općenito, preporuča se dnevna supkutana primjena u večernjim satima. Mjesto injiciranja potrebno je mijenjati kako bi se spriječila lipoatrofija.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Somatropin se ne smije primjenjivati u slučaju da postoje bilo kakvi pokazatelji tumorske aktivnosti. Intrakranijalni tumori moraju biti neaktivni, a antitumorska terapija mora biti završena prije početka primjene terapije hormonom rasta (HR). Terapija se mora prekinuti u slučaju pojave pokazatelja tumorskog rasta.

Somatropin se ne smije koristiti za stimulaciju longitudinalnog rasta u djece u kojih su zatvorene epifize.

Bolesnici s akutnim kritičnim bolestima koji imaju komplikacije nakon operacije na otvorenom srcu, abdominalne operacije, višestruke neočekivane traume, akutnog respiratornog zatajenja ili sličnim stanjima ne smiju biti liječeni somatropinom (vidjeti dio 4.4).

U djece s kroničnom bolesti bubrega liječenje lijekom Norditropin FlexPro mora se prekinuti prilikom transplantacije bubrega.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Djeca liječena somatropinom moraju redovito ići na pregled liječniku specijalistu za rast djece. Liječenje somatropinom uvijek mora provoditi liječnik specijalist upoznat s nedostatkom hormona rasta i načinima njegova liječenja. To također vrijedi za liječenje Turnerova sindroma, kronične bolesti bubrega, liječenje djece rođene male za gestacijsku dob i Noonanova sindroma. Podaci o konačnoj visini u odrasloj dobi nakon primjene lijeka Norditropin su ograničeni u djece s Noonanovim sindromom i nisu dostupni u djece s kroničnom bolesti bubrega.

Maksimalna preporučena dnevna doza ne smije se prekoračiti (vidjeti dio 4.2).

Stimulacija longitudinalnog rasta u djece može se očekivati samo do zatvaranja epifiza.

HALMED
24 - 06 - 2026
ODOBRENO

Djeca

Liječenje nedostatka hormona rasta u bolesnika s Prader-Willi sindromom

Prijavljeni su slučajevi iznenadne smrti nakon započinjanja terapije sa somatropinom u bolesnika s Prader-Willi sindromom, koji su imali jedan ili više navedenih faktora rizika: teška pretilost, opstrukcija gornjih dišnih putova ili apneja tijekom spavanja u anamnezi, ili respiratorna infekcija nepoznatog uzroka.

Djeca rođena mala za gestacijsku dob

Prije započinjanja liječenja u niske djece rođene male za gestacijsku dob potrebno je isključiti druge medicinske razloge ili liječenja koja bi mogla objasniti poremećaj rasta.

Iskustvo s uvođenjem liječenja neposredno prije početka puberteta u djece rođene male za gestacijsku dob ograničeno je. Stoga se ne preporučuje započinjanje liječenja neposredno prije početka puberteta. Iskustvo u bolesnika sa Silver-Russell sindromom je ograničeno.

Turnerov sindrom

Preporučuje se praćenje rasta šaka i stopala u bolesnika oboljelih od Turnerova sindroma liječenih somatropinom. Ukoliko je primijećen pojačan rast, potrebno je razmotriti smanjivanje doze na niže vrijednosti propisanog raspona doziranja.

Djevojčice s Turnerovim sindromom općenito imaju povećan rizik upale srednjeg uha, stoga se najmanje jednom godišnje preporučuje otološki pregled.

Kronična bolest bubrega

Doziranje u djece s kroničnom bolesti bubrega individualno je te se mora prilagoditi individualnom odgovoru na terapiju (vidjeti dio 4.2). Prije liječenja somatropinom mora se jasno utvrditi poremećaj u rastu praćenjem rasta uz optimalno liječenje bolesti bubrega tijekom jedne godine. Tijekom terapije somatropinom potrebno je nastaviti konzervativno liječenje uremije uobičajenim lijekovima te, ako je potrebno, dijalizom.

U bolesnika s kroničnom bolesti bubrega obično dolazi do smanjenja bubrežne funkcije u prirodnom tijeku bolesti. Međutim, kao mjeru opreza, tijekom liječenja somatropinom potrebno je nadzirati funkciju bubrega zbog mogućnosti prekomjernog smanjenja ili povećanja brzine glomerularne filtracije (što može upućivati na hiperfiltraciju).

Skolioza

Skolioza je učestalija u nekih skupina bolesnika liječenih somatropinom, primjerice kod Turnerovog sindroma i Noonanovog sindroma. Pored toga, nagli rast može u svakog djeteta uzrokovati progresiju skolioze. Nije primijećeno da somatropin povećava incidenciju skolioze ili težinu skolioze. Tijekom liječenja potrebno je pratiti znakove skolioze.

Glukoza u krvi i inzulin

Kod Turnerova sindroma i u djece rođene male za gestacijsku dob preporučuje se mjeriti inzulin i glukozu u krvi natašte prije započinjanja liječenja i jednom godišnje tijekom liječenja. U bolesnika koji imaju povišen rizik za šećernu bolest (primjerice, šećernu bolest u obiteljskoj anamnezi, pretilost, tešku inzulinsku rezistenciju, crnu akantozu) potrebno je provesti peroralni test tolerancije glukoze (OGTT). U slučaju razvoja šećerne bolesti, somatropin se ne smije primjenjivati.

Utvrđeno je da somatropin utječe na metabolizam ugljikohidrata, stoga je u bolesnika potrebno pratiti znakove intolerancije glukoze.

IGF-1

Kod Turnerova sindroma i u djece rođene male za gestacijsku dob preporučuje se mjerenje razine IGF-1 prije započinjanja liječenja te dva puta godišnje tijekom liječenja. Ukoliko je na ponovljenim mjerenjima razina IGF-1 veća od +2 SD u usporedbi s referentnim vrijednostima za godine i pubertet, dozu je potrebno smanjiti kako bi se postigla razina IGF-1 unutar normalnih vrijednosti.
Ako se liječenje somatropinom u niske djece rođene male za gestacijsku dob prekine prije nego što se

HALMED
24 - 06 - 2026
ODOBRENO

postigne konačna visina, može se izgubiti nešto od dobitka na visini.

Poskliz epifize glave bedrene kosti i osteonekroza
U bolesnika s endokrinim poremećajima, uključujući nedostatak hormona rasta, može češće doći do poskliza epifize kuka nego u općoj populaciji. Tijekom liječenja hormonom rasta u djetinjstvu može doći do poskliza epifize kuka. Zabilježena je osteonekroza glave bedrene kosti (uključujući Legg-Calvé-Perthesovu bolest) u bolesnika liječenih somatropinom. Djecu s ustrajnom boli u kuku/koljenu i/ili šepanjem tijekom liječenja somatropinom potrebno je klinički pregledati.

Odrasli
Nedostatak hormona rasta u odraslih
Nedostatak hormona rasta u odraslih doživotna je bolest i sukladno tome treba je liječiti, međutim iskustvo u bolesnika starijih od 60 godina i u bolesnika koji su liječeni zbog nedostatka hormona rasta u odrasloj dobi dulje od 5 godina, još je ograničeno.

Odrasli i djeca
Pankreatitis
Iako je rijedak, pankreatitis treba uzeti u obzir u bolesnika liječenih somatropinom u kojih se pojavi bol u abdomenu, pogotovo ako se radi o djeci.

Općenito
Novotvorine
Nema dokaza o povećanom riziku od pojave novog primarnog raka u djece ili u odraslih liječenih somatropinom.

U bolesnika s potpunom remisijom tumora ili maligne bolesti, terapija somatropinom nije povezana s povećanom stopom relapsa.

U bolesnika koji su liječeni hormonom rasta, a u dječjoj dobi su preboljeli rak opažen je ukupan neznatan porast sekundarnih novotvorina pri čemu su najučestaliji intrakranijalni tumori. Čini se da je dominantan rizičan faktor za sekundarne novotvorine ranija izloženost radijaciji.

Nakon početka terapije somatropinom, bolesnike koji su postigli potpunu remisiju maligne bolesti treba pomno pratiti zbog relapsa.

Leukemija
U malog broja bolesnika s nedostatkom hormona rasta od kojih su neki liječeni somatropinom, zabilježena je leukemija. Međutim, ne postoji dokaz da je incidencija leukemije povećana u osoba liječenih somatropinom koji nemaju predisponirajuće faktore.

Benigna intrakranijalna hipertenzija
U slučaju teške ili rekurentne glavobolje, problema s vidom, mučnine i/ili povraćanja preporučuje se učiniti pregled fundusa zbog mogućnosti edema papile. Ako je edem papile potvrđen, potrebno je razmotriti dijagnozu benigne intrakranijalne hipertenzije te, ako je to prikladno, potrebno je prekinuti liječenje somatropinom.

Zasad nema dovoljno dokaza da bi se donijela klinička odluka o liječenju bolesnika s izliječenom intrakranijalnom hipertenzijom. Ako je liječenje somatropinom ponovno započeto, nužno je pomno praćenje simptoma intrakranijalne hipertenzije.

Bolesnike sa sekundarnim nedostatkom hormona rasta zbog intrakranijalne lezije potrebno je često pregledavati zbog mogućnosti progresije ili ponovne pojave podležeće bolesti.

Funkcija štitnjače
Somatropin povećava perifernu konverziju T4 u T3 te se tako može otkriti početni hipotireoidizam. Stoga je u svih bolesnika potrebno pratiti funkciju štitnjače. U bolesnika s hipopituitarizmom, standardna nadomjesna terapija mora se pomno pratiti pri primjeni terapije somatropinom.

HALMED
24 - 06 - 2026
ODOBRENO

U bolesnika s progresivnom bolesti hipofize može doći do razvoja hipotireoidizma.
U bolesnika s Turnerovim sindromom postoji povećani rizik od razvoja primarnoga hipotireoidizma povezanog s antitiroidnim protutijelima. Budući da hipotireoidizam interferira s odgovorom na terapiju somatropinom, bolesnici redovito moraju testirati funkciju štitnjače te primati nadomjesnu terapiju hormonima štitnjače ako je ona indicirana.

Osjetljivost na inzulin
Budući da somatropin može smanjiti osjetljivost na inzulin, bolesnike je potrebno pratiti zbog znakova intolerancije glukoze (vidjeti dio 4.5). U bolesnika koji imaju šećernu bolest može biti potrebna prilagodba doze inzulina nakon uvođenja terapije lijekovima koji sadrže somatropin. Bolesnike koji boluju od šećerne bolesti ili imaju intoleranciju glukoze mora se pomno pratiti tijekom terapije somatropinom.

Protutijela
Kao i u svih lijekova koji sadrže somatropin, u malom postotku bolesnika može doći do razvoja protutijela na somatropin. Kapacitet vezanja ovih protutijela nizak je i nema učinka na brzinu rasta. Testiranje na prisutnost protutijela na somatropin potrebno je provesti u svakog bolesnika koji ne odgovori na terapiju.

Akutna insuficijencija nadbubrežne žlijezde
Uvođenje liječenja somatropinom može rezultirati inhibicijom 11βHSD-1 i sniženim koncentracijama kortizola u serumu. U bolesnika liječenih somatropinom može se otkriti prethodno nedijagnosticirani centralni (sekundarni) hipoadrenalizam, tako da može biti potrebna nadomjesna terapija glukokortikoidima. Pored toga, bolesnicima koji se liječe nadomjesnom terapijom glukokortikoidima zbog prethodno dijagnosticiranog hipoadrenalizma može biti potrebno povećati dozu održavanja ili dozu u stresnim situacijama nakon što započnu liječenje somatropinom (vidjeti dio 4.5).

Primjena s peroralnom estrogenskom terapijom
Ako žena koja uzima somatropin započne peroralnu estrogensku terapiju, možda će biti potrebno povećati dozu somatropina kako bi se razine IGF-1 u serumu održale unutar normalnog raspona za dob. I obrnuto, ako žena koja uzima somatropin prekine peroralnu estrogensku terapiju, dozu somatropina možda će biti potrebno smanjiti kako bi se izbjegao višak hormona rasta i/ili nastanak nuspojava (vidjeti dio 4.5).

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja
Dva placebom kontrolirana klinička ispitivanja u bolesnika u jedinicama intenzivne skrbi, pokazala su povećan mortalitet među bolesnicima s akutnim kritičnim bolestima zbog komplikacija nakon operacije na otvorenom srcu ili abdominalne operacije, višestruke neočekivane traume ili akutnog respiratornog zatajenja, koji su bili liječeni visokim dozama somatropina (5,3-8 mg/dan). Nije utvrđena sigurnost nastavka primjene somatropina u bolesnika koji su primali nadomjesne doze za odobrene indikacije i koji su istodobno razvili navedene bolesti. Iz tog razloga mora se procijeniti potencijalna korist nastavka liječenja somatropinom u bolesnika s akutnim kritičnim bolestima u odnosu na potencijalne rizike.

U jednom otvorenom, randomiziranom kliničkom ispitivanju (raspon doza 0,045-0,090 mg/kg/dan) u bolesnika s Turnerovim sindromom dokazan je povećan, o dozi ovisan, rizik pojave upale vanjskog i srednjeg uha. Veća učestalost infekcija uha nije rezultirala većim brojem operacija uha/drenaža uha u usporedbi s grupom liječenom nižim dozama.

Pomoćne tvari
Norditropin sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 1,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje glukokortikoidima inhibira učinak lijeka Norditropin na poticanje rasta.
Bolesnicima s nedostatkom ACTH-a treba pažljivo prilagoditi nadomjesnu terapiju glukokortikoidima

HALMED
24 - 06 - 2026
ODOBRENO

kako bi se izbjegao inhibitorni učinak na rast.
Hormon rasta smanjuje pretvorbu kortizona u kortizol i može otkriti prethodno neotkriven centralni hipoadrenalizam ili dovesti do neučinkovitosti niskih doza nadomjesne terapije glukokortikoidima (vidjeti dio 4.4).

U žena na nadomjesnoj peroralnoj estrogenskoj terapiji možda će biti potrebna veća doza hormona rasta kako bi se postigao cilj liječenja (vidjeti dio 4.4).

Podaci iz ispitivanja interakcija u odraslih s nedostatkom hormona rasta ukazuju da primjena somatropina može povećati klirens supstrata koje metabolizira izoenzim citokrom P450. Klirens supstrata koje metabolizira citokrom P450 3A4 (primjerice, spolni hormoni, kortikosteroidi, antikonvulzivi i ciklosporin) može biti osobito povećan rezultirajući nižom koncentracijom ovih supstrata u plazmi. Klinički značaj navedenog nije poznat.

Na učinak somatropina na konačnu visinu također može utjecati dodatno liječenje drugim hormonima, primjerice gonadotropinima, anaboličkim steroidima, estrogenom i hormonima štitnjače.

U bolesnika liječenih inzulinom može biti potrebno prilagoditi dozu inzulina nakon uvođenja terapije somatropinom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama su nedostatna s obzirom na učinke na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Nisu dostupni klinički podaci o izloženim trudnoćama.
Stoga se primjena lijekova koji sadrže somatropin ne preporučuje tijekom trudnoće i u žena u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nisu provedena klinička ispitivanja s lijekovima koji sadrže somatropin u dojilja. Nije poznato izlučuje li se somatropin u majčino mlijeko. Stoga je nužan oprez kod primjene lijekova koji sadrže somatropin u dojilja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka Norditropin na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Norditropin FlexPro ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U bolesnika s nedostatkom hormona rasta karakteristično je smanjenje volumena izvanstanične tekućine. Kad se započne liječenje somatropinom, to se smanjenje otklanja. Može doći do zadržavanja tekućine s razvojem perifernih edema, posebice u odraslih. Sindrom karpalnoga kanala je manje čest, ali se može uočiti u odraslih. Simptomi su obično prolazni i ovisni o dozi te mogu zahtijevati prolazno smanjenje doze. Također može nastati blaga artralgija, bol u mišićima te parestezija, koje obično same prolaze.

HALMED
24 - 06 - 2026
ODOBRENO

Nuspojave su u djece manje česte ili rijetke.

Iskustva iz kliničkih ispitivanja:

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Poremećaji metabolizma i prehrane			U odraslih šećerna bolest tipa 2	
Poremećaji živčanog sustava		U odraslih glavobolja i parestezija	U odraslih sindrom karpalnoga kanala. U djece glavobolja	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			U odraslih pruritus	U djece osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		U odraslih artralgija, ukočenost zglobova i mialgija	U odraslih ukočenost mišića	U djece artralgija i mialgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			U odraslih i djece ginekomastija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	U odraslih periferni edemi (vidjeti tekst iznad)		U odraslih i djece bol na mjestu injiciranja. U djece reakcija na mjestu injiciranja	U djece periferni edemi

U djece s Turnerovim sindromom, prijavljen je povećan rast šaka i stopala tijekom liječenja somatropinom.

Tendencija povećane incidencije upale srednjeg uha u bolesnika s Turnerovim sindromom liječenih visokim dozama lijeka Norditropin uočena je u jednom otvorenom, randomiziranom kliničkom ispitivanju. Međutim, veća učestalost infekcija uha nije rezultirala većim brojem operacija uha/drenaža uha u usporedbi s grupom liječenom nižim dozama.

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet:

Uz gore navedene nuspojave, dolje navedene su prijavljene spontano i prema ukupnoj procjeni njihova povezanost s lijekom Norditropin je moguća. Učestalosti tih nuspojava ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka:

- Dobroćudne i zloćudne novotvorine (uključujući ciste i polipe): u malog broja bolesnika s nedostatkom hormona rasta prijavljena je leukemija (vidjeti dio 4.4).
- Poremećaji imunološkog sustava: Preosjetljivost (vidjeti dio 4.3). Stvaranje protutijela na somatropin. Titar i kapacitet vezanja tih protutijela vrlo su niski te nisu interferirali s odgovorom rasta na primjenu lijeka Norditropin.
- Endokrini poremećaji: Hipotireoidizam. Smanjenje razine tiroksina u serumu (vidjeti dio 4.4).
- Poremećaji metabolizma i prehrane: Hiperglikemija (vidjeti dio 4.4).
- Poremećaji živčanog sustava: Benigna intrakranijalna hipertenzija (vidjeti dio 4.4).
- Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva: Osteonekroza glave bedrene kosti i Legg-Calvé-Perthesova bolest (pedijatrijska populacija) (vidjeti dio 4.4). Legg-Calvé-Perthesova bolest češće se pojavljuje u bolesnika nižega rasta.

HALMED
24 - 06 - 2026
ODOBRENO

- Pretrage: Povećana razina alkalne fosfataze u krvi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Akutno predoziranje može dovesti do početnoga sniženja razine glukoze u krvi, praćenog zatim povišenjem razine glukoze u krvi. To smanjenje razine glukoze dokazano je biokemijski, ali bez kliničkih znakova hipoglikemije. Dugotrajno predoziranje može rezultirati znakovima i simptomima koji odgovaraju poznatim učincima viška ljudskog hormona rasta.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: somatropin i agonisti somatropina. ATK oznaka: H01AC01.

Mehanizam djelovanja

Norditropin FlexPro sadrži somatropin, ljudski hormon rasta proizveden tehnologijom rekombinantne DNK. Riječ je o anaboličkom peptidu od 191 aminokiseline stabiliziranom pomoću dva disulfidna mosta s molekularnom težinom od približno 22 000 Daltona.

Glavni su učinci somatropina stimulacija skeletnog i somatskog rasta te izražen utjecaj na metaboličke procese u tijelu.

Farmakodinamički učinci

Tijekom liječenja nedostatka hormona rasta normalizira se sastav tijela, što rezultira povećanjem nemasne tjelesne mase i smanjenjem mase masnoga tkiva.
Somatropin većinom djeluje preko inzulinu-sličnog faktora rasta 1 (IGF-1), koji se stvara u tkivima cijelog organizma, a najviše u jetri.
Više od 90% IGF-1 vezano je za proteinske nosače (IGFBP), od kojih je najvažniji IGFBP-3.

Učinak lipolize i očuvanja proteina koji uzrokuje taj hormon postaje osobito važan tijekom stresa.

Somatropin također povećava pregradnju kostiju, na što ukazuje povišena razina biokemijskih koštanih markera u plazmi. U odraslih osoba dolazi do neznatnog smanjenja koštane mase tijekom početnih mjeseci liječenja, zbog izraženije resorpcije kosti, no koštana se masa povećava u nastavku liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

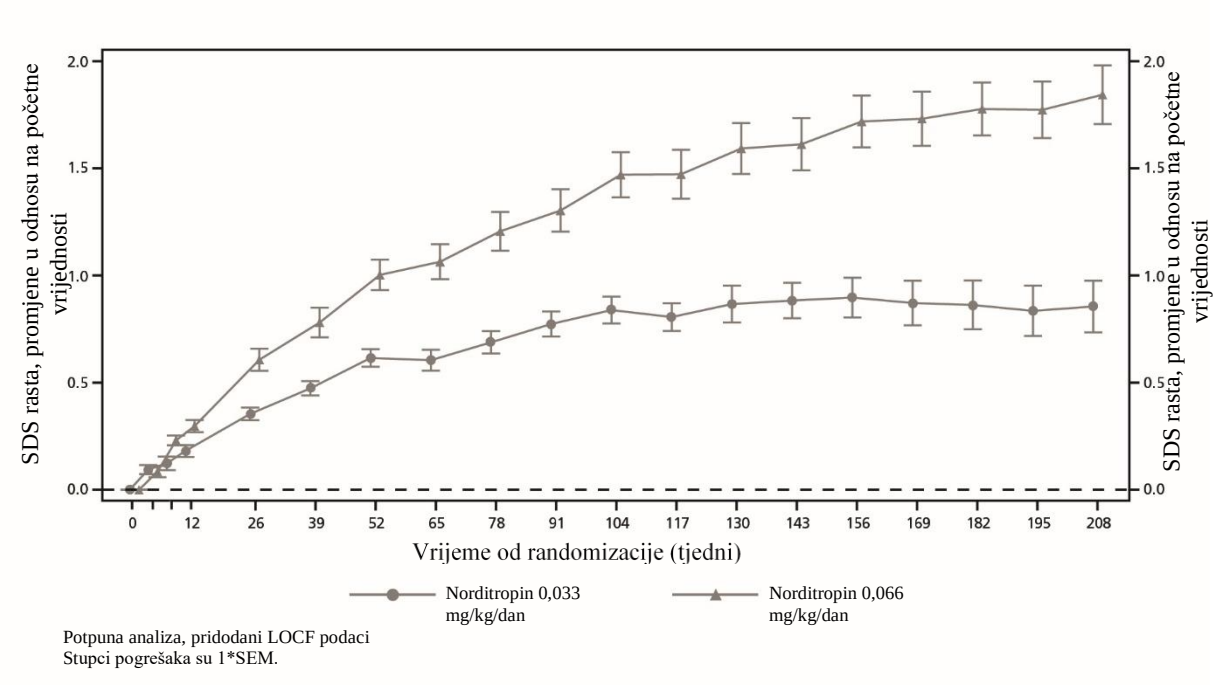
U kliničkim ispitivanjima u niske djece rođene male za gestacijsku dob primjenjivane su doze od 0,033 i 0,067 mg/kg/dan u liječenju do postizanja konačne visine. U 56 bolesnika koji su kontinuirano liječeni i koji su (gotovo) postigli konačnu visinu, srednja promjena visine od početka liječenja iznosila je +1,90 SDS (0,033 mg/kg/dan) i +2,19 SDS (0,067 mg/kg/dan). Podaci iz literature neliječene djece rođene male za gestacijsku dob koja zaostajanje u rastu nisu spontano rano nadoknadila, ukazali su na kasniji rast od 0,5 SDS. Dugotrajni podaci o sigurnosti još su ograničeni.

Učinak lijeka na poticanje rasta primijećen je nakon 104 tjedna (primarna mjera ishoda) i 208 tjedana

HALMED
24 - 06 - 2026
ODOBRENO

liječenja lijekom Norditropin jednom dnevno, u dozi od 0,033 mg/kg/dan i 0,066 mg/kg/dan, u 51 djeteta u dobi od 3 do < 11 godina s niskim rastom zbog Noonanova sindroma.

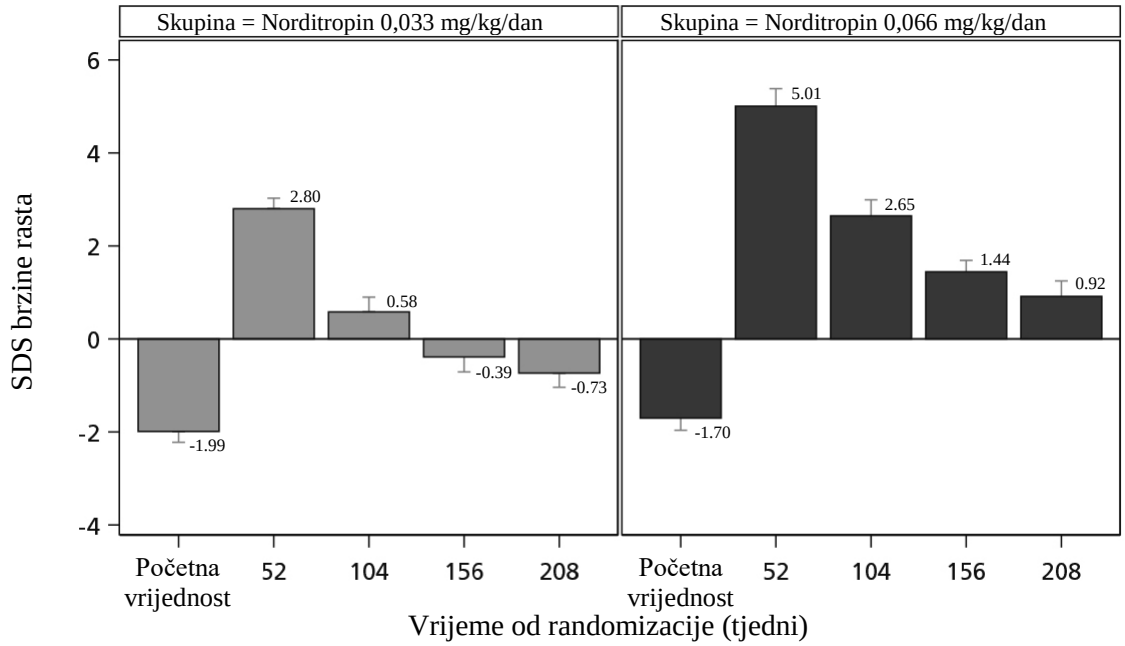
Primijećen je statistički značajan porast SDS-a srednje visine s 104 tjedna (primarna mjera ishoda) u odnosu na početne vrijednosti s 0,033 mg/kg/dan (0,84 SDS) i 0,066 mg/kg/dan (1,47 SDS). Srednja razlika od 0,63 SDS [95 % CI: 0,38; 0,88] primijećena je između skupina s 104 tjedna; razlika je bila veća nakon 208 tjedana sa srednjom razlikom od 0,99 SDS [95 % CI: 0,62; 1,36] (Slika 1).



Slika 1 SDS rasta (nacionalni), promjene od početne vrijednosti do 208. tjedna

Srednja brzina rasta i SDS brzine rasta značajno su se povećali u odnosu na početne vrijednosti tijekom prve godine liječenja s dozom od 0,066 mg/kg/dan nego s 0,033 mg/kg/dan. SDS srednje brzine rasta održan je iznad 0 u obje skupine nakon dvogodišnjeg liječenja i također nakon četiri godine liječenja u skupini liječenoj s dozom od 0,066 mg/kg/dan. SDS brzine rasta bio je veći uz 0,066 mg/kg/dan nego uz 0,033 mg/kg/dan tijekom ispitivanja (Slika 2).

HALMED
24 - 06 - 2026
ODOBRENO



Potpuna analiza, pridodani LOCF podaci.
Početna vrijednost: brzina rasta od 1 godine prije probira do 0. tjedna.
Stupci pogrešaka su 1*SEM

Slika 2 SDS brzine rasta (nacionalni) od početne vrijednosti do 208. tjedna

Konačni podaci rasta prikupljeni su u 24 pedijatrijska bolesnika (18 uključenih u dvogodišnje prospektivno, otvoreno, randomizirano ispitivanje s paralelnim skupinama i 6 bolesnika koji su pratili protokol bez randomizacije). Nakon početnog dvogodišnjeg prospektivnog ispitivanja, Norditropin se nastavio primjenjivati do konačne visine. Većina ispitanika (16/24) je na kraju liječenja postigla konačnu visinu unutar normalnog nacionalnog referentnog raspona (> 2 SDS).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Intravenska infuzija lijeka Norditropin (33 ng/kg/min tijekom 3 sata) primijenjena u devetero bolesnika s nedostatkom hormona rasta dala je ove rezultate: poluvijek u serumu od 21,1 ± 1,7 min, brzina metaboličkog klirensa od 2,33 ± 0,58 ml/kg/min i volumen distribucije od 67,6 ± 14,6 ml/kg.

Supkutana injekcija lijeka Norditropin SimpleXx (Norditropin SimpleXx je uložak koji sadrži otopinu za injekciju iz lijeka Norditropin FlexPro) 2,5 mg/m^2 primijenjena u 31 zdravog ispitanika (s endogenim somatropinom suprimiranim trajnom infuzijom somatostatina) dala je ove rezultate: maksimalnu koncentraciju ljudskog hormona rasta (42-46 ng/ml) nakon otprilike 4 sata. Nakon toga razina se ljudskog hormona rasta smanjivala s poluvijekom od približno 2,6 sati. Uz to, pokazalo se da su različite jačine lijeka Norditropin SimpleXx bioekvivalentne međusobno i s lijekom Norditropin za rekonstituciju nakon supkutanog injiciranja zdravim ispitanicima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Općeniti farmakološki učinci na središnji živčani sustav, kardiovaskularni i dišni sustav nakon primjene lijeka Norditropin SimpleXx, sa i bez forsirane razgradnje, ispitivani su u miševa i štakora, a također je ocjenjivana i funkcija bubrega. Razgrađeni produkt nije pokazao razlike u učinku u usporedbi s lijekovima Norditropin SimpleXx i Norditropin. Sva tri oblika pokazala su očekivano, o dozi ovisno smanjenje volumena urina i retenciju natrijevih i kloridnih iona.

U štakora je dokazana slična farmakokinetika između lijekova Norditropin SimpleXx i Norditropin. Također je pokazano da je razgrađeni Norditropin SimpleXx bioekvivalentan s lijekom Norditropin SimpleXx.

HALMED
24 - 06 - 2026
ODOBRENO

Ispitivanja toksičnosti jedne doze i ponovljenih doza i ispitivanje lokalne podnošljivosti lijeka Norditropin SimpleXx ili razgrađenoga lijeka, nisu ukazale na toksične učinke ni oštećenja mišićnoga tkiva.

Toksičnost poloksamera 188 ispitivana je na miševima, štakorima, zečevima i psima, no nisu otkriveni relevantni toksikološki nalazi.
Poloksamer 188 brzo je apsorbiran s mjesta injiciranja bez značajne retencije doze na mjestu injiciranja. Poloksamer 188 primarno je izlučen urinom.

Norditropin SimpleXx je uložak koji sadrži otopinu za injekciju u lijeku Norditropin FlexPro.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
histidin
poloksamer 188
fenol
voda za injekcije
kloridna kiselina za podešavanje pH
natrijev hidroksid za podešavanje pH

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon prvog otvaranja: čuvati najviše 4 tjedna u hladnjaku (2°C-8°C).
Druga mogućnost je da se lijek čuva najviše 3 tjedna na temperaturi ispod 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C) u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavati.
Ne čuvati blizu rashladnih dijelova.
Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.
Ne zamrzavati.

Tijekom uporabe, nakon svake injekcije uvijek vratite zatvarač brizgalice na Norditropin FlexPro napunjenu brizgalicu. Uvijek upotrijebite novu iglu za svaku injekciju.
Igla ne smije biti pričvršćena na napunjenoj brizgalici ako se napunjena brizgalica ne koristi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml je jednokratna, višedozna napunjena brizgalica, koja se sastoji od uloška (bezbojno staklo tipa I) trajno zatvorenog u brizgalicu načinjenu od plastičnih elemenata i metalnih opruga. Uložak je na dnu zatvoren gumenim čepom (gumeni zatvarači tipa I) u obliku klipa, a na vrhu laminatnim gumenim čepom (gumeni zatvarači tip I) u obliku diska koji je zatvoren aluminijskom kapicom. Potisni gumb na brizgalici je narančaste boje. Veličine pakiranja su 1 napunjena brizgalica i višestruko pakiranje sa 5 x 1 napunjenih brizgalica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml je jednokratna, višedozna napunjena brizgalica, koja se sastoji od

HALMED
24 - 06 - 2026
ODOBRENO

uloška (bezbojno staklo tipa I) trajno zatvorenog u brizgalicu načinjenu od plastičnih elemenata i metalnih opruga. Uložak je na dnu zatvoren gumenim čepom (gumeni zatvarači tipa I) u obliku klipa, a na vrhu laminatnim gumenim čepom (gumeni zatvarači tip I) u obliku diska koji je zatvoren aluminijskom kapicom. Potisni gumb na brizgalici je plave boje. Veličine pakiranja su 1 napunjena brizgalica i višestruko pakiranje sa 5 x 1 napunjenih brizgalica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml je jednokratna, višedozna napunjena brizgalica, koja se sastoji od uloška (bezbojno staklo tipa I) trajno zatvorenog u brizgalicu načinjenu od plastičnih elemenata i metalnih opruga. Uložak je na dnu zatvoren gumenim čepom (gumeni zatvarači tipa I) u obliku klipa, a na vrhu laminatnim gumenim čepom (gumeni zatvarači tip I) u obliku diska koji je zatvoren aluminijskom kapicom. Potisni gumb na brizgalici je zelene boje. Veličine pakiranja su 1 napunjena brizgalica i višestruko pakiranje sa 5 x 1 napunjenih brizgalica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

Napunjena brizgalica pakirana je u kutiju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Norditropin FlexPro je napunjena brizgalica namijenjena za uporabu s jednokratnim iglama NovoFine ili NovoTwist, duljine do 8 mm.

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml omogućuje primjenu maksimalno 2,0 mg somatropina po dozi, odmjeravanjem po 0,025 mg somatropina.
Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml omogućuje primjenu maksimalno 4,0 mg somatropina po dozi, odmjeravanjem po 0,050 mg somatropina.
Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml omogućuje primjenu maksimalno 8,0 mg somatropina po dozi, odmjeravanjem po 0,1 mg somatropina.

Kako biste osigurali ispravno doziranje i izbjegli injiciranje zraka, provjerite protok hormona rasta prije primjene prve injekcije. Nemojte koristiti Norditropn FlexPro ako se na vrhu igle nije pojavila kapljica otopine hormona rasta. Doza se odabire okretanjem izbornika doze, sve dok se ispravna doza ne pokaže u prozorčiću pokazivača doze. Ako je odabrana pogrešna doza, doza se može ispraviti okretanjem izbornika doze u obrnutom smjeru. Potisni gumb na brizgalici se pritisne kako bi se doza injicirala.

Norditropin FlexPro se nikada ne smije snažno tresti.

Nemojte koristiti Norditropin FlexPro ako je otopina za injekciju hormona rasta mutna ili je promijenila boju. Provjerite to tako da okrenete brizgalicu naopako jedanput ili dvaput.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novo Nordisk A/S
Novo Allé 1
DK-2880 Bagsværd
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml otopina za injekciju: HR-H-125132839
Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml otopina za injekciju: HR-H-992228126
Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml otopina za injekciju: HR-H-507342371

HALMED
24 - 06 - 2026
ODOBRENO

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. travnja 2025.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24. lipnja 2026.

HALMED
24 - 06 - 2026
ODOBRENO