Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml-Injektionslösung in einer Patrone

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung enthält 6,7 mg Somatropin.
Somatropin (Ursprung: rekombinante DNA, hergestellt aus E. coli).
1 mg Somatropin entspricht 3 I.E. (Internationale Einheiten) Somatropin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung in einer Patrone.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei Kindern:

Wachstumsstörung aufgrund ungenügender oder fehlender Sekretion von Wachstumshormon (WH- Mangel).
Wachstumsstörung bei Mädchen aufgrund einer Gonadendysgenesie (Ullrich-Turner-Syndrom). Wachstumsverzögerung bei präpubertären Kindern aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung.
Wachstumsstörung als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age, Geburtsgewichts- und/oder Geburtslängen-SDS bezogen auf das Gestationsalter unterhalb von -2,0) bei Kindern mit einem aktuellen Körpergrößen-SDS unterhalb von -2,5 und mehr als 1,0 unterhalb des elterlichen Zielgrößen-SDS, die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeits-SDS < 0 im letzten Jahr).

Bei Erwachsenen:

Beginn des Wachstumshormonmangels in der Kindheit:

Patienten mit Beginn des Wachstumshormonmangels in der Kindheit sollten nach Abschluss des Längenwachstums erneut auf die Fähigkeit zur Wachstumshormonausschüttung untersucht werden.
Die Untersuchung ist nicht erforderlich bei Patienten mit mehr als drei defizitären Hypophysenhormonen, mit schwerem WH-Mangel aufgrund einer definierten genetischen Ursache, aufgrund struktureller hypothalamisch-hypophysärer Abnormalitäten, aufgrund von Tumoren des zentralen Nervensystems oder aufgrund einer hoch dosierten Schädelbestrahlung, oder bei Patienten mit Wachstumshormonmangel infolge einer hypophysären/hypothalamischen Erkrankung oder eines hypophysären/hypothalamischen Insultes, wenn die Messung des insulin-like growth factor I (IGF-I) im Serum nach einer mindestens 4- wöchigen Pause der Wachstumshormonbehandlung einen Wert < -2 SDS ergibt
Bei allen anderen Patienten sind eine IGF-I-Bestimmung sowie ein Wachstumshormon-Stimulationstest erforderlich.

Beginn des Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter:

Ausgeprägter WH-Mangel bei Patienten mit bekannter hypothalamisch-hypophysärer Erkrankung, aufgrund einer Schädelbestrahlung oder eines Schädel-Hirn-Traumas (eine weitere Hypothalamus- Hypophysenachse außer Prolaktin sollte betroffen sein), nachgewiesen in einem Stimulationstest. Eine angemessene Substitutionstherapie der anderen betroffenen Hormonachsen sollte zuvor eingeleitet worden sein.
Bei Erwachsenen ist der Insulintoleranztest der Stimulationstest der Wahl. Sollte der Insulintoleranztest kontraindiziert sein, müssen andere Stimulationstests eingesetzt werden. Der kombinierte Arginin- Wachstumshormon-Releasinghormon-Test wird empfohlen. Ein Arginin- oder Glucagon-Test kann ebenfalls in Erwägung gezogen werden. Diese Tests sind jedoch im Vergleich zum Insulintoleranztest von geringerer diagnostischer Aussagekraft.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Norditropin sollte nur von Ärzten mit speziellen Kenntnissen in dem jeweiligen Anwendungsgebiet verschrieben werden.

Dosierung

Die Dosis wird individuell vom Arzt festgelegt und muss entsprechend dem individuellen klinischen und biochemischen Ansprechen auf die Therapie angepasst werden.

Allgemein empfohlene Dosierungen:

Kinder und Jugendliche:

Wachstumshormoninsuffizienz

0,025 – 0,035 mg pro kg Körpergewicht pro Tag oder 0,7 – 1,0 mg pro m^2 Körperoberfläche pro Tag.
Wenn der WH-Mangel nach Beendigung des Längenwachstums fortbesteht, sollte die Behandlung fortgeführt werden, um eine vollständige körperliche Entwicklung zum Erwachsenen, inklusive speicherfettfreier Körpermasse und Knochenmineralzuwachs zu erreichen (zur empfohlenen Dosierung siehe Substitution bei Erwachsenen).

Ullrich-Turner-Syndrom

0,045 – 0,067 mg pro kg Körpergewicht pro Tag oder 1,3 – 2,0 mg pro m^2 Körperoberfläche pro Tag.

Chronische Nierenerkrankung

0,050 mg pro kg Körpergewicht pro Tag oder 1,4 mg pro m^2 Körperoberfläche pro Tag (siehe Abschnitt 4.4).

Small for Gestational Age (SGA)
0,035 mg pro kg Körpergewicht pro Tag oder 1,0 mg pro m^2 Körperoberfläche pro Tag.
Die empfohlene Dosis beträgt in der Regel 0,035 mg pro kg Körpergewicht pro Tag bis zum Erreichen der Endkörpergröße (siehe Abschnitt 5.1).
Die Behandlung sollte nach dem ersten Therapiejahr beendet werden, wenn der SDS der Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb von +1 liegt.
Die Behandlung sollte beendet werden, wenn die Wachstumsgeschwindigkeit < 2 cm/Jahr beträgt und, falls eine Bestätigung erforderlich ist, das Knochenalter > 14 Jahre bei Mädchen oder > 16 Jahre bei Jungen beträgt, was einem Schluss der Wachstumsfugen entspricht.
Erwachsene:
Substitution bei Erwachsenen
Die Dosierung muss entsprechend dem Bedarf des einzelnen Patienten festgelegt werden.
Bei Patienten mit Beginn des WH-Mangels in der Kindheit wird empfohlen, die Behandlung mit einer Dosis von 0,2 – 0,5 mg/Tag neu aufzunehmen und die Dosis anschließend entsprechend der gemessenen IGF-I-Konzentration anzupassen.
Bei Patienten mit Beginn des WH-Mangels im Erwachsenenalter wird empfohlen, die Behandlung mit einer niedrigen Dosis zu beginnen: 0,1 – 0,3 mg/Tag. Es wird empfohlen, die Dosierung allmählich in monatlichen Intervallen zu erhöhen, abhängig davon, wie der Patient auf die Therapie anspricht und welche Nebenwirkungen bei ihm auftreten. Der IGF-I-Spiegel im Serum kann als Kontrollwert zur Dosisfindung herangezogen werden. Frauen können eine höhere Dosis benötigen als Männer, da Männer mit der Zeit eine zunehmende IGF-I-Sensitivität zeigen. Dies bedeutet, dass ein Risiko besteht, Frauen, insbesondere wenn sie eine orale Estrogen-Ersatztherapie erhalten, eine zu geringe Dosis zu verabreichen, während Männer eher eine zu hohe Dosis erhalten.
Der Wachstumshormonbedarf nimmt mit zunehmendem Alter ab. Die Erhaltungsdosis ist von Patient zu Patient unterschiedlich, sie überschreitet jedoch selten 1,0 mg pro Tag.
Art der Anwendung
Im Allgemeinen wird die tägliche subkutane Injektion am Abend empfohlen. Die Injektionsstelle sollte zur Vorbeugung einer Lipatrophie regelmäßig gewechselt werden.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Somatropin darf nicht angewendet werden, wenn es Anzeichen für eine Tumoraktivität gibt. Intrakranielle Tumoren müssen inaktiv und die antitumoröse Therapie muss vor Beginn einer Wachstumshormontherapie (GHT) abgeschlossen sein. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn es Anzeichen für ein Tumorwachstum gibt.
Somatropin sollte nicht zur longitudinalen Wachstumsförderung bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewendet werden.
Patienten mit akuten schwerwiegenden Erkrankungen, die unter Komplikationen nach Operation am offenen Herzen, Operation der Bauchhöhle, Polytrauma, akuter respiratorischer Insuffizienz oder ähnlichen Erkrankungen leiden, dürfen nicht mit Somatropin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Bei Kindern mit einer chronischen Nierenerkrankung muss die Behandlung mit Norditropin SimpleXx im Falle einer Nierentransplantation abgebrochen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Kinder, die mit Somatropin behandelt werden, sollten regelmäßig von Fachärzten mit besonderen Kenntnissen kindlicher Wachstumsstörungen untersucht werden. Generell sollte die Behandlung mit Somatropin nur von Ärzten mit besonderen Kenntnissen über Wachstumshormonmangel und dessen Behandlung durchgeführt werden. Dies gilt auch für die Behandlung von Ullrich-Turner-Syndrom, chronischer Nierenerkrankung und intrauteriner Wachstumsretardierung (SGA). Daten zur Endkörpergröße bei Erwachsenen, die als Kind aufgrund von chronischer Nierenerkrankung mit Norditropin behandelt wurden, liegen nicht vor.
Die maximale empfohlene tägliche Dosis sollte nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Kindern ist eine das Längenwachstum fördernde Wirkung nur bis zum Epiphysenschluss zu erwarten.
Kinder
Behandlung von Wachstumshormonmangel bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom
Es gibt Berichte über plötzlichen Tod nach Beginn der Behandlung mit Somatropin bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom, die einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren hatten: schwere Adipositas, Obstruktion der oberen Atemwege oder Schlafapnoe oder nicht erkannte Atemwegsinfektion in der Vorgeschichte.
Small for Gestational Age (SGA)
Bei kleinwüchsigen Kindern infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA) sollten andere medizinische Gründe oder Behandlungen, die die Wachstumsstörung erklären könnten, vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden.
Ein Behandlungsbeginn kurz vor dem Einsetzen der Pubertät wird bei SGA-Patienten nicht empfohlen, da die Erfahrungen mit einem Behandlungsbeginn zu diesem Zeitpunkt begrenzt sind.
Die Erfahrungen bei Patienten mit Silver-Russell-Syndrom sind begrenzt.

Ullrich-Turner-Syndrom
Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom, die mit Somatropin behandelt werden, sollten bezüglich des Wachstums der Hände und Füße beobachtet werden. Falls ein verstärktes Wachstum auftritt, sollte eine Dosisreduktion auf den unteren Dosisbereich in Erwägung gezogen werden.
Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom haben generell ein erhöhtes Risiko an Otitis media zu erkranken, daher wird eine mindestens einmal jährliche ohrenärztliche Kontrolluntersuchung empfohlen.
Chronische Nierenerkrankung
Die Dosierung bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz ist individuell verschieden und muss entsprechend dem individuellen Ansprechen auf die Therapie angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Wachstumsstörung muss vor Beginn der Behandlung mit Somatropin durch Überwachung des Wachstums bei optimaler Behandlung der Nierenerkrankung über ein Jahr gesichert sein. Während der Therapie mit Somatropin sollte ein konservatives Management der Urämie mit den üblichen Arzneimitteln und gegebenenfalls Dialyse aufrechterhalten werden.
Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung kommt es normalerweise zu einer Abnahme der Nierenfunktion im natürlichen Verlauf der Erkrankung. Jedoch sollte als Vorsichtsmaßnahme während der Behandlung mit Somatropin die Nierenfunktion auf ein übermäßiges Abfallen oder eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate (was eine Hyperfiltration implizieren könnte) hin überwacht werden.
Skoliose
Eine Skoliose kann bei jedem Kind bei raschem Wachstum fortschreiten. Während der Behandlung sollte auf Zeichen einer Skoliose geachtet werden. Es wurde jedoch nicht festgestellt, dass die Behandlung mit Somatropin die Inzidenz oder Schwere einer Skoliose erhöht.
Blutglucose und Insulin
Bei Kindern mit Ullrich-Turner-Syndrom und Kindern mit Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA) wird empfohlen, die Nüchtern-Insulin- und -Blutzuckerspiegel vor Therapiebeginn zu messen und diese Untersuchungen jährlich zu wiederholen. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus (z. B. bei familiärer Disposition für Diabetes, Adipositas, schwerer Insulinresistenz, Acanthosis nigricans) sollte ein oraler Glucosetoleranztest (OGTT) durchgeführt werden. Falls ein manifester Diabetes auftritt, sollte kein Somatropin verabreicht werden.
Da Somatropin den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflusst, sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen einer Glucoseintoleranz überwacht werden.
IGF-I
Bei Kindern mit Ullrich-Turner-Syndrom und Kindern mit Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA) wird empfohlen, den IGF-I-Spiegel vor Therapiebeginn und danach zweimal jährlich zu messen. Falls der IGF-I-Spiegel wiederholt die auf das Alter und das Pubertätsstadium bezogenen Normwerte um mehr als +2 SD übersteigt, sollte die Dosis reduziert werden, um einen IGF-I-Spiegel im normalen Bereich zu erreichen.
Ein Teil des gewonnenen Längenwachstums kann verloren gehen, wenn die Behandlung mit Wachstumshormon bei Kindern mit Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA) vor Erreichen der Endkörpergröße beendet wird.
Erwachsene
Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen
Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen ist eine lebenslange Erkrankung, die entsprechend behandelt werden muss; allerdings ist die Erfahrung bei Patienten über 60 Jahre und die Erfahrung mit der Behandlung von Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren begrenzt.
Allgemein
Neoplasmen
Es gibt keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für neue primäre Krebserkrankungen bei Kindern oder Erwachsenen, die mit Somatropin behandelt wurden.
Bei Patienten in vollständiger Remission von Tumoren oder malignen Erkrankungen wurde die Somatropintherapie nicht mit einer erhöhten Rezidivrate in Verbindung gebracht.
Bei Überlebenden einer Krebserkrankung in der Kindheit, die mit Wachstumshormon behandelt wurden, wurde insgesamt ein leichter Anstieg von sekundären Neoplasmen beobachtet, wobei die häufigsten intrakranielle Tumoren waren. Der Hauptrisikofaktor für sekundäre Neoplasmen scheint eine vorausgegangene Strahlenexposition zu sein.
Patienten, die eine vollständige Remission nach einer malignen Erkrankung erreicht haben, sollten nach Beginn einer Somatropintherapie engmaschig auf ein Rezidiv hin überwacht werden.
Leukämie
In wenigen Fällen wurde bei Patienten mit Wachstumshormonmangel, von denen einige mit Somatropin behandelt wurden, über Leukämie berichtet. Es gibt jedoch keine Hinweise, dass die Häufigkeit von Leukämie bei mit Somatropin behandelten Patienten ohne Prädispositionsfaktoren erhöht ist.
Benigne intrakranielle Hypertension
Bei schweren und wiederholten Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen ist eine Fundoskopie zum Ausschluss eines Papillenödems angeraten. Wird ein Papillenödem erkannt, sollte die Diagnose

einer benignen intrakraniellen Hypertension erwogen und gegebenenfalls die Therapie mit Somatropin unterbrochen werden.
Im Moment gibt es nur unzureichende Erfahrungen zur klinischen Entscheidungsfindung für Patienten mit renormalisiertem intrakraniellen Hochdruck. Bei Fortsetzen oder Wiederbeginn der Therapie muss eine engmaschige Kontrolle auf Symptome einer intrakraniellen Hypertension durchgeführt werden.
Patienten mit Wachstumshormonmangel infolge einer intrakraniellen Läsion sollten häufig auf Progredienz oder Rezidive der Grunderkrankung hin untersucht werden.

Schilddrüsenfunktion

Somatropin erhöht die extrathyroidale Konversion von T4 zu T3 und kann dadurch eine beginnende Hypothyreose erkennbar werden lassen. Daher sollte bei allen Patienten die Schilddrüsenfunktion überwacht werden. Bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz muss die Standardersatztherapie eng überwacht werden, wenn Somatropin verabreicht wird.
Bei Patienten mit fortschreitender Hypophysenerkrankung kann es zu einer Hypothyreose kommen. Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer primären Hypothyreose im Zusammenhang mit Antikörpern gegen die Schilddrüse. Da eine Hypothyreose mit dem Ansprechen auf Somatropin interferiert, sollte bei den Patienten die Schilddrüsenfunktion regelmäßig geprüft werden und gegebenenfalls eine Substitution mit Schilddrüsenhormon eingeleitet werden.

Insulinempfindlichkeit

Da Somatropin die Insulinempfindlichkeit herabsetzen kann, sollten die Patienten auf Anzeichen einer Glucoseintoleranz überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit Diabetes mellitus muss möglicherweise die Insulindosis angepasst werden, nachdem eine Therapie mit einem somatropinhaltigen Arzneimittel eingeleitet wurde. Patienten mit Diabetes oder Glucoseintoleranz müssen während der Somatropinbehandlung engmaschig überwacht werden.

Antikörper

Wie bei allen Arzneimitteln, die Somatropin enthalten, können sich bei einem kleinen Anteil von Patienten Antikörper gegen Somatropin bilden. Die Bindungskapazität dieser Antikörper ist gering und es liegt keine Auswirkung auf die Wachstumsgeschwindigkeit vor. Jeder Patient, der nicht auf die Therapie anspricht, sollte auf Antikörper gegen Somatropin getestet werden.

Erfahrungen aus klinischen Studien

Zwei placebokontrollierte klinische Studien an Patienten auf Intensivstationen, die mit hohen Somatropin-Dosen (5,3 – 8 mg/Tag) behandelt wurden, zeigten eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit akuten schwerwiegenden Erkrankungen aufgrund von Komplikationen nach Operationen am offenen Herzen oder der Bauchhöhle, Polytrauma oder akuter respiratorischer Insuffizienz. Die Sicherheit der Fortführung einer Somatropinbehandlung bei Patienten, die eine Substitution für zugelassene Indikationen erhalten und gleichzeitig diese Erkrankungen entwickeln, wurde nicht nachgewiesen. Daher sollte der potentielle Nutzen einer Fortsetzung der Behandlung mit Somatropin bei Patienten mit akuten schwerwiegenden Erkrankungen gegenüber dem potentiellen Risiko abgewogen werden.
Eine offene, randomisierte klinische Studie (Dosisbereich 0,045 – 0,090 mg pro kg Körpergewicht pro Tag) an Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom zeigte eine Tendenz zu einem dosisabhängigen Risiko an Otitis externa und Otitis media zu erkranken. Die Zunahme der Ohrinfektionen führte nicht zu mehr Ohroperationen / Einlagen von Drainageröhrchen, im Vergleich zur niedriger dosierten Gruppe der Studie.
Die Anwendung von Norditropin SimpleXx kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Der Fehlgebrauch zu Dopingzwecken kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Behandlung mit Glucocorticoiden inhibiert die wachstumsfördernde Wirkung von Arzneimitteln, die Somatropin enthalten. Bei Patienten mit ACTH-Mangel sollte die Glucocorticoidersatztherapie sorgfältig angepasst werden, um eine inhibitorische Wirkung auf das Somatropin zu vermeiden.
Daten aus einer Interaktionsstudie bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel deuten darauf hin, dass die Gabe von Somatropin die Elimination von Substanzen, die bekanntermaßen von Cytochrom P450-Isoenzymen verstoffwechselt werden, erhöhen kann. Insbesondere kann die Ausscheidung von Substanzen, die vom Cytochrom P450 3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Sexualsteroide, Corticosteroide, Antikonvulsiva und Ciclosporin), erhöht sein, was bei diesen Substanzen zu niedrigeren Plasmaspiegeln führt. Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnis ist unbekannt.
Die Wirkung von Somatropin auf die Endkörpergröße kann außerdem durch zusätzliche Therapie mit anderen Hormonen beeinflusst werden, z. B. Gonadotropin, anabole Steroide, Estrogen und Schilddrüsenhormon.
Bei mit Insulin behandelten Patienten muss eventuell. die Insulindosierung nach Beginn der Behandlung mit Somatropin neu eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung vor. Es liegen keine klinischen Daten

zu exponierten Schwangerschaften vor.
Daher wird von der Anwendung Somatropin enthaltender Arzneimittel während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Empfängnisverhütung verwenden, abgeraten.

Stillzeit

Es wurden keine klinischen Studien zu Somatropin enthaltenden Arzneimitteln mit stillenden Frauen durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Somatropin in die Muttermilch übergeht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Somatropin enthaltende Arzneimittel an stillende Frauen verabreicht werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Norditropin durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Norditropin SimpleXx hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Patienten mit einem Wachstumshormonmangel haben einen extrazellulären Volumenmangel. Wird eine Behandlung mit Somatropin begonnen, wird dieses Defizit ausgeglichen. Flüssigkeitsretention mit peripheren Ödemen kann insbesondere bei Erwachsenen vorkommen. Karpaltunnelsyndrom kann gelegentlich bei Erwachsenen auftreten. Die Symptome sind normalerweise vorübergehend und dosisabhängig und können eine vorübergehende Dosisreduktion erforderlich machen.
Auch leichte Arthralgie, Muskelschmerzen und Parästhesien können auftreten, diese Symptome klingen jedoch in der Regel von selbst ab.

Nebenwirkungen bei Kindern kommen gelegentlich oder selten vor. Erfahrungen aus klinischen Studien:

Systemorganklasse	***Sehr häufig (≥1/10)***	***Häufig (≥1/100 bis <1/10)***	***Gelegentlich (≥1/1.000 bis<1/100)***	***Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)***
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Bei Erwachsenen Diabetes mellitus Typ 2	
Erkrankungen des Nervensystems		Bei Erwachsenen Kopfschmerzen und Parästhesien	Bei Erwachsenen Karpaltunnelsyndrom. Bei Kindern Kopfschmerzen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Bei Erwachsenen Pruritus	Bei Kindern Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Bei Erwachsenen Gelenkschmerzen, Gelenksteife und Muskelschmerzen	Bei Erwachsenen Muskelsteifheit	Bei Kindern Gelenk- und Muskelschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Bei Erwachsenen periphere Ödeme (siehe Text oben)		Bei Erwachsenen und Kindern Schmerzen an der Injektionsstelle. Bei Kindern Reaktionen an der Injektionsstelle	Bei Kindern periphere Ödeme

Bei Kindern mit Ullrich-Turner-Syndrom wurde während der Somatropintherapie über verstärktes Wachstum der Hände und Füße berichtet.
In einer offenen, randomisierten klinischen Studie wurde beobachtet, dass Patientinnen mit Ullrich- Turner-Syndrom, die mit hohen Dosen an Norditropin behandelt wurden, häufiger an Otitis media erkrankten. Die Zunahme der Ohrinfektionen führte jedoch nicht zu mehr Ohroperationen / Einlagen von Drainageröhrchen verglichen mit der niedriger dosierten Gruppe der Studie.

Erfahrungen nach Markteinführung:

Neben den oben erwähnten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden nachstehende unerwünschte Wirkungen spontan gemeldet und sind nach allgemeiner Einschätzung als möglicherweise mit der Norditropin Behandlung zusammenhängend eingestuft worden. Häufigkeiten dieser unerwünschten Ereignisse können auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden:

– Gutartige und bösartige Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen): Bei einer kleinen Zahl von Patienten mit Wachstumshormonmangel wurde über Leukämie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
– Erkrankungen des Immunsystems: Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.3). Bildung von Antikörpern gegen Somatropin. Die Titer und Bindungskapazitäten dieser Antikörper waren sehr niedrig und interfe-

rierten nicht mit dem Wachstumsansprechen auf die Gabe von Norditropin.
- Endokrine Erkrankungen: Hypothyreose. Abnahme der Serumthyroxinspiegel (siehe Abschnitt 4.4).
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.4).
- Erkrankungen des Nervensystems: Benigne intrakranielle Hypertension (siehe Abschnitt 4.4).
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Epiphyseolyse am Os femoris. Eine Epiphyseolyse am Os femoris kann bei Patienten mit endokrinen Erkrankungen häufiger auftreten. Legg-Calvé-Perthes-Krankheit. Die Legg-Calvé-Perthes-Krankheit kann bei kleinwüchsigen Patienten häufiger auftreten.
- Untersuchungen: Erhöhung der Blutspiegel von alkalischer Phosphatase.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung kann initial zu niedrigen Glucosespiegeln und nachfolgend zu hohen Glucosespiegeln führen. Die abfallenden Glucosespiegel wurden biochemisch nachgewiesen, ohne klinische Anzeichen einer Hypoglykämie. Eine längerfristige Überdosierung könnte Symptome induzieren, die von einer Übersekretion humanen Wachstumshormons bekannt sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Somatropin und Somatropin-Agonisten.
ATC Code: H01AC01.

Wirkmechanismus

Norditropin SimpleXx enthält Somatropin, ein mit Hilfe der rekombinanten DNA-Technologie hergestelltes humanes Wachstumshormon. Dieses anabole Polypeptid besteht aus 191 Aminosäuren mit 2 Disulfid- Brükken. Die Molekularmasse beträgt etwa 22.000 Dalton.
Der Haupteffekt von Somatropin ist die Stimulation des Längenwachstums der Röhrenknochen sowie des körperlichen Wachstums. Neben dem wachstumsfördernden Effekt hat Somatropin auch metabolische Effekte.

Pharmakodynamische Wirkung

Durch die Behandlung des Wachstumshormonmangels findet eine Normalisierung der Körperzusammensetzung mit einem Zuwachs an fettfreier Masse und einer Abnahme der Fettmasse statt. Die meisten Wirkungen von Wachstumshormon werden durch den insulinähnlichen Wachstumsfaktor (insulin-like growth factor I = IGF-I) vermittelt, welcher in den meisten Körpergeweben, überwiegend jedoch in der Leber produziert wird. Mehr als 90 % des IGF-I sind an besondere Bindungsproteine (IGFBP) gebunden, von welchen das IGFBP3 das bedeutendste ist.
Der lipolytische und proteinsparende Effekt dieses Hormons ist insbesondere bei Stress-Situationen von Bedeutung.
Somatropin steigert den Knochenaufbau, was sich in einem Anstieg der Plasmaspiegel der biochemischen Knochenmarker äußert. Zu Beginn der Behandlung mit Somatropin nimmt bei Erwachsenen die Knochenmasse wegen einer verstärkten Knochenresorption leicht ab, eine längere Behandlung steigert jedoch die Knochenmasse.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien wurden bei kleinwüchsigen Kindern infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA) Dosierungen von 0,033 und 0,067 mg pro kg Körpergewicht pro Tag für die Behandlung bis zum Erreichen der Endgröße eingesetzt. Bei 56 Patienten, die kontinuierlich behandelt wurden und (fast) ihre Endgröße erreicht haben, betrug der durchschnittliche Zuwachs an Körpergröße seit Beginn der Behandlung + 1,90 SDS (0,033 mg pro kg Körpergewicht pro Tag) bzw. + 2,19 SDS (0,067 mg pro kg Körpergewicht pro Tag). Daten aus der Literatur über unbehandelte Kinder mit Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA) ohne frühzeitiges spontanes Aufholwachstum lassen auf ein spätes spontanes Aufholwachstum von 0,5 SDS schließen.
Sicherheitsdaten bei Langzeitanwendung sind noch begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach i.v. Infusion von Norditropin (33 ng/kg/min über 3 Stunden) bei 9 Patienten mit Wachstumshormonmangel wurden folgende Ergebnisse ermittelt: Die Halbwertszeit im Serum war 21,1 ± 1,7 min, die metaboli-

sche Clearance-Rate 2,33 ± 0,58 ml/kg/min und das Verteilungsvolumen 67,6 ± 14,6 ml/kg.
Eine s.c. Injektion von Norditropin SimpleXx (2,5 mg/m^2) bei 31 gesunden Probanden (mit endogener Somatropin-Suppression durch eine kontinuierliche Infusion von Somatostatin) zeigte folgende Ergebnisse:
Die maximale Konzentration von humanem Wachstumshormon (42 – 46 ng/ml) war nach ca. 4 Stunden erreicht. Danach nahm die Konzentration mit einer Halbwertszeit von ca. 2,6 Stunden ab.
Die subkutane Injektion bei gesunden Probanden zeigte, dass die unterschiedlichen Stärken von Norditropin SimpleXx sowohl untereinander und im Vergleich zu herkömmlichem Norditropin bioäquivalent sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die allgemeinen pharmakologischen Effekte auf ZNS, kardiovaskuläres und respiratorisches System nach der Anwendung von Norditropin SimpleXx mit und ohne erzwungenem Abbau wurden an Mäusen und Ratten untersucht; ebenso wurde die Nierenfunktion ausgewertet. Das Abbauprodukt zeigte keinen Unterschied in der Wirkung im Vergleich zu Norditropin SimpleXx und Norditropin. Alle drei Zubereitungen zeigten die erwartete dosisabhängige Abnahme des Urinvolumens und führten zur Retention von Natrium- und Chloridionen.
Untersuchungen an Ratten zeigten, dass Norditropin SimpleXx und Norditropin ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften besitzen. Das Abbauprodukt von Norditropin SimpleXx zeigte sich mit Norditropin SimpleXx bioäquivalent.
Toxizitätsstudien nach Einfach- und Mehrfachgabe sowie Studien zur lokalen Verträglichkeit von Norditropin SimpleXx bzw. dem Abbauprodukt zeigten keine toxischen Effekte oder Schäden im Muskelgewebe.
Die Toxizität von Poloxamer (188) wurde an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Hunden getestet. Die Untersuchungen zeigten keine Ergebnisse von toxikologischer Relevanz.
Poloxamer (188) wurde schnell von der Injektionsstelle absorbiert, es war keine signifikante Retention der Dosis am Ort der Injektion zu erkennen. Poloxamer (188) wurde hauptsächlich über den Urin ausgeschieden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.),
Histidin,
Poloxamer (188),
Phenol,
Wasser für Injektionszwecke,
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes),
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes).

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Nach Anbruch: Maximal 4 Wochen im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Alternativ kann das Arzneimittel maximal 3 Wochen nicht über 25 °C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml
5 mg in 1,5 ml Lösung in einer Patrone (Typ I Glas). Die Patrone ist am unteren Ende mit einem kolbenförmigen Gummistopfen (Typ I Gummistopfen) und am oberen Ende mit einem laminierten scheibenförmigen Gummistopfen (Typ I Gummistopfen) verschlossen. Dieser wird mittels einer Aluminiumkappe gehalten. Die Aluminiumkappe wird von einer farbigen Kappe abgedeckt (orange). Packungsgrößen: 1 und 3 Patronen und eine Bündelpackung mit 5 x 1 Patrone. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml:
10 mg in 1,5 ml Lösung in einer Patrone (Typ I Glas). Die Patrone ist am unteren Ende mit einem kolbenförmigen Gummistopfen (Typ I Gummistopfen) und am oberen Ende mit einem laminierten scheibenförmigen Gummistopfen (Typ I Gummistopfen) verschlossen. Dieser wird mittels einer Aluminiumkappe gehalten. Die Aluminiumkappe wird von einer farbigen Kappe abgedeckt (blau). Packungsgrößen: 1 und 3 Patronen und eine Bündelpackung mit 5 x 1 Patrone. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
Norditropin SimpleXx 15 mg/1,5 ml:
15 mg in 1,5 ml Lösung in einer Patrone (Typ I Glas). Die Patrone ist am unteren Ende mit einem kolbenförmigen Gummistopfen (Typ I Gummistopfen) und am oberen Ende mit einem laminierten scheibenförmigen

Gummistopfen (Typ I Gummistopfen) verschlossen. Dieser wird mittels einer Aluminiumkappe gehalten. Die Aluminiumkappe wird von einer farbigen Kappe abgedeckt (grün). Packungsgrößen: 1 und 3 Patronen und eine Bündelpackung mit 5 x 1 Patrone. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
Die Patronen sind als Blisterpackung in einem Karton erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Norditropin SimpleXx 5 mg/1,5 ml (orange), 10 mg/1,5 ml (blau) und 15 mg/1,5 ml (grün) sollte nur mit dem passenden farbkodierten Injektionsgerät NordiPen (NordiPen 5 (orange), 10 (blau) oder 15 (grün)) verordnet werden. Wenn nicht der passende farbkodierte NordiPen® verwendet wird, führt dies zu einer falschen Dosierung. Hinweise für den Gebrauch von Norditropin® SimpleXx® in NordiPen® werden in der jeweiligen Pakkung zur Verfügung gestellt. Patienten sollten angewiesen werden, diese Hinweise sehr aufmerksam zu lesen.
Patienten sollten daran erinnert werden, ihre Hände vor jeglichem Kontakt mit Norditropin gründlich mit Wasser und Seife und/oder Desinfektionsmittel zu waschen. Die Norditropin Lösung darf niemals stark geschüttelt werden.
Norditropin SimpleXx darf nicht verwendet werden, falls die Injektionslösung trüb oder verfärbt ist.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Novo Nordisk Pharma GmbH
Opernring 3
1010 Wien

8. Zulassungsnummer

1–23441

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22. Dezember 1999 / 31. Dezember 2008.

10. Stand der Information

August 2015.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.