NutropinAq 10 mg/2 ml (30 I.E.)-Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml enthält 5 mg Somatropin*.
Eine Zylinderampulle enthält 10 mg (30 I.E.) Somatropin.

* Somatropin ist ein humanes Wachstumshormon, das aus Escherichia coli-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie gewonnen wurde.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung
Durchsichtige und farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kinder und Jugendliche

– Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge ungenügender Sekretion von endogenem Wachstumshormon.
– Langzeitbehandlung von Mädchen ab 2 Jahren mit Wachstumsstörungen infolge von Turner- Syndrom.
– Behandlung von präpubertären Kindern mit Wachstumsstörungen infolge chronischer Niereninsuffizienz bis zum Zeitpunkt einer Nierentransplantation.

Erwachsene

– Substitution von endogenem Wachstumshormon bei Erwachsenen, die entweder bereits seit der Kindheit oder seit dem Erwachsenenalter an einem Wachstumshormonmangel leiden. Vor der Behandlung ist ein Wachstumshormonmangel entsprechend nachzuweisen.
  Bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel sollte die Diagnose in Abhängigkeit von der Ätiologie gestellt werden:
  Bei Beginn im Erwachsenenalter: Der Patient muss einen Wachstumshormonmangel aufgrund einer hypothalamischen oder hypophysären Erkrankung und zusätzlich mindestens einen anderen diagnostizierten Hormonmangel (außer Prolaktin) haben. Die Untersuchung auf Wachstumshormonmangel sollte erst dann durchgeführt werden, wenn eine angemessene Substitutionstherapie für den Mangel an anderen Hormonen eingeleitet worden ist.
  Bei Beginn im Kindesalter: Patienten, die in der Kindheit einen Wachstumshormonmangel hatten, sollten erneut getestet werden, um einen Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter zu bestätigen, bevor die Substitutionstherapie mit NutropinAq begonnen wird.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Diagnose und Therapie mit Somatropin soll von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über die entsprechende Qualifikation und Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit dieser Erkrankung verfügen.

Dosierung

Der Dosierungs- und Anwendungsplan für NutropinAq sollte für jeden Patienten individuell erstellt werden.

Kinder und Jugendliche

Wachstumsstörungen bei Kindern infolge ungenügender Sekretion von Wachstumshormon

0,025 - 0,035 mg/kg Körpergewicht als tägliche subkutane Injektion.
Die Somatropin-Therapie sollte bei Kindern und Jugendlichen fortgeführt werden, bis ihre Epiphysenfugen geschlossen sind.

Wachstumsstörungen infolge von Turner-Syndrom

Bis zu 0,05 mg/kg Körpergewicht als tägliche subkutane Injektion.
Die Somatropin-Therapie sollte bei Kindern und Jugendlichen fortgeführt werden, bis ihre Epiphysenfugen geschlossen sind.

Wachstumsstörungen infolge chronischer Niereninsuffizienz

Bis zu 0,05 mg/kg Körpergewicht als tägliche subkutane Injektion.
Die Somatropin-Therapie sollte bei Kindern und Jugendlichen fortgeführt werden, bis ihre Epiphysenfugen geschlossen sind oder bis zum Zeitpunkt einer Nierentransplantation.

Erwachsene

Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen

Zu Beginn der Somatropin-Therapie werden niedrige Anfangsdosen von 0,15 - 0,3 mg empfohlen, die als tägliche subkutane Injektion verabreicht werden. Die Dosis sollte schrittweise angepasst werden, abhängig von den Serumwerten von IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I). Die empfohlene endgültige Dosis übersteigt selten 1,0 mg/Tag. Im Allgemeinen sollte die niedrigste wirksame Dosis verabreicht werden. Bei älteren oder übergewichtigen Patienten kann eine niedrigere Dosierung erforderlich sein.

Art der Anwendung
Die Injektionslösung sollte jeden Tag subkutan verabreicht werden. Die Injektionsstelle sollte gewechselt werden.
Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels
NutropinAq wird als Lösung zur Mehrfachanwendung bereitgestellt. Wenn die Lösung nach der Entnahme aus dem Kühlschrank trüb ist, darf diese nicht verabreicht werden. Schwenken Sie die Lösung vorsichtig. Die Lösung nicht stark schütteln; das Protein könnte dadurch denaturieren.
NutropinAq ist nur zur Anwendung mit dem NutropinAq Pen bestimmt. Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Somatropin darf nicht zur Wachstumsförderung bei Patienten mit geschlossenen Epiphysenfugen angewendet werden.
Somatropin darf nicht angewendet werden, wenn Anzeichen für Tumoraktivität vorliegen. Intrakranielle Tumoren müssen inaktiv sein, und eine Tumorbehandlung muss abgeschlossen sein, bevor eine Therapie mit Wachstumshormon begonnen wird. Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn Anzeichen eines Tumorwachstums auftreten.
Eine Therapie mit Wachstumshormon darf nicht begonnen werden bei Patienten mit akuter, schwerer Erkrankung infolge Komplikationen nach einer offenen Herz- oder Bauchoperation, multiplen Unfallverletzungen oder bei Patienten mit akuter Ateminsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Die empfohlene maximale Tagesdosis sollte nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).
Neoplasma
Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Anamnese sollten regelmäßig auf Anzeichen und Symptome eines Rezidivs überwacht werden.
Patienten mit bereits, sekundär zu einer intrakraniellen Läsion, bestehenden Tumoren oder Wachstumshormonmangel, sollten routinemäßig auf Progression oder Rezidiv der zugrunde liegenden Erkrankung überprüft werden. Patienten, die im Kindesalter eine Krebserkrankung überstanden haben und auf ihre erste Neoplasma-Erkrankung folgend mit NutropinAq behandelt wurden, zeigten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines sekundären Neoplasmas. Bei Patienten, die aufgrund ihrer ersten Neoplasma-Erkrankung am Kopf bestrahlt wurden, traten intrakranielle Tumoren, insbesondere Meningiome, als häufigste sekundäre Neoplasmen auf.
Prader-Willi Syndrom
NutropinAq ist nicht indiziert für die Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen aufgrund eines genetisch bedingten Prader-Willi-Syndroms, außer sie haben auch einen diagnostizierten Wachstumshormonmangel. Es gab Berichte über Schlafapnoe und plötzlichen Tod nach Beginn der Therapie mit Wachstumshormon bei Kindern mit Prader-Willi-Syndrom, die einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren hatten: Schwere Adipositas, obstruktive Erkrankung der oberen Atemwege oder Schlafapnoe in der Anamnese, ungeklärter Atemwegsinfekt.
Akute kritische Erkrankung
Die Wirkungen von Wachstumshormon auf die Genesung wurden in zwei Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit 522 erwachsenen, schwer kranken Patienten mit Komplikationen nach einer offenen Herz- oder Bauchoperation, multiplen Unfallverletzungen oder mit akuter Ateminsuffizienz untersucht. Die Sterblichkeit war bei den Patienten, die mit Wachstumshormon (Dosen von 5,3 – 8 mg/Tag) behandelt wurden, höher (41,9 % gegenüber 19,3 %) als bei den Patienten, die ein Placebo verabreicht bekamen.
Die Sicherheit einer Fortsetzung der Somatropin-Therapie wurde bei Patienten, die aufgrund akuter schwerer Erkrankungen infolge Komplikationen nach offenen Herz- oder Bauchoperationen, multiplen Unfallverletzungen oder akuter schwerer Atemstörung intensivmedizinisch behandelt werden und Substitutionsdosen für zugelassene Indikationen erhalten, nicht nachgewiesen. Aus diesem Grund sollte in Bezug auf die Fortsetzung der Behandlung eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko erfolgen.
Chronische Niereninsuffizienz
Patienten mit Wachstumshormonmangel infolge chronischer Niereninsuffizienz sollten regelmäßig auf ein Fortschreiten der renalen Osteodystrophie untersucht werden. Epiphysenlösung und aseptische Nekrose des Hüftkopfes könnten bei Kindern mit fortgeschrittener renaler Osteodystrophie und bei Wachstumshormonmangel auftreten. Es ist unsicher, ob diese Probleme durch die Wachstumshormon-Therapie beeinflusst werden. Ärzte und Eltern sollten aufmerksam werden, wenn mit NutropinAq behandelte Patienten zu hinken beginnen oder über Hüftbeschwerden oder Schmerzen im Knie kla-

gen.

Skoliose

Eine Skoliose kann sich bei jedem Kind während schnellen Wachstums verschlechtern. Während der Behandlung sollten Anzeichen einer Skoliose kontrolliert werden. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Behandlung mit Wachstumshormon selbst die Anzahl der Neuerkrankungen von Skoliose oder deren Schweregrad nicht erhöht.

Glykämische Kontrolle

Weil Somatropin die Insulin-Sensitivität senken kann, sollten Patienten auf Glukoseintoleranz überwacht werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann eine Anpassung der Insulin-Dosis erforderlich sein, nachdem die Therapie mit NutropinAq begonnen wurde. Patienten mit Diabetes oder Glukoseintoleranz sollten während der Somatropin-Therapie eng überwacht werden. Die Somatropin-Therapie ist für Diabetiker mit aktiv proliferierender oder schwerer nicht-proliferierender Retinopathie nicht geeignet.

Intrakranieller Hochdruck

Über intrakraniellen Hochdruck mit Papillenödem, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen wurde bei einer kleinen Anzahl von Patienten, die mit Somatropin behandelt wurden, berichtet. Die Symptome treten in der Regel in den ersten acht Wochen nach Beginn der NutropinAq-Therapie auf. Bei allen berichteten Fällen verschwanden die mit dem intrakraniellen Hochdruck zusammenhängenden Anzeichen und Symptome nach der Reduzierung der Somatropin-Dosis oder nach Beendigung der Therapie. Eine funduskopische Untersuchung zu Beginn und in regelmäßigen Abständen im Verlauf der Behandlung wird empfohlen.

Hypothyreose

Während der Behandlung mit Somatropin kann sich eine Hypothyreose entwickeln. Eine unbehandelte Hypothyreose kann die optimale Wirkung von NutropinAq verhindern. Daher sollten Patienten regelmäßig einem Schilddrüsenfunktionstest unterzogen und gegebenenfalls mit Schilddrüsenhormon behandelt werden. Patienten mit einer schweren Hypothyreose müssen vor dem Beginn einer NutropinAq-Therapie entsprechend behandelt werden.

Nierentransplantation

Da eine Somatropin-Therapie im Anschluss an eine Nierentransplantation nicht ausreichend untersucht worden ist, sollte die Behandlung mit NutropinAq nach einer solchen Operation beendet werden.

Anwendung von Glukokortikoiden

Eine gleichzeitige Behandlung mit Glukokortikoiden hemmt die wachstumsfördernde Wirkung von NutropinAq. Bei Patienten mit einem ACTH-Mangel sollte die Glukokortikoid-Substitutionstherapie sorgfältig angepasst werden, um mögliche hemmende Wirkungen auf das Wachstum zu vermeiden. Die Anwendung von NutropinAq bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die eine Glukokortikoid-Therapie erhalten, wurde nicht untersucht.

Leukämie

Über das Auftreten von Leukämie wurde bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit Wachstumshormonmangel, die mit Wachstumshormon behandelt wurden, berichtet. Ein kausaler Zusammenhang mit der Somatropin-Therapie wurde nicht festgestellt.

Pankreatitis bei Kindern

Kinder, die mit Somatropin behandelt werden, haben im Vergleich zu Erwachsenen unter Somatropin-Behandlung ein erhöhtes Risiko, eine Pankreatitis zu entwickeln. Obwohl selten vorkommend, sollte an Pankreatitis gedacht werden, wenn Kinder unter Somatropin-Behandlung Bauchschmerzen haben.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Zylinderampulle, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenige veröffentlichte Daten weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit Wachstumshormon die durch Cytochrom P450 vermittelte Antipyrin-Clearance beim Menschen erhöht. Eine Überwachung ist daher ratsam, wenn Somatropin in Kombination mit Arzneimitteln verabreicht wird, von denen bekannt ist, dass sie von CYP450-Leberenzymen metabolisiert werden, wie Kortikosteroide, Sexualsteroide, Antikonvulsiva und Cyclosporin.

Bei mit Somatropin behandelten Patienten kann ein zuvor nicht diagnostizierter zentraler (sekundärer) Hypoadrenalismus aufgedeckt werden, wodurch eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie erforderlich wird. Darüber hinaus kann bei Patienten, die aufgrund eines zuvor diagnostizierten Hypoadrenalismus bereits eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie erhalten, nach Beginn der Somatropin-Therapie eine Erhöhung der Erhaltungs- oder Stressdosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die eine medikamentöse Behandlung benötigen, kann zu Beginn der Somatropin-Therapie eine Anpassung der Dosis von Insulin und/oder oralen hypoglykämisch

wirkenden Arzneimitteln erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Somatropin bei Schwangeren vor. Daher ist das Risiko für den Menschen nicht bekannt.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Somatropin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet und bei Eintritt einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Während der Schwangerschaft wird mütterliches Somatropin größtenteils durch plazentares Wachstumshormon ersetzt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Somatropin/-Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es gibt keine tierexperimentellen Daten.

Während der Stillzeit ist bei Einnahme von NutropinAq Vorsicht geboten.

Fertilität

Die Auswirkung von NutropinAq wurde in konventionellen tierexperimentellen Studien zur Fertilität (siehe Abschnitt 5.3) oder in klinischen Studien nicht untersucht.

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

Somatropin hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Nebenwirkungen, die sowohl bei mit Nutropin, NutropinAq, Nutropin-Depot oder Protropin (Somatrem) behandelten Erwachsenen als auch bei Kindern berichtet wurden, sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt und basieren auf den Ergebnissen klinischer Studien für alle zugelassenen Indikationen (642 Patienten) sowie auf Daten nach Markteinführung, die eine Anwendungsbeobachtung (National Cooperative Growth Study (NCGS) mit 35.344 Patienten) beinhalten. Ungefähr 2,5 % der Patienten der NCGS-Studie zeigten mit dem Arzneimittel zusammenhängende Nebenwirkungen.Die in den pivotalen und unterstützenden klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hypothyreose, gestörte Glukosetoleranz, Kopfschmerzen, Hypertonie, Arthralgie, Myalgie, periphere Ödeme, Ödeme, Asthenie, Reaktionen an der Injektionsstelle und das Vorkommen von arzneimittelspezifischen Antikörpern.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen der pivotalen und unterstützenden klinischen Studien waren Neoplasmen und intrakranieller Hochdruck.

Von Neoplasmen (maligne und benigne) wurde sowohl in den pivotalen und unterstützenden klinischen Studien berichtet als auch in der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei der Mehrheit der berichteten Neoplasmen handelte es sich um wiederaufgetretene frühere Neoplasmen bzw. sekundäre Neoplasmen.

Intrakranieller Hochdruck wurde in der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung berichtet. Üblicherweise ist dieser assoziiert mit Papillenödem, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und/oder Erbrechen. Die Symptome treten in der Regel innerhalb von acht Wochen nach Beginn der NutropinAq-Therapie auf.

NutropinAq reduziert die Insulin-Sensitivität. Eine eingeschränkte Glukosetoleranz wurde sowohl in den pivotalen und unterstützenden klinischen Studien berichtet als auch in der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung. Diabetes mellitus und Hyperglykämie wurden bei der Anwendungsbeobachtung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle wie Blutungen, Atrophie, Urtikaria und Pruritus wurden in den pivotalen und unterstützenden klinischen Studien und/oder der Anwendungsbeobachtung berichtet. Diese Ereignisse können durch die richtige Injektionstechnik und Wechsel der Injektionsstellen vermieden werden.

Ein kleiner Prozentsatz der Patienten könnte Antikörper gegen das Protein Somatropin entwickeln. In mit NutropinAq getesteten Probanden war die Bindungskapazität der Wachstumshormon-Antikörper niedriger als 2 mg/l. Eine negative Beeinträchtigung der Wachstumsrate wurde nicht festgestellt.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 enthält sehr häufige (≥ 1/10), häufige (≥ 1/100, < 1/10), gelegentliche (≥ 1/1.000, < 1/100) und seltene (≥ 1/10.000, < 1/1.000) Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und einer Anwendungsbeobachtung auftraten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad angegeben. Andere Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung von NutropinAq identifiziert. Diese Nebenwirkungen werden auf freiwilliger Basis aus einer Patientenpopulation unbekannter Größe berichtet, deshalb ist es nicht möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig abzuschätzen.

Systemorganklasse	***Nebenwirkungen aus pivotalen***	***Nebenwirkungen nach Markt-***

	und unterstützenden klinischen Studien (642 Patienten)	***einführung***
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich: Malignes Neoplasma, benignes Neoplasma	Selten: Wiederauftreten von malignem Neoplasma, melanozytärer Naevus
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Anämie	
Endokrine Erkrankungen	Häufig: Hypothyreose	Selten: Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig: Beeinträchtigung der Glukosetoleranz Gelegentlich: Hypoglykämie, Hyperphosphatämie	Selten: Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Beeinträchtigung der Glukosetoleranz
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich: Persönlichkeitsstörung	Selten: Abnormes Verhalten, Depression, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Kopfschmerzen, Hypertonie Gelegentlich: Karpaltunnelsyndrom, Somnolenz, Nystagmus	Gelegentlich: Kopfschmerzen Selten: Benigner intrakranieller Hochdruck, erhöhter intrakranieller Druck, Migräne, Karpaltunnelsyndrom, Parästhesien, Schwindel
Augenerkrankungen	Gelegentlich: Papillenödem, Diplopie	Selten: Papillenödem, Verschwommensehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich: Vertigo	
Herzerkrankungen	Gelegentlich: Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich: Hypertonie	Selten: Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Selten: Tonsilläre Hypertrophie Gelegentlich: Hypertrophie der Adenoiden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich: Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Blähungen	Selten: Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Exfoliative Dermatitis, Hautatrophie, Hauthypertrophie, Hirsutismus, Lipodystrophie, Urtikaria	Selten: Generalisierter Pruritus, Urtikaria, Hautrötung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig bei Erwachsenen, häufig bei Kindern: Arthralgie, Myalgie Gelegentlich: Muskelatrophie, Knochenschmerzen	Gelegentlich: Epiphysiolyse, fortschreitende Skoliose, Arthralgie Selten: Abnorme Knochenentwicklung, Osteochondrosis, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich: Harninkontinenz, Pollakisurie, Polyurie, Urinanomalie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich: Uterine Blutung, Genitalfluor	Selten: Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig bei Erwachsenen, häufig bei Kindern: Periphere Ödeme, Ödeme Häufig: Asthenie, Reaktionen an der Injektionsstelle Gelegentlich: Blutung an der Injektionsstelle, Atrophie an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Hypertrophie	Gelegentlich: Periphere Ödeme, Ödeme, Reaktionen an der Injektionsstelle (Reizung, Schmerzen) Selten: Asthenie, Ödeme im Gesicht, Müdigkeit, Reizbarkeit, Schmerzen, Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle (Blutung, Hämatom, Atrophie, Urtikaria, Pruritus, Schwellung, Erythem)
Untersuchungen	Häufig: Vorhandensein arzneimittelspezifischer Antikörper	Selten: Erhöhter Blutzucker, Gewichtszunahme

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Neoplasma
Es besteht ein Risiko für Neoplasmen infolge von Wachstumshormon-Behandlungen. Das Risiko variiert in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Ursache für den Wachstumshormonmangel (z. B. sekundär zu einer intrakraniellen Läsion), assoziierten Komorbiditäten und vorangegangenen Behandlungen. Die NutropinAq-Therapie darf nicht begonnen werden, wenn Anzeichen für Tumoraktivität vorliegen. Patienten mit bereits sekundär zu einer intrakraniellen Läsion bestehenden Tumoren oder Wachstumshormonmangel sollten routinemäßig auf Progression oder Rezidiv der zugrunde liegenden Erkrankung überprüft werden. Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn Anzeichen eines Tumorwachstums auftreten.
Intrakranieller Hochdruck
Bei allen berichteten Fällen verschwanden die mit dem intrakraniellen Hochdruck assoziierten Anzeichen und Symptome nach der Reduzierung der NutropinAq-Dosis oder nach Beendigung der Therapie (siehe Abschnitt 4.4). Eine funduskopische Untersuchung zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung wird empfohlen.
Hypothyreose
Während der Behandlung mit Somatropin kann sich eine Hypothyreose entwickeln. Eine unbehandelte Hypothyreose kann die optimale Wirkung von NutropinAq verhindern. Daher sollten Patienten regelmäßig einem Schilddrüsenfunktionstest unterzogen und gegebenenfalls mit Schilddrüsenhormon behandelt werden. Patienten mit einer schweren Hypothyreose müssen vor dem Beginn einer NutropinAq-Therapie entsprechend behandelt werden.
Glykämische Kontrolle
NutropinAq kann die Insulin-Sensitivität senken, deshalb sollten Patienten auf Glukoseintoleranz überwacht werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann eine Anpassung der Insulin-Dosis erforderlich sein, nachdem die Therapie mit NutropinAq begonnen wurde. Patienten mit Diabetes oder Glukoseintoleranz sollten während der Somatropin-Therapie engmaschig überwacht werden.
Reaktionen an der Injektionsstelle
Reaktionen an der Injektionsstelle können vermieden werden, indem die richtige Injektionstechnik angewendet und die Injektionsstellen gewechselt werden.
Verschiebung des Oberschenkelkopfes in der Wachstumsfuge
Patienten mit endokrinologischen Störungen haben ein höheres Risiko, eine Epiphysiolyse zu entwickeln.
Indikationsspezifische Nebenwirkungen aus klinischen Studien
Kinder und Jugendliche
Kinder mit Wachstumsstörungen infolge ungenügender Sekretion von Wachstumshormon (n = 236)
Häufig: ZNS-Neoplasma (2 Patienten mit wiederkehrendem Medulloblastom, 1 Patient mit Histiozytom). Siehe auch Abschnitt 4.4.
Mädchen mit Wachstumsstörungen infolge von Turner-Syndrom (n = 108)
Häufig: Menorrhagie.
Kinder mit Wachstumsstörungen infolge chronischer Niereninsuffizienz (n = 171)
Häufig: Nierenversagen, Peritonitis, Knochennekrose, erhöhter Kreatininspiegel.
Kinder mit chronischer Niereninsuffizienz, die mit NutropinAq behandelt werden, haben ein höheres Risiko für die Entwicklung eines intrakraniellen Hochdrucks, obgleich Kinder mit organisch bedingtem Wachstumshormonmangel und Turner-Syndrom auch ein erhöhtes Auftreten zeigten. Das höchste Risiko besteht am Anfang der Behandlung.
Erwachsene
Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen (n = 127)
Sehr häufig: Parästhesie.
Häufig: Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Schlaflosigkeit, Störung der Synovialis, Arthrose, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Brustschmerzen, Gynäkomastie.
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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Eine akute Überdosierung kann zu einer Hyperglykämie führen. Eine fortdauernde Überdosierung kann möglicherweise zu Anzeichen und Symptomen von Gigantismus und/oder Akromegalie führen, die den bekannten Wirkungen eines Überschusses von Wachstumshormon entsprechen.

Behandlung
Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend. Für den Fall einer Somatropin-Überdosierung gibt es kein Antidot. Nach einer Überdosierung wird empfohlen, die Funktion der Schilddrüse zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatropin und Analoga, ATC-Code: H01 AC 01

Wirkmechanismus
Somatropin stimuliert bei Kindern mit einem Mangel an endogenem Wachstumshormon sowie bei Kindern mit Wachstumsstörungen infolge von Turner-Syndrom oder chronischer Niereninsuffizienz die Wachstumsrate und erhöht die Körpergröße, die sie als Erwachsene erreichen. Die Behandlung von Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel mit Somatropin führt zu einer Abnahme der Fettmasse, zu einer Erhöhung der fettfreien Körpermasse und zu einer Erhöhung der Knochendichte der Wirbelsäule. Zu den Stoffwechselveränderungen, die bei diesen Patienten beobachtet wurden, gehört eine Normalisierung des IGF-I-Serumspiegels.

Pharmakodynamische Wirkungen
Präklinische und klinische In-vitro- und In-vivo-Studien haben gezeigt, dass Somatropin therapeutisch dem menschlichen Wachstumshormon hypophysären Ursprungs entspricht.

Folgende Wirkungen von menschlichem Wachstumshormon wurden belegt:

Gewebewachstum
Skelettwachstum: Wachstumshormon und sein Mediator IGF-I stimulieren das Skelettwachstum bei Kindern mit Wachstumshormonmangel über eine Wirkung auf die Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen. Dies führt zu einem messbaren Anstieg der Körpergröße, bis diese Epiphysenfugen am Ende der Pubertät zusammenwachsen.
Zellwachstum: Die Behandlung mit Somatropin führt zu einem Anstieg sowohl der Menge als auch der Größe der Skelettmuskelzellen.
Organwachstum: Wachstumshormon vergrößert die inneren Organe, einschließlich der Nieren, und erhöht die Menge der roten Blutkörperchen.

Proteinstoffwechsel
Das Längenwachstum wird zum Teil erleichtert durch eine Wachstumshormon-stimulierte Proteinsynthese. Das spiegelt sich in einer Stickstoffretention wieder, die durch eine Senkung der Stickstoffausscheidung im Harn und des Blut-Harnstoff-Stickstoffs während der Therapie mit Wachstumshormon nachgewiesen werden kann.

Kohlenhydratstoffwechsel
Patienten mit ungenügender Wachstumshormonsekretion weisen manchmal eine Nüchtern- Hypoglykämie auf, die durch eine Behandlung mit Somatropin verbessert wird. Eine Wachstumshormontherapie kann die Insulin-Sensitivität senken und die Glukosetoleranz beeinträchtigen.

Mineralstoffwechsel
Somatropin induziert eine Retention von Natrium, Kalium und Phosphor. Nach der NutropinAq- Therapie erhöht sich bei Patienten mit Wachstumshormonmangel die Serumkonzentration von anorganischem Phosphor aufgrund von Stoffwechselaktivitäten in Verbindung mit dem Knochenwachstum und einer erhöhten tubulären Rückresorption in der Niere. Das Serumcalcium wird durch Somatropin nicht signifikant verändert. Erwachsene mit Wachstumshormonmangel weisen eine geringe Knochendichte auf, und bei Patienten, die in der Kindheit einen Wachstumshormonmangel hatten, hat sich gezeigt, dass NutropinAq die Knochendichte der Wirbelsäule dosisabhängig erhöht.

Bindegewebsstoffwechsel
Somatropin stimuliert die Synthese von Chondroitinsulfat und Kollagen sowie die Ausscheidung von Hydroxyprolin über den Urin.

Körperzusammensetzung
Bei erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel, die mit einer durchschnittlichen Dosis von 0,014 mg Somatropin/kg Körpergewicht und Tag behandelt werden, zeigt sich eine Senkung der Fettmasse und eine Erhöhung der fettfreien Körpermasse. Sind diese Veränderungen gekoppelt mit der Erhöhung des Gesamtkörperwassers und der Knochenmasse, so besteht die Gesamtwirkung der Somatropin-Therapie in einer Veränderung der Körperzusammensetzung, ein Effekt, der bei Weiterführung der Behandlung erhalten bleibt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wachstumsstörungen bei Kindern
Es wurden zwei pivotale, unverblindete, nicht kontrollierte, multizentrische Studien durchgeführt; die eine ausschließlich bei zuvor unbehandelten Patienten (n = 67), und die andere bei zuvor unbehandelten Patienten (n = 63) und bei Kindern, die zuvor mit Somatropin (n = 9) behandelt wurden. Die Dosis

war in beiden Studien 0,043 mg/kg/Tag, subkutan (s.c.) injiziert. Die Dosen, die in diesen US-Studien verwendet wurden, entsprechen der in USA genehmigten Dosierung. Von den 139 inkludierten Patienten beendeten 128 die ersten 12 Monate der Therapie, mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3,2 und 4,6 Jahren und einer Gesamtexposition von 542 Patientenjahren. In beiden Studien zeigte sich bei den zuvor unbehandelten Patienten im Monat 12 eine signifikante Verbesserung der Wachstumsrate, die in der einen Studie von 4,2 bis 10,9 cm/Jahr zunahm und in der anderen Studie von 4,8 bis 11,2 cm/Jahr. Die Wachstumsrate sank in beiden Studien nach dem ersten Jahr, war aber 48 Monate lang weiterhin höher (7,1 cm/Jahr) als der Vorbehandlungswert.
Die Körpergrößen-Standardabweichung (SDS) verbesserte sich jedes Jahr, erhöhte sich von -3,0 bis -2,7 (Ausgangswert) auf -1,0 bis -0,8 im Monat 36. Das verbesserte Wachstum wurde nicht von übermäßig fortschreitender Knochenalterung, die das zukünftige Wachstumspotenzial gefährden würde, begleitet. Die prognostizierte Körpergröße erhöhte sich von 157,7-161,0 cm (Ausgangswert) auf 161,4-167,4 cm im Monat 12 und 166,2-171,1 cm im Monat 36.
Unterstützende Daten lieferten zwei weitere Studien, in denen Patienten eine Dosis von 0,3 oder 0,6 mg/kg/Woche entweder als tägliche Injektion oder dreimal pro Woche erhielten, oder 0,029 mg/kg/Tag. Die Daten zur Wachstumsrate und Körpergrößen-SDS waren den ermittelten Daten der pivotalen Studien weitgehend ähnlich.
Bei 51 Patienten, die nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 6 Jahren bei Männern und 5 Jahren bei Frauen fast Erwachsenengröße erreichten, betrug die mittlere fast Erwachsenen- Körpergrößen-SDS -0,7 bei Männern und -1,2 bei Frauen.
Der IGF-I-Spiegel erhöhte sich im Monat 36 von einem Ausgangswert von 43 ng/ml auf 252 ng/ml. Dies entspricht annähernd dem normalen Spiegel, der bei Kindern in diesem Alter erwartet werden kann.
Die häufigsten Nebenwirkungen der pivotalen Studien waren Infektionen, Kopfschmerzen, Otitis media, Fieber, Pharyngitis, Rhinitis und Gastroenteritis sowie Erbrechen.

Wachstumshormonmangel infolge chronischer Niereninsuffizienz

Es wurden zwei pivotale, multizentrische, kontrollierte Studien bei Patienten mit Wachstumsstörungen infolge chronischer Niereninsuffizienz durchgeführt. Jede Studie lief über einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren, inkludiert war ein Placebo-Arm mit unverblindeter, nicht kontrollierter Erweiterung, in der alle Patienten Somatropin erhielten. Die Dosis war 0,05 mg/kg/Tag s.c. in beiden Studien. Die Ergebnisse der beiden Studien waren ähnlich.
Insgesamt erhielten 128 Patienten Somatropin über den 24-monatigen, kontrollierten Behandlungszeitraum der 2 Studien. 139 Patienten wurden mit Somatropin in der unverblindeten Erweiterung behandelt. Insgesamt erhielten 171 Patienten Somatropin für durchschnittlich 3,5 bzw. 2,8 Jahre.
Beide Studien zeigten während des ersten Jahres einen statistisch signifikanten Anstieg in der Wachstumsrate im Vergleich zu Placebo (9,1-10,9 cm/Jahr vs. 6,2-6,6 cm/Jahr), die sich im zweiten Jahr etwas verringerte (7,4-7,9 cm/Jahr vs. 5,5-6,6 cm/Jahr). Darüber hinaus nahm die Körpergrößen- SDS bei den mit Somatropin behandelten Patienten signifikant zu, von -2,9 bis -2,7 (Ausgangswert) auf -1,6 bis -1,4 im Monat 24.
Bei Patienten, die 36 oder 48 Monate behandelt wurden, konnte der Gewinn an Körpergröße beibehalten werden. Insgesamt erreichten 58 % und 65 % der mit Somatropin behandelten Patienten, die zu Studienbeginn (Ausgangswert) unter dem Normbereich waren, im Monat 24 eine Körpergröße, die innerhalb des Normbereichs lag.
Bis zum Monat 60 zeigten die Ergebnisse eine kontinuierliche Verbesserung, und mehr Patienten erreichten eine Körpergrößen-SDS im Normbereich. Die durchschnittliche Änderung bezüglich Körpergrößen-SDS nach 5 Jahren Behandlung betrug annähernd 2 Standardabweichungen (SD). Es wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der mittleren prognostizierten Körpergrößen-SDS beobachtet, von -1,6 oder -1,7 (Ausgangswert) auf -0,7 oder -0,9 im Monat 24. Diese erhöhte sich kontinuierlich bei Patienten, die 36 und 48 Monate behandelt wurden.
IGF-I-Spiegel, die zu Studienbeginn (Ausgangswert) niedrig waren, wurden mit der Somatropin-Therapie wieder normalisiert.
Die häufigsten Nebenwirkungen wurden sowohl mit NutropinAq als auch mit Placebo berichtet und umfassten: Fieber, Infektion, Erbrechen, verstärktes Husten, Pharyngitis, Rhinitis und Otitis media. Es gab eine hohe Inzidenz von Infektionen der Harnwege.

Wachstumshormonmangel infolge von Turner-Syndrom

Es wurde eine pivotale, multizentrische, unverblindete, kontrollierte Studie bei Patienten mit Turner-Syndrom durchgeführt. Die Patienten erhielten eine Dosis von 0,125 mg/kg s.c. dreimal wöchentlich, oder 0,054 mg/kg/Tag. Beide Behandlungsschemata ergaben eine kumulative wöchentliche Dosis von etwa 0,375 mg/kg. Bei Patienten unter 11 Jahren wurde auch mit Bezug auf die Östrogentherapie randomisiert, entweder in die Gruppe der älteren (15 Jahre) oder jüngeren (12 Jahre) Jugendlichen.
Insgesamt wurden 117 Patienten mit Somatropin behandelt. 36 Patienten erhielten Somatropin 0,125 mg/kg dreimal pro Woche und 81 Patienten erhielten 0,054 mg/kg Somatropin täglich. Die durch-

schnittliche Behandlungsdauer betrug 4,7 Jahre in der Gruppe, die Somatropin dreimal pro Woche erhielt und 4,6 Jahre in der Gruppe, die Somatropin täglich erhielt.
Die Wachstumsrate erhöhte sich signifikant von 3,6-4,1 cm/Jahr (Ausgangswert) auf 6,7-8,1 cm/Jahr im Monat 12, 6,7-6,8 cm/Jahr im Monat 24 und 4,5-5,1 cm/Jahr im Monat 48. Dies wurde von einer signifikanten Zunahme der Körpergrößen-SDS von -0,1 bis 0,5 (Ausgangswert) auf 0,0 bis 0,7 im Monat 12 und 1,6 bis 1,7 im Monat 48, begleitet. Verglichen mit den entsprechenden früheren Kontrollen, führte eine frühe Somatropin-Therapie (mittlere Dauer von 5,6 Jahren) kombiniert mit einer Östrogen-Ersatz-Therapie im Alter von 12 Jahren zu einem Größengewinn im Erwachsenenalter von 5,9 cm (n = 26), während die Mädchen, die Östrogen im Alter von 15 Jahren erhielten (mittlere Dauer der Therapie mit Somatropin 6,1 Jahre), einen mittleren Körpergrößen- Gewinn von 8,3 cm (n = 29) zeigten. Die größte Verbesserung bezüglich der Körpergröße im Erwachsenenalter wurde somit bei Patienten, die bereits eine Behandlung mit Wachstumshormon und Östrogen im Alter von über 14 Jahren erhielten, beobachtet.
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Grippe-Symptome, Infektionen, Kopfschmerzen, Pharyngitis, Rhinitis und Otitis media. Diese Ereignisse werden bei Kindern in leichter/mäßiger Ausprägung erwartet.
Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen
Zwei pivotale, multizentrische, Placebo-kontrollierte, Doppelblind-Studien wurden bei Patienten mit diagnostiziertem Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter (AGHD) durchgeführt. Eine Studie untersuchte AGHD mit Beginn im Erwachsenenalter (n = 166) und die andere AGHD mit Beginn im Kindesalter (n = 64). Die Somatropin-Dosis war 0,0125 mg/kg/Tag s.c. bei AGHD mit Beginn im Erwachsenenalter und 0,0125 oder 0,025 mg/kg/Tag bei AGHD mit Beginn im Kindesalter.
In beiden Studien führte die Behandlung mit Somatropin im Vergleich zur Placebo-Gruppe zu signifikanten Änderungen; Gesamtkörper-Fettanteil in % (-6,3 bis -3,6 vs. +0,2 bis -0,1), Körperstamm-Fettanteil in % (-7,6 bis -4,3 vs. +0,6 bis 0,0) und Gesamtkörper-Mageranteil in % (+3,6 bis +6,4 vs. -0,2 bis +0,2). Diese Änderungen waren im Monat 12 stark signifikant in beiden Studien, und im Monat 24 in der Studie mit AGHD mit Beginn im Kindesalter. Im Monat 12 war die prozentuale Veränderung in der Studie mit AGHD mit Beginn im Kindesalter höher als in der Studie mit AGHD mit Beginn im Erwachsenenalter. Bei Patienten mit AGHD mit Beginn im Erwachsenenalter wurden keine wesentlichen Änderungen in der Knochenmineraldichte (BMD) beobachtet. In der Studie mit AGHD mit Beginn im Kindesalter zeigten alle Gruppen eine BMD- Erhöhung im Monat 24, jedoch ohne statistisch signifikante Dosis-Antwort bezogen auf die Gesamtkörper-BMD. Die Lendenwirbelsäulen-BMD war in beiden Behandlungsgruppen statistisch signifikant erhöht, und die Erhöhung war dosisabhängig.
Unterstützende Daten aus einer Studie mit AGHD mit Beginn im Erwachsenenalter stimmten generell mit den Daten der pivotalen Studien überein, mit einigen Verbesserungen bezüglich BMD.
Die in den beiden pivotalen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Ödeme, Arthralgie/Arthrose, Sehnenscheidenentzündung, Parästhesien und allergische Reaktionen / Hautausschlag. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen war in den Placebo- Gruppen ebenfalls hoch.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Einleitung
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von NutropinAq wurden nur bei gesunden männlichen Erwachsenen untersucht.
Allgemein
Resorption: Die absolute Bioverfügbarkeit von rekombinantem menschlichem Wachstumshormon nach subkutaner Anwendung liegt bei ungefähr 80 %.
Verteilung: Tierversuche mit Somatropin zeigten, dass sich das Wachstumshormon in stark durchbluteten Organen anreichert, besonders in Leber und Niere. Das Verteilungsvolumen von Somatropin im Steady State bei gesunden männlichen Erwachsenen liegt bei ungefähr 50 ml/kg Körpergewicht, was annähernd dem Serumvolumen entspricht.
Biotransformation: Es zeigte sich, dass sowohl Leber als auch Niere wichtige Proteinabbau-Organe für das Wachstumshormon sind. Tierstudien lassen vermuten, dass die Niere das vorrangige Clearance-Organ ist. Das Wachstumshormon wird am Glomerulus filtriert und im proximalen Tubulus reabsorbiert. Es wird dann innerhalb der Nierenzellen in seine Aminosäuren aufgespalten, die danach in den systemischen Kreislauf zurückgeführt werden.
Elimination: Nach der subkutanen Bolus-Gabe beträgt die durchschnittliche terminale Halbwertszeit $t_{½}$ von Somatropin ungefähr 2,3 Stunden. Nach intravenöser Bolus-Gabe von Somatropin liegt die mittlere terminale Halbwertszeit $t_{½}\beta$ oder $t_{½}\gamma$ bei ungefähr 20 Minuten, und die durchschnittliche Clearance umfasst einen Bereich von 116 - 174 ml/h/kg.
Verfügbare Daten aus der Literatur lassen vermuten, dass die Somatropin-Clearance bei Erwachsenen und Kindern ähnlich ist.

Besondere Patientenpopulation
Es gibt nur unvollständige Informationen über die pharmakokinetischen Eigenschaften von Somatropin bei Älteren, Kindern und Jugendlichen, bei Patienten unterschiedlicher ethnischer Herkunft oder verschiedenen Geschlechts und bei Patienten mit gestörter Nieren- oder Leberfunktion.
Kinder und Jugendliche
Verfügbare Daten aus der Literatur lassen vermuten, dass die Somatropin-Clearance bei Erwachsenen und Kindern ähnlich ist.
Ältere Patienten
Die wenigen veröffentlichten Daten lassen vermuten, dass sich die Plasma-Clearance und die durchschnittliche Steady-State-Plasmakonzentration von Somatropin für junge und ältere Patienten möglicherweise nicht unterscheiden.
Ethnische Herkunft
Die berichteten Halbwertszeiten für endogenes Wachstumshormon bei gesunden männlichen Erwachsenen mit dunkler Hautfarbe unterscheiden sich nicht von den beobachteten Werten bei gesunden männlichen Erwachsenen mit weißer Hautfarbe. Für Populationen anderer ethnischer Herkunft sind keine Daten verfügbar.
Wachstumshormonmangel
Clearance und durchschnittliche terminale Halbwertszeit $t_{½}$ von Somatropin bei Erwachsenen und Kindern mit Wachstumshormonmangel sind den Werten ähnlich, die bei gesunden Probanden beobachtet wurden.
Niereninsuffizienz
Kinder und Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz und Nierenerkrankungen im Endstadium neigen zu einer geringeren Clearance als gesunde Personen. Auch kann die endogene Wachstumshormonproduktion bei einigen Menschen mit Nierenerkrankungen im Endstadium ansteigen. Bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz oder Nierenerkrankungen im Endstadium, die mit den derzeit verwendeten Dosierungen behandelt wurden, wurde jedoch keine Kumulation von Somatropin festgestellt.
Turner-Syndrom
Die wenigen veröffentlichten Daten über exogen verabreichtes Somatropin lassen vermuten, dass die Resorptions- und Eliminations-Halbwertszeiten sowie die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration t_{max} bei Patienten mit Turner-Syndrom ähnlich sind wie bei Menschen der Normalbevölkerung sowie mit Wachstumshormonmangel.
Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Somatropin-Clearance bemerkt. Die klinische Bedeutung dieser Abnahme ist nicht bekannt.
Geschlecht
Es wurden keine geschlechtsspezifischen pharmakokinetischen Studien mit NutropinAq durchgeführt. Die verfügbare Literatur zeigt, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften von Somatropin bei Männern und Frauen ähnlich sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, die auf konventionellen Studien zur Toxizität, akut und bei wiederholter Gabe, basieren, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Karzinogenes Potential
Mit NutropinAq wurden keine Studien zur Karzinogenität und Genotoxizität durchgeführt. Studien zur Genotoxizität mit anderen rekombinanten Wachstumshormonen ergaben keinen Hinweis auf Genmutationen im Ames-Test, Chromosomenschäden in menschlichen Lymphozyten und Maus- Knochenmarkzellen, Genkonversion in Hefe oder unvorhergesehene DNA-Synthese in humanen Karzinomzellen. In Studien zur Karzinogenität, bei denen biologisch aktive rekombinante Wachstumshormone bei Ratten und Mäusen getestet wurden, war die Häufigkeit von Tumoren nicht erhöht.
Toxizität auf Reproduktion und Entwicklung
Es wurden keine konventionellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es ist bekannt, dass Somatropin mit der Hemmung der Reproduktion bei männlichen und weiblichen Ratten bei Dosen von 3 I.E./kg/Tag (1 mg/kg/Tag) oder mehr assoziiert ist, mit einer reduzierten Kopulations- und Empfängnis-Rate, verlängertem oder nicht vorhandenem Östruszyklus, und bei 10 I.E./kg/Tag (3,3 mg/kg/Tag). Die Langzeitbehandlung von Affen während der Schwangerschaft und Stillzeit und von neugeborenen Tieren bis zur Adoleszenz, Geschlechtsreife und Fortpflanzung ergab jedoch keine substantiellen Störungen der Fruchtbarkeit, Schwangerschaft, Geburt, Stillzeit oder der Entwicklung der Nachkommen.
Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])
Bei Anwendung in den angegebenen Indikationen ist nicht zu erwarten, dass Somatropin zu unannehmbaren Risiken für die Umwelt führt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Verflüssigtes Phenol
Polysorbat 20
Natriumcitrat
Wasserfreie Citronensäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 28 Tage bei 2°C - 8°C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht kann das Arzneimittel nach Anbruch maximal 28 Tage bei 2°C - 8°C aufbewahrt werden. NutropinAq kann täglich für maximal eine Stunde außerhalb des Kühlschranks gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.
Lagerungsbedingungen des Arzneimittels nach Anbruch siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Injektionslösung in einer Zylinderampulle (Glastyp I), die mit einem Butylgummistopfen und einem Septum verschlossen ist.
Packungsgrößen mit 1, 3 und 6 Zylinderampullen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Hinweise für die Handhabung

NutropinAq wird als Lösung zur Mehrfachanwendung geliefert.
Unmittelbar nach der Entnahme aus dem Kühlschrank sollte die Lösung klar sein. Falls die Lösung trüb ist, darf der Inhalt nicht injiziert werden. Vorsichtig schwenken. Nicht stark schütteln; das Protein könnte dadurch denaturieren.
NutropinAq darf nur zusammen mit dem NutropinAq Pen verwendet werden. Vor dem Aufschrauben der Nadel muss das Septum der Zylinderampulle mit Alkohol oder einer Desinfektionslösung abgewischt werden, um eine Verunreinigung des Inhalts durch Mikroorganismen, die durch den wiederholten Nadeleinstich eingebracht werden könnten, zu vermeiden. Es wird empfohlen, NutropinAq mit sterilen Einmalnadeln zu verabreichen.
Mit dem NutropinAq Pen können Dosen im Bereich von einer Mindestdosis von 0,1 mg bis zu einer Höchstdosis von 4,0 mg in Dosierungsschritten von 0,1 mg verabreicht werden.
Die im Pen eingelegte Zylinderampulle darf zwischen den Injektionen nicht herausgenommen werden.

7. Inhaber der Zulassung

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/00/164/003-005

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. März 2004 / 16. Februar 2006

10. Stand der Information

Mai 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.