

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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 und Art 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.

Frauen können höhere Dosen benötigen als Männer, wobei Männer mit der Zeit eine erhöhte IGF-I-Sensitivität zeigen. Daher besteht bei Frauen das Risiko einer Unterdosierung, besonders bei oraler Östrogentherapie, bei Männern eher die Gefahr einer Überdosierung.

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.

Epiphyseolysis capitis femoris

Bei Patienten mit endokrinen Erkrankungen, die auch einen Wachstumshormonmangel umfassen, können Hüftkopfeiphysenlösungen häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auftreten. Wenn mit Somatropin behandelte Patienten zu hinken beginnen oder über Hüftbeschwerden oder Schmerzen im Knie klagen, sollen sie von einem Arzt untersucht werden.

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

Obwohl selten vorkommend, sollte eine Pankreatitis in Betracht gezogen werden, wenn Patienten, besonders Kinder, unter Somatropin-Behandlung Bauchschmerzen haben.

Anwendung unter oraler Östrogentherapie

Bei Frauen, die mit NutropinAq behandelt werden und eine orale Therapie mit Östrogenen beginnen, muss möglicherweise die Dosis von NutropinAq erhöht werden, um die IGF-1-Serumspiegel im normalen, altersgerechten Bereich zu halten. Umgekehrt, wenn eine Frau unter der Therapie mit NutropinAq die orale Östrogentherapie beendet, muss die Dosis von NutropinAq möglicherweise reduziert werden, um einen Überschuss des Wachstumshormons und/oder Nebenwirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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, Sexualsteroiden, 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 Erhaltung- 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).

Bei Frauen unter oraler Östrogentherapie kann eine höhere Dosis des Wachstumshormons erforderlich sein, um das Behandlungsziel zu erreichen (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 ($\geq 1/10$), häufige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentliche ($\geq 1/1.000$,

< 1/100) und seltene ($\geq 1/10.000$, < 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 und unterstützenden klinischen Studien (642 Patienten)	Nebenwirkungen nach Markteinführung
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	<u>Gelegentlich:</u> Malignes Neoplasma, benignes Neoplasma	<u>Selten:</u> Wiederauftreten von malignem Neoplasma, melanozytärer Naevus
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<u>Gelegentlich:</u> Anämie	
Endokrine Erkrankungen	<u>Häufig:</u> Hypothyreose	<u>Selten:</u> Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<u>Häufig:</u> Beeinträchtigung der Glukosetoleranz <u>Gelegentlich:</u> Hypoglykämie, Hyperphosphatämie	<u>Selten:</u> Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Beeinträchtigung der Glukosetoleranz
Psychiatrische Erkrankungen	<u>Gelegentlich:</u> Persönlichkeitsstörung	<u>Selten:</u> Abnormes Verhalten, Depression, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Häufig:</u> Kopfschmerzen, Hypertonie <u>Gelegentlich:</u> Karpaltunnelsyndrom, Somnolenz, Nystagmus	<u>Gelegentlich:</u> Kopfschmerzen <u>Selten:</u> Benigner intrakranieller Hochdruck, erhöhter intrakranieller Druck, Migräne, Karpaltunnelsyndrom, Parästhesien, Schwindel
Augenerkrankungen	<u>Gelegentlich:</u> Papillenödem, Diplopie	<u>Selten:</u> Papillenödem, Verschwommensehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<u>Gelegentlich:</u> Vertigo	
Herzerkrankungen	<u>Gelegentlich:</u> Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	<u>Gelegentlich:</u> Hypertonie	<u>Selten:</u> Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		<u>Selten:</u> Tonsilläre Hypertrophie <u>Gelegentlich:</u> Hypertrophie der Adenoiden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Gelegentlich:</u> Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Blähungen	<u>Selten:</u> Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Gelegentlich:</u> Exfoliative Dermatitis, Hautatrophie, Hauthypertrophie, Hirsutismus, Lipodystrophie, Urtikaria	<u>Selten:</u> Generalisierter Pruritus, Urtikaria, Hautrötung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<u>Sehr häufig bei Erwachsenen,</u> <u>häufig bei Kindern:</u> Arthralgie, Myalgie <u>Gelegentlich:</u> Muskelatrophie, Knochenschmerzen	<u>Gelegentlich:</u> Epiphyseolyse, fortschreitende Skoliose, Arthralgie <u>Selten:</u> Abnorme Knochenentwicklung, Osteochondrosis, Muskelschwäche, Schmerzen in den Extremitäten

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Gelegentlich:</u> Harninkontinenz, Pollakisurie, Polyurie, Urinanomalie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<u>Gelegentlich:</u> Uterine Blutung, Genitalfluor	<u>Gelegentlich:</u> Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Sehr häufig bei Erwachsenen, häufig bei Kindern:</u> Periphere Ödeme, Ödeme <u>Häufig:</u> Asthenie, Reaktionen an der Injektionsstelle <u>Gelegentlich:</u> Blutung an der Injektionsstelle, Atrophie an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Hypertrophie	<u>Gelegentlich:</u> Periphere Ödeme, Ödeme, Reaktionen an der Injektionsstelle (Reizung, Schmerzen) <u>Selten:</u> Asthenie, Ödeme im Gesicht, Müdigkeit, Reizbarkeit, Schmerzen, Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle (Blutung, Hämatom, Atrophie, Urtikaria, Pruritus, Schwellung, Erythem)
Untersuchungen	<u>Häufig:</u> Vorhandensein arzneimittelspezifischer Antikörper	<u>Selten:</u> 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 Histiocytom). 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 Somatotropin-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, Somatotropin und Analoga, ATC-Code: H01 AC 01

Wirkmechanismus

Somatotropin 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

1. 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.
2. Zellwachstum: Die Behandlung mit Somatropin führt zu einem Anstieg sowohl der Menge als auch der Größe der Skelettmuskelzellen.
3. 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 durchschnittliche 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), Körpermitte-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

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-Organen 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 $t_{1/2}$ von Somatropin ungefähr 2,3 Stunden. Nach intravenöser Bolus-Gabe von Somatropin liegt die mittlere terminale Halbwertszeit $t_{1/2\beta}$ oder $t_{1/2\gamma}$ 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 $t_{1/2}$ 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 zunehmend.

Toxizität auf Reproduktion und Entwicklung

Es wurden keine konventionellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es ist bekannt, dass Somatotropin 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 Somatotropin zu unannehmbaren Risiken für die Umwelt führt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Verflüssigtes Phenol
Polysorbat 20
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels 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 Beseitigung

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. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/00/164/003
EU/1/00/164/004
EU/1/00/164/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 16. Februar 2001
Datum der letzten Verlängerung: 16. Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen

Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco
CA 94080-4990
Vereinigte Staaten von Amerika

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

IPSEN PHARMA BIOTECH S.A.S.
Parc d'Activités du Plateau de Signes
Chemin Départemental no 402
83870 Signes
Frankreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Pharmakovigilanz-System**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER AUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
{KARTON - 1 ZYLINDERAMPULLE}**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, verflüssigtes Phenol, Polysorbat 20, Natriumcitrat (Ph.Eur.),
Wasserfreie Citronensäure, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Zylinderampulle mit 2 ml Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis
Nach Anbruch maximal 28 Tage bei 2 °C – 8 °C aufbewahren.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

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.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDE ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/164/003 1 Zylinderampulle
EU/1/00/164/004 3 Zylinderampullen
EU/1/00/164/005 6 Zylinderampullen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NutropinAq 10 mg/2 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
{KARTON - 3 ZYLINDERAMPULLEN }**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, verflüssigtes Phenol, Polysorbat 20, Natriumcitrat (Ph.Eur.),
Wasserfreie Citronensäure, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

3 Zylinderampullen mit 2 ml Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis
Nach Anbruch maximal 28 Tage bei 2 °C – 8 °C aufbewahren.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

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.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/164/003 1 Zylinderampulle

EU/1/00/164/004 3 Zylinderampullen

EU/1/00/164/005 6 Zylinderampullen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NutropinAq 10 mg/2 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
{KARTON - 6 ZYLINDERAMPULLEN}**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, verflüssigtes Phenol, Polysorbat 20, Natriumcitrat (Ph.Eur.),
Wasserfreie Citronensäure, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

6 Zylinderampullen mit 2 ml Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis
Nach Anbruch maximal 28 Tage bei 2 °C – 8 °C aufbewahren.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

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.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/164/003 1 Zylinderampulle

EU/1/00/164/004 3 Zylinderampullen

EU/1/00/164/005 6 Zylinderampullen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

NutropinAq 10 mg/2 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN {BLISTERPACKUNG}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Ipsen Pharma

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Subkutane Anwendung
Lesen Sie vor der Anwendung die Gebrauchsinformation.
Im Kühlschrank lagern.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN {ZYLINDERAMPULLE}
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

NutropinAq 10 mg/2 ml
SC

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist NutropinAq und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NutropinAq beachten?
3. Wie ist NutropinAq anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist NutropinAq aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist NutropinAq und wofür wird es angewendet?

NutropinAq enthält Somatropin, ein rekombinantes Wachstumshormon, das dem menschlichen natürlichen Wachstumshormon, das von Ihrem Körper gebildet wird, ähnlich ist. Es ist rekombinant, das heißt es wird außerhalb des Körpers nach einem speziellen Verfahren hergestellt. Das Wachstumshormon ist ein Botenstoff, der von einer kleinen Drüse im Gehirn, die als Hypophyse bezeichnet wird, gebildet wird. Bei Kindern hilft es dem Körper zu wachsen, den Knochen sich normal zu entwickeln, und später im Erwachsenenalter hilft das Wachstumshormon, eine normale Körperform und einen normalen Stoffwechsel aufrechtzuerhalten.

Bei Kindern wird NutropinAq angewendet,

- wenn der Körper nicht genug Wachstumshormon bildet und Kinder aus diesem Grund nicht richtig wachsen.
- wenn ein Turner-Syndrom vorliegt. Das Turner-Syndrom ist eine genetische Abweichung bei Mädchen (weibliches Sexualchromosom fehlt, wodurch Wachstum verhindert wird).
- wenn die Nieren beschädigt sind und ihre normale Funktionsfähigkeit verloren haben, mit Auswirkung auf das Wachstum.

Bei Erwachsenen wird NutropinAq angewendet,

- wenn nicht genügend Wachstumshormon gebildet wird. Dies kann im Erwachsenenalter beginnen oder im Kindesalter und dann fortauern.

Vorteile der Anwendung dieses Arzneimittels

Bei Kindern hilft es, das normale Knochen- und Körperwachstum zu fördern. Bei Erwachsenen hilft es, die normale Körperform und einen normalen Stoffwechsel (z. B. Lipidprofil und Blutzuckerspiegel) aufrechtzuerhalten.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von NutropinAq beachten?

NutropinAq darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Somatropin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn bei Kindern das Knochenwachstum bereits abgeschlossen ist.
- wenn Sie einen aktiven Tumor (Krebs) haben. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie einen aktiven Tumor haben oder hatten. Tumoren müssen inaktiv sein und eine Tumorbehandlung muss abgeschlossen sein, bevor Sie mit der Behandlung mit NutropinAq beginnen.
- wenn bei Ihnen nach größeren Operationen (offene Herz- oder Bauchoperation), Mehrfachverletzungen, akuten, schweren Atemstörungen oder ähnlichen Erkrankungen, Komplikationen auftreten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie NutropinAq anwenden.

- Wenn Sehstörungen, starke oder häufige Kopfschmerzen, begleitet von Krankheitsgefühl (Übelkeit) oder Erbrechen, vor allem zu Beginn der Behandlung, auftreten, informieren Sie sofort Ihren Arzt. Dies könnten Anzeichen einer vorübergehenden Erhöhung des Hirndrucks (intrakranieller Hochdruck) sein.
- Wenn während des Wachstums Hinken oder Schmerzen in der Hüfte oder den Knien auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie eine Krümmung der Wirbelsäule (Skoliose) feststellen, muss diese öfter von Ihrem Arzt überprüft werden. Bei Kindern kann sich eine Skoliose bei schnellem Wachstum verschlechtern.
- Während der Behandlung mit NutropinAq sollten Sie von Ihrem Arzt auf hohe Blutzuckerwerte (Hyperglykämie) überprüft werden. Wenn Sie mit Insulin behandelt werden, muss Ihr Arzt möglicherweise Ihre Insulin-Dosis anpassen. Wenn Sie Diabetes mit einer schweren/sich verschlechternden Augenkrankheit haben, sollten Sie nicht mit NutropinAq behandelt werden.
- Ihr Arzt sollte Ihre Schilddrüsenfunktion regelmäßig überprüfen und Ihnen bei Bedarf entsprechende Medikamente verschreiben. Wenn Sie eine Schilddrüsenunterfunktion haben, die zu einem niedrigen Schilddrüsenhormon-Spiegel (Hypothyreose) führt, sollte diese behandelt werden, bevor Sie mit der NutropinAq-Behandlung beginnen. Wenn Ihre Hypothyreose nicht behandelt wird, könnte die Wirkung von NutropinAq aufgehoben werden.
- Wenn Sie eine Glukokortikoid-Ersatztherapie bekommen, sollten Sie regelmäßig Ihren Arzt aufsuchen, da die Glukokortikoid-Dosis möglicherweise angepasst werden muss.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Tumor (Krebs) hatten, insbesondere einen Gehirntumor, sollte Ihr Arzt besonders Acht geben und Sie regelmäßig auf ein mögliches Wiederauftreten des Tumors untersuchen.
- Bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit Wachstumshormonmangel, die mit Wachstumshormon behandelt wurden, trat Leukämie (Blutkrebs) auf. Ein kausaler Zusammenhang mit der Wirkung der Somatropin-Therapie wurde jedoch nicht nachgewiesen.
- Wenn bei Ihnen eine Nierentransplantation vorgenommen wird, sollte die Behandlung mit NutropinAq beendet werden.
- Wenn bei Ihnen nach größeren Operationen (offene Herz- oder Bauchoperation), Mehrfachverletzungen, akuten, schweren Atemstörungen oder ähnlichen Erkrankungen, Komplikationen auftreten, sollte Ihr Arzt entscheiden, ob eine NutropinAq-Behandlung sicher fortgesetzt werden kann. Es kann ein erhöhtes Risiko bestehen, eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) zu entwickeln, die starke Bauch- und Rückenschmerzen verursacht. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihr Kind nach der Einnahme von NutropinAq Bauchschmerzen bekommen.
- Wenn Sie ein Prader-Willi-Syndrom haben, sollten Sie nicht mit NutropinAq behandelt werden, außer Sie haben einen Wachstumshormonmangel.

Anwendung von NutropinAq zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

- Wenn Sie eine Glukokortikoid-Ersatztherapie bekommen, kann dies die Wirkung von NutropinAq verringern. Sie sollten Ihren Arzt regelmäßig aufsuchen. Die Glukokortikoid-Dosis muss möglicherweise angepasst werden.
- Wenn Sie mit Insulin behandelt werden, kann es sein, dass Ihr Arzt Ihre Insulin-Dosis anpassen muss.
- Wenn Sie mit Sexualhormonen, krampflösenden Arzneimitteln oder Cyclosporin behandelt werden, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn bei Ihnen während der NutropinAq-Behandlung eine Funktionsschwäche der Nebenniere festgestellt wird, benötigen Sie eine Steroid-Behandlung. Wenn Sie bereits aufgrund einer Funktionsschwäche der Nebenniere behandelt werden, kann eine Anpassung Ihrer Steroid-Dosis erforderlich sein.
- Informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen oder vor kurzem eingenommen haben. Ihr Arzt muss möglicherweise die Dosis von NutropinAq oder die der anderen Arzneimittel anpassen:
 - Östrogen zur oralen (durch den Mund) Einnahme oder andere Geschlechtshormone

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie sollten die NutropinAq-Behandlung abbrechen, wenn Sie schwanger sind.

Wenn während der Behandlung mit NutropinAq gestillt wird, ist Vorsicht geboten. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurde kein Einfluss von NutropinAq auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

NutropinAq is nahezu „natriumfrei“

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

3. Wie ist NutropinAq anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die NutropinAq-Therapie soll von Ärzten, die über Erfahrungen im Bereich „Wachstumshormonmangel“ verfügen, eingeleitet und regelmäßig überwacht werden. Ihr Arzt wird die zu injizierende NutropinAq-Dosis festlegen. Bitte ändern Sie diese Dosierung nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Die empfohlene Dosis beträgt:

Bei Kindern mit Wachstumshormonmangel:

0,025 - 0,035 mg/kg Körpergewicht, täglich unter die Haut injiziert (subkutane Injektion).

Bei Mädchen mit Turner-Syndrom:

Bis zu 0,05 mg/kg Körpergewicht, täglich unter die Haut injiziert (subkutane Injektion).

Bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz:

Bis zu 0,05 mg/kg Körpergewicht, täglich unter die Haut injiziert (subkutane Injektion).

Die NutropinAq-Therapie kann bis zum Erhalt einer Nierentransplantation fortgesetzt werden.

Bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel:

Niedrige Anfangsdosen von 0,15 - 0,3 mg, täglich unter die Haut injiziert (subkutane Injektion). Danach kann die Dosis, je nachdem wie Sie auf die Behandlung ansprechen, von Ihrem Arzt erhöht werden. Die endgültige Dosis liegt selten über 1,0 mg/Tag. Im Allgemeinen sollte Ihnen die niedrigste Dosis, die zu einem Ansprechen führt, verabreicht werden.

Die Behandlung mit NutropinAq ist eine Langzeittherapie. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wie NutropinAq zu injizieren ist

Ihr Arzt wird die zu injizierende NutropinAq-Dosis festlegen. Sie müssen NutropinAq jeden Tag unter die Haut injizieren (subkutane Injektion). Es ist wichtig, dass Sie dabei jedes Mal eine andere Stelle für die Injektion auswählen, um zu verhindern, dass Ihre Haut geschädigt wird. NutropinAq wird als Lösung zur Mehrfachanwendung geliefert. Wenn die Lösung nach der Entnahme aus dem Kühlschrank trüb ist, darf der Inhalt nicht injiziert werden. Die Lösung vorsichtig schwenken. Den Inhalt nicht stark schütteln; das Protein könnte dadurch denaturieren. Für die NutropinAq-Injektion sollten Sie den NutropinAq Pen verwenden. Für jede Injektion sollten Sie eine neue sterile Injektionsnadel benutzen. Lesen Sie alle Anwendungshinweise (siehe Rückseite) sorgfältig durch, bevor Sie den NutropinAq Pen erstmalig verwenden.

Am Anfang der Therapie wird empfohlen, dass ein Arzt oder eine Krankenschwester Ihnen die Injektion verabreicht und Sie anleitet, wie der NutropinAq Pen verwendet wird. Nach dieser Übung werden Sie in der Lage sein, sich selbst die Injektion zu verabreichen oder diese von einer Betreuungsperson verabreicht zu bekommen.

Wenn Sie eine größere Menge von NutropinAq angewendet haben, als Sie sollten

Falls Sie versehentlich mehr NutropinAq injiziert haben, als Sie sollten, fragen Sie Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie zu viel NutropinAq angewendet haben, kann Ihr Blutzucker zunächst sinken und zu niedrig werden und anschließend zu hoch ansteigen (Hyperglykämie).

Wenn Sie über eine längere Zeit (Jahre) zuviel NutropinAq anwenden, können einige Körperteile, wie Ohren, Nase, Lippen, Zunge und Wangenknochen übermäßig wachsen (Gigantismus und/oder Akromegalie).

Wenn Sie die Anwendung von NutropinAq vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung ausgelassen haben. Setzen Sie die Anwendung mit der üblichen Dosierung am nächsten Tag fort und informieren Sie Ihren Arzt bei Ihrem nächsten Arzttermin.

Wenn Sie die Anwendung von NutropinAq abbrechen

Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie die Behandlung mit NutropinAq abbrechen. Wenn Sie die NutropinAq-Behandlung zu früh beenden oder zu lange unterbrechen, werden die Ergebnisse nicht wie erwartet sein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn sich Muttermale und/oder Leberflecken (melanozytärer Naevus) verändern oder wachsen. Wenn Tumoren auftreten oder frühere Tumoren erneut wachsen (von Ihrem Arzt bestätigt), muss die Behandlung mit NutropinAq sofort abgebrochen werden. Diese Nebenwirkung kommt gelegentlich vor und kann bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Sehstörungen, starke oder häufige Kopfschmerzen, begleitet von Übelkeit oder Erbrechen, auftreten. Dies könnten Anzeichen einer vorübergehenden Erhöhung des Hirndrucks (intrakranieller Hochdruck) sein. Wenn Sie intrakraniellen Hochdruck haben, kann Ihr Arzt entscheiden, die NutropinAq-Therapie vorübergehend einzuschränken oder ganz einzustellen. Die Therapie kann wieder begonnen werden, wenn diese Episode vorbei ist. Diese Nebenwirkung ist selten und kann bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftreten.

Andere Nebenwirkungen umfassten:

Sehr häufig (wahrscheinliches Auftreten bei mehr als 1 von 10 Patienten)

Schwellungen an Händen und Füßen infolge von Flüssigkeitseinlagerungen (periphere Ödeme), die manchmal mit lokalen Muskelschmerzen (Myalgie) und Schmerzen im Gelenk (Arthralgie) assoziiert sind. Diese Nebenwirkungen treten im Allgemeinen bei Erwachsenen zu Beginn der Behandlung und nur kurz auf. Bei Kindern wurden Ödeme häufig berichtet.

Häufig (wahrscheinliches Auftreten bei bis zu 1 von 10 Patienten)

Schilddrüsenunterfunktion, die zu niedrigem Schilddrüsenhormon-Spiegel (Hypothyreose) führt. Wenn Ihre Hypothyreose nicht behandelt wird, kann die Wirkung von NutropinAq beeinträchtigt sein. Ihr Arzt sollte Ihre Schilddrüsenfunktion regelmäßig überprüfen und Ihnen bei Bedarf entsprechende Medikamente verschreiben.

Die verminderte Fähigkeit, Zucker (Glukose) aus dem Blut aufzunehmen, führt zu hohen Blutzuckerspiegeln (Hyperglykämie). Ihr Arzt sollte während der NutropinAq-Behandlung auf diesbezügliche Anzeichen achten. Wenn Sie mit Insulin behandelt werden, muss Ihr Arzt möglicherweise Ihre Insulin-Dosis anpassen.

Kraftlosigkeit (Asthenie) und erhöhte Muskelspannung (Hypertonie).

Schmerzen, Blutungen, Blutergüsse, Hautausschlag und Juckreiz an der Injektionsstelle. Diese Reaktionen können durch die richtige Injektionstechnik und Wechsel der Injektionsstellen vermieden werden.

Einige Patienten könnten Antikörper (eine Art Protein, das vom Körper gebildet wird) gegen Somatotropin entwickeln. Wenn Antikörper in Patienten gefunden wurden, hatte dies keine negativen Auswirkungen auf die Wachstumsrate.

Gelegentlich (wahrscheinliches Auftreten bei bis zu 1 von 100 Patienten)

Abnahme der Anzahl der roten Blutkörperchen im Blut (Anämie), Abnahme des Blutzuckerspiegels (Hypoglykämie) und Anstieg des Serum-Phosphatspiegels (Hyperphosphatämie).

Persönlichkeitsstörung oder abnormes Verhalten.

Anhaltendes Prickeln, Brennen, Schmerzen und/oder Taubheitsgefühl in der Handfläche durch einen eingeklemmten Nerv am Handgelenk (Karpaltunnelsyndrom).

Schnelle unwillkürliche Bewegungen der Augen (Nystagmus), Schwellung des Sehnervs (Papillenödem), Doppeltsehen (Diplopie), Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Schwindel.

Beschleunigter Herzschlag (Tachykardie) und Bluthochdruck (Hypertonie).

Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen (Flatulenz) und Krankheitsgefühl (Übelkeit).

Empfindliche und trockene Haut (Dermatitis exfoliativa), veränderte Hautdicke, übermäßiger Haarwuchs im Gesicht und am Körper (Hirsutismus), Nesselsucht (Urtikaria).

Wirbelsäulenkrümmung (Skoliose). Wenn Sie Skoliose haben, werden Sie häufig auf eine Zunahme der Krümmung überprüft werden müssen.

Knochenerkrankung, bei der sich der Oberschenkelkopf aus dem Hüftgelenk verschiebt (Epiphysenlösung). Dies geschieht in der Regel bei Patienten, die schnell wachsen. Patienten mit endokrinologischen Erkrankungen sind anfälliger, eine Epiphysenlösung zu entwickeln.

Muskelschwund (Muskelatrophie), Gelenkschmerzen (Arthralgie) und Knochenschmerzen.

Schwierigkeiten, den Harn zu halten (Harninkontinenz), häufiges Wasserlassen (Pollakisurie) und übermäßige Harnausscheidung (Polyurie).

Gebärmutterblutung, Ausfluss (Genitalfluor) und Vergrößerung der Brustdrüsen beim Mann (Gynäkomastie).

Lokal begrenzte Abnahme/Zunahme des Hautfettgewebes (Lipodystrophie, Atrophie/Hypertrophie an der Injektionsstelle).

Vergrößerte Polypen mit ähnlichen Beschwerden wie bei vergrößerten Mandeln (siehe seltene Nebenwirkungen).

Selten (wahrscheinliches Auftreten bei bis zu 1 von 1.000 Patienten)

Erhöhung der Blutzuckerwerte (Hyperglykämie, Diabetes mellitus). Diabetes mellitus kann zu verstärktem Harndrang, Durst und Hunger führen. Wenn bei Ihnen eines dieser Symptome auftritt, sollten Sie Ihren Arzt informieren.

Vergrößerte Mandeln führen zu Schnarchen, Atem- oder Schluckbeschwerden, kurzer Unterbrechung der Atmung während des Schlafes (Schlafapnoe) oder Flüssigkeit im Ohr, sowie Infektionen des Ohres. Wenn Sie dies als besonders störend empfinden, sollten Sie mit Ihrem Arzt sprechen.

Missempfindungen wie Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl (Parästhesien), abnorme Knochenentwicklung, Erkrankung, die den Verlauf des Knochenwachstums (Osteochondrosis) beeinflusst und Muskelschwäche.

Andere seltene Nebenwirkungen, die bei der NutropinAq-Behandlung beobachtet wurden, sind Juckreiz am ganzen Körper, Hautausschlag, Sehstörungen, Gewichtszunahme, Schwindel, Durchfall, Schwellung im Gesicht, Müdigkeit, Schmerzen, Fieber, Depression und Schlaflosigkeit (Insomnia).

Indikationsspezifische Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Bei Kindern mit Wachstumshormonmangel wurde häufig von Tumoren des Gehirns (Zentralnervensystem) berichtet. Von 236 Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, hatten 3 Patienten einen Tumor des Zentralnervensystems. Von 3 Patienten mit Tumoren des Zentralnervensystems trat bei 2 Patienten erneut ein Medulloblastom und bei 1 Patient ein Histiozytom auf. Siehe auch Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.

Bei Mädchen mit Turner-Syndrom wurde häufig von ungewöhnlich starken Menstruationsblutungen berichtet.

Bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz wurde häufig von Bauchfellentzündung (Peritonitis), Knochennekrose und einem erhöhten Kreatininspiegel berichtet. Bei diesen Kindern ist die Wahrscheinlichkeit höher, einen erhöhten Hirndruck (intrakranieller Hochdruck) zu entwickeln, mit dem höchsten Risiko zu Beginn der Behandlung, obgleich Kinder mit organisch bedingtem Wachstumshormonmangel und Turner-Syndrom auch ein erhöhtes Auftreten zeigten.

Bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel wurde häufig von Missempfindungen wie Kribbeln, Prickeln oder Taubheit (Parästhesien), abnorm hohem Blutzuckerspiegel, Anstieg des Serum-Lipid (Fett)-Spiegels, Schlaflosigkeit, Gelenkerkrankungen, Arthrose (degenerative Gelenkerkrankung), Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Brustschmerzen und Vergrößerung der Brust (Gynäkomastie) berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist NutropinAq aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Zylinderampulle und auf dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren.

Nach Anbruch kann das Arzneimittel 28 Tage bei 2 °C – 8 °C aufbewahrt werden. Die verwendete Zylinderampulle darf zwischen den Injektionen nicht aus dem NutropinAq Pen entfernt werden.

Sie dürfen NutropinAq nicht verwenden, wenn Sie feststellen, dass die Lösung trüb ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was NutropinAq enthält

- Der Wirkstoff von NutropinAq ist Somatotropin*.
*Somatotropin ist ein humanes Wachstumshormon, das aus *Escherichia coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie gewonnen wurde.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, verflüssigtes Phenol, Polysorbat 20, Natriumcitrat (Ph.Eur.), Wasserfreie Citronensäure, Wasser für Injektionszwecke.

Wie NutropinAq aussieht und Inhalt der Packung

NutropinAq ist eine Injektionslösung (in einer Zylinderampulle (10 mg/2 ml) - Packungsgrößen mit 1, 3 und 6 Zylinderampullen). Die Lösung zur Mehrfachanwendung ist durchsichtig und farblos.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Frankreich

Hersteller: IPSEN PHARMA BIOTECH S.A.S., Parc d'Activités du Plateau de Signes, CD no 402, 83870 Signes, Frankreich - -

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien,

Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV

Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

Latvija

Ipsen Pharma pārstāvniecība

Tel: +371 676 22233

България

Биофармас УАВ

Тел.: + 370 37 366307

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.

Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas

Tel. + 370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország

Ipsen Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36-1-555-5930

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH

Tel: + 49 89 2620 432 89

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V. Tel:

+ 31 (0) 23 55 41 600

Eesti

CentralPharma Communications OÜ

Tel: +372 601 5540

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

Portugal
Ipsen Portugal – Produtos Farmacêuticos, S.A.
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

España
Ipsen Pharma S.A.U.
Tel: + 34 - 936 - 858 100

România
Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 (021) 231 27 20

France
Ipsen Pharma
Tél : + 33 - 1 - 58 33 50 00

Slovenija
Biomapas UAB
Tel: + 370 37 366307

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)
Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Slovenská republika
Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

Hrvatska
Biomapas Zagreb d.o.o.
Tel: + 385 17 757 094

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur www.ema.europa.eu/ verfügbar.

NutropinAq Pen Gebrauchsanweisung für die Anwendung mit NutropinAq

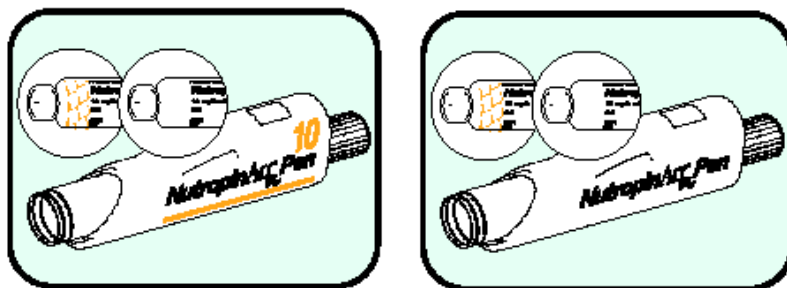
INJIZIEREN SIE DAS ARZNEIMITTEL ERST DANN SELBST, WENN IHR ARZT ODER IHRE KRANKENSCHWESTER SIE GRÜNDLICH IN DER RICHTIGEN TECHNIK UNTERWIESEN HAT.

Achtung:

Bitte lesen Sie diese Gebrauchsanweisung sorgfältig, bevor Sie den NutropinAq Pen anwenden. Wir empfehlen auch, den Arzt oder die Krankenschwester um eine Demonstration zu bitten.

Der NutropinAq Pen darf nur mit NutropinAq-Zylinderampullen (zur subkutanen Anwendung) verwendet werden.

Wie in der Abbildung unten dargestellt, sind der NutropinAq Pen und die Zylinderampullen in zwei Modellen (mit oder ohne zusätzliche gelbe Farbe) erhältlich. Die Funktionsweise des Pens und der Inhalt der Zylinderampullen beider Modelle sind dieselben. Beide NutropinAq-Zylinderampullenmodelle können mit beiden NutropinAq Pen-Modellen verwendet werden.



Bitte verwenden Sie nur die Pen-Injektionsnadeln, die Ihnen Ihr Arzt oder Ihre Krankenschwester empfohlen hat.

Die Dosisskala neben dem Fenster im Zylinderampullenhalter darf nicht zur Messung der Dosis verwendet werden. Sie dient nur zum Abschätzen der in der Zylinderampulle verbleibenden Restmenge. Bitte verlassen Sie sich beim Einstellen einer Injektionsdosis von NutropinAq stets auf die digitale Dosisanzeige und nicht auf das Klickgeräusch. Das Klickgeräusch ist nur die akustische Bestätigung, dass sich der schwarze Dosisknopf bewegt hat.

Pen und Zylinderampullen müssen stets an einem sauberen und sicheren Ort im Kühlschrank bei einer Temperatur von 2 °C - 8 °C und außerhalb der Reich- und Sichtweite von Kindern aufbewahrt werden. Das Arzneimittel muss vor intensivem Licht geschützt werden. Auf Reisen muss Ihr NutropinAq Pen in einer Kühltasche aufbewahrt werden. NutropinAq kann täglich für maximal eine Stunde außerhalb des Kühlschranks gelagert werden. Umgebungen mit extremen Temperaturen sind zu vermeiden. Vor der Anwendung muss das Verfallsdatum auf der Zylinderampulle überprüft werden.

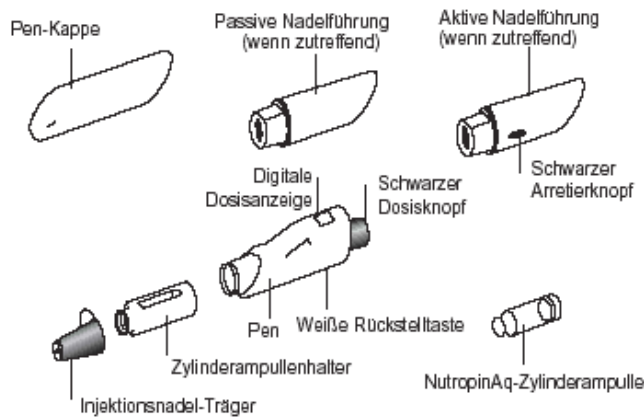
Bitte beachten Sie zum Schutz vor Ausbreitung von Infektionen folgende Sicherheitsmaßnahmen:

- Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife, bevor Sie Ihren Pen verwenden.
- Reinigen Sie das Septum der Zylinderampulle mit einem Alkoholtupfer oder einem alkoholgetränkten Wattebausch.
- Vermeiden Sie es, das Septum der Zylinderampulle zu berühren.
- Falls Sie versehentlich das Septum der Zylinderampulle berührt haben, reinigen Sie es mit einem Alkoholtupfer.
- Verwenden Sie die gleiche Pen-Injektionsnadel nicht für mehrere Personen.

- Verwenden Sie die Pen-Injektionsnadeln nur einmal.

Bestandteile des NutropinAq Pen:

Unten sehen Sie die Teile, die für die Verabreichung einer Injektion benötigt werden. Bitte legen Sie vor Gebrauch alle Bestandteile bereit.



Ihre NutropinAq-Zylinderampulle und Pen erhalten Sie separat.

Teil I: Vorbereitung und Injektion

Bitte befolgen Sie die Anweisungen in diesem Abschnitt, wenn Sie den Pen zum ersten Mal verwenden oder eine leere Zylinderampulle ersetzen wollen.

Überprüfen Sie vor Gebrauch alle neuen Zylinderampullen. Gelegentlich können nach der Lagerung im Kühlschrank kleine farblose Teilchen in der NutropinAq-Lösung sein. Dies ist für proteinhaltige Lösungen wie NutropinAq nicht ungewöhnlich und beeinflusst die Wirksamkeit des Produkts nicht. Warten Sie bis die Zylinderampulle Raumtemperatur angenommen hat und schwenken Sie sie vorsichtig. Nicht schütteln. Wenn die Lösung trüb oder milchig ist oder Feststoffe enthält, darf die Zylinderampulle nicht verwendet werden. Geben Sie die Zylinderampulle Ihrem Apotheker oder Arzt zurück.

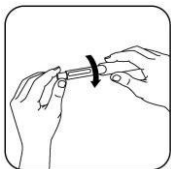


1. Entfernen Sie die grüne Pen-Kappe und schrauben Sie den Zylinderampullenhalter vom Pen ab. Wenn notwendig nehmen Sie die leere Zylinderampulle heraus und entsorgen sie ordnungsgemäß.

2. Drücken Sie auf die weiße Rückstellaste.

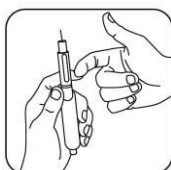


3. Drehen Sie den schwarzen Dosisknopf entgegen dem Uhrzeigersinn bis zum Anschlag in seine Ausgangsposition zurück (siehe Abbildung). Drehen Sie anschließend den Dosisknopf im Uhrzeigersinn, bis die erste Klick-Position erreicht ist (ungefähr ¼ Drehung). Dadurch wird sichergestellt, dass der Pumpkolben wieder in seine Ausgangsposition zurückgesetzt wird. Wenn dies vor dem erstmaligen Drücken des Dosisknopfes versäumt wird, wird NutropinAq aus der Injektionsnadel gepresst oder die Zylinderampulle kann brechen.



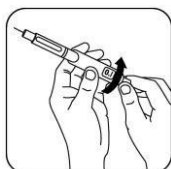
4. Legen Sie die Zylinderampulle in den Zylinderampullenhalter und schrauben Sie diesen wieder auf den Pen. (Achten Sie darauf, das Septum der Zylinderampulle nicht zu berühren.)

5. Entfernen Sie das Papiersiegel von einem neuen Injektionsnadel-Träger und schrauben Sie ihn auf den Zylinderampullenhalter.
6. Ziehen Sie vorsichtig beide Schutzkappen von der Injektionsnadel. Werfen Sie die größere Schutzkappe nicht weg, weil sie später für die ordnungsgemäße Entfernung und Entsorgung der Injektionsnadel benötigt wird.



7. Halten Sie den Pen so, dass die Injektionsnadel nach oben zeigt und klopfen Sie leicht auf den Zylinderampullenhalter, damit eventuell vorhandene Luftbläschen an die Oberfläche steigen. Halten Sie den Pen weiterhin aufrecht und drücken Sie den schwarzen Dosisknopf, bis er mit einem Klick einrastet. Ein Tropfen Lösung sollte zu sehen sein.

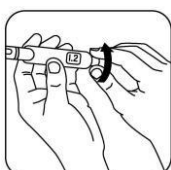
Haben Sie Geduld. Wenn das Arzneimittel nicht innerhalb von wenigen Sekunden erscheint, müssen Sie die weiße Rückstellaste eventuell noch einmal drücken.



8. Wenn kein Arzneimitteltropfen erscheint, drücken Sie erneut die weiße Rückstellaste. Drehen Sie anschließend den schwarzen Dosisknopf im Uhrzeigersinn (siehe Abbildung) um einen Klick (0,1 mg). Wenn Sie den Knopf versehentlich zu weit drehen, drehen Sie ihn wieder um einen Klick zurück (0,1 mg).

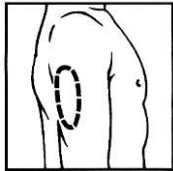
9. Halten Sie den Pen weiterhin aufrecht und drücken Sie erneut den schwarzen Dosisknopf. Beobachten Sie, ob an der Nadelspitze ein Tropfen des Arzneimittels erscheint. Wiederholen Sie Schritt 8 und 9 solange, bis ein Tropfen erscheint.

10. Drücken Sie die weiße Rückstellaste.

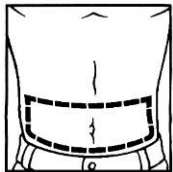


11. Stellen Sie die benötigte Dosis durch Drehen des schwarzen Dosisknopfes ein. Wenn Sie nicht die volle Dosis einstellen können, legen Sie entweder eine neue Zylinderampulle ein (wie zuvor beschrieben) oder injizieren Sie eine Teildosis. Setzen Sie anschließend eine neue Zylinderampulle ein, um die Restdosis zu verabreichen. Ihr Arzt oder Ihre Krankenschwester werden Ihnen erklären, wie die letzte Dosis in der Zylinderampulle verabreicht werden muss.

Bereiten Sie die Injektionsstelle durch Abwischen mit einem antiseptisch imprägnierten Tupfer vor. Mögliche Injektionsstellen sind die Oberarme, der Bauch und die Oberschenkel. Wechseln Sie die Injektionsstellen, um Beschwerden zu vermeiden. Sie sollten auch dann die Injektionsstellen wechseln, wenn Sie eine Vorliebe für eine bestimmte Stelle haben.



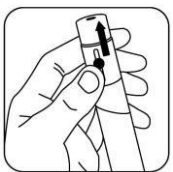
Oberarm



Bauch



Oberschenkel



12. Wenn Sie die passive Nadelführung (oder keine Nadelführung) verwenden, fahren Sie bitte mit Schritt 13 fort. Wenn Sie die aktive Nadelführung verwenden, schieben Sie sie auf den Pen und drücken Sie die 2 schwarzen Arretierknöpfe auf der Nadelführung bis zur Spitze.

- 13.** Setzen Sie die Spitze des Pen auf die vorbereitete Injektionsstelle und drücken Sie die Injektionsnadel in die Haut, indem Sie den Pen nach unten drücken, bis die Nadelführung vollständig nach unten gedrückt ist. Ihr Arzt oder Ihre Krankenschwester werden Ihnen zeigen, wie Sie dabei vorgehen müssen. Jetzt können Sie die Dosis verabreichen. Drücken Sie auf den schwarzen Dosisknopf. Halten Sie den Dosisknopf nach dem Ausstoßen der Dosis 5 Sekunden lang gedrückt und ziehen Sie den Pen dann aus der Haut. Dabei kann ein Tropfen Blut erscheinen. Wenn Sie möchten, können Sie ein Pflaster auf die Injektionsstelle kleben.
- 14.** Ziehen Sie die Nadelführung vom Pen ab (falls Sie sie verwendet haben) und legen Sie die größere Schutzkappe der Pen-Injektionsnadel auf eine flache Oberfläche. Schieben Sie die Injektionsnadel hinein und drücken Sie die Schutzkappe vollständig auf die Injektionsnadel. Drehen Sie die Injektionsnadel ab und werfen Sie sie in den speziell dafür vorgesehenen Abfallbehälter. Ihr Arzt oder Ihre Krankenschwester werden Ihnen erklären, wie die zur Injektion verwendeten Utensilien richtig entsorgt werden. Bewahren Sie Ihren Abfallbehälter stets für Kinder unzugänglich auf.
- 15.** Setzen Sie die Pen-Kappe auf den Pen und legen Sie den Pen mit eingedrücktem Dosisknopf wieder in sein Etui. Sie sollten den Pen stets im Kühlschrank aufbewahren. Die verwendete Zylinderampulle darf zwischen den Injektionen nicht aus dem Pen entfernt werden. **NICHT EINFRIEREN.**

Für die Folgeinjektionen mit dem NutropinAq Pen bringen Sie eine neue Injektionsnadel an, drücken die weiße Rückstelltaste und wählen Ihre Dosis.

Teil II: Aufbewahrung und Pflege

Bitte befolgen Sie die nachfolgenden Tipps, um die richtige Pflege Ihres NutropinAq Pen zu gewährleisten:

- Bewahren Sie Ihren NutropinAq Pen und die Zylinderampulle stets im Kühlschrank und vor Licht geschützt auf, wenn Sie sie nicht benutzen.
- Sie können Pen und Zylinderampulle bis zu 45 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank nehmen.
- Ihr NutropinAq Pen und/oder die Zylinderampulle dürfen nicht einfrieren. Setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Ihrer Krankenschwester in Verbindung, um Ersatz zu bekommen, wenn der Pen oder die Zylinderampulle nicht funktionieren.
- Vermeiden Sie extreme Temperaturen. Die Lösung in der Zylinderampulle ist nach Anbruch 28 Tage bei 2 °C – 8 °C stabil.
- Wenn Ihr Pen gereinigt werden muss, dürfen Sie ihn nicht in Wasser eintauchen. Wischen Sie Schmutz mit einem feuchten Tuch ab. Verwenden Sie keinen Alkohol.
- Beim Einlegen einer neuen Zylinderampulle müssen Sie Teil I, Schritt 8 und 9 unter Umständen bis zu insgesamt 6-mal wiederholen (0,6 mg), um Luftbläschen zu entfernen. Kleine Bläschen können bleiben, sie haben keinen Einfluss auf die Dosis.
- Die im Gebrauch befindliche Zylinderampulle verbleibt im Pen. Sie darf zwischen den Injektionen nicht aus dem Pen entfernt werden.
- Die NutropinAq-Zylinderampulle kann bis zu 28 Tage lang verwendet werden.
- Lagern Sie den NutropinAq Pen nicht mit aufgesetzter Injektionsnadel.
- Vermeiden Sie die Verwendung des Pens neben oder auf anderen Geräten, da dies zu erhöhten elektromagnetischen Emissionen oder verminderter elektromagnetischer Störfestigkeit führen kann und die Leistung des Pens beeinträchtigt.

Darüber hinaus sollten tragbare Hochfrequenz-Kommunikationsgeräte nicht näher als 30 cm (12 Zoll) an irgendeinem Teil des Pens verwendet werden. Andernfalls könnte dies zu einer Beeinträchtigung der Leistung des Pens führen.

Teil III: Injektionsnadeln für den NutropinAq Pen

Ihr Arzt oder Ihre Krankenschwester werden Ihnen die Injektionsnadel empfehlen, die für Sie die Richtige ist. Verwenden Sie nur die empfohlenen Injektionsnadeln.

Injektionsnadeln von anderen Ländern passen unter Umständen nicht auf Ihren NutropinAq Pen. Wenn Sie außerhalb europäischer Länder verreisen, müssen Sie sicherstellen, dass Sie genügend Injektionsnadeln für die Dauer Ihres Aufenthalts mitnehmen.

Teil IV: Häufige Fragen

F: Muss ich die Injektionsnadel jedes Mal, wenn ich meinen NutropinAq Pen benutze, auswechseln?

A: Ja. Für jede Injektion ist eine neue Injektionsnadel zu verwenden. Die Injektionsnadel ist nur beim ersten Gebrauch steril.

F: Wo sollte ich meinen NutropinAq Pen aufbewahren?

A: Ihr NutropinAq Pen sollte in seinem Etui im Kühlschrank aufbewahrt werden, wenn eine Zylinderampulle eingesetzt ist. Auf Reisen bewahren Sie Ihren Pen im Etui in einer Kühltasche auf. **NICHT EINFRIEREN.**

F: Warum muss ich mein Arzneimittel im Kühlschrank aufbewahren?

A: Um seine Wirksamkeit aufrechtzuerhalten.

F: Kann ich meinen NutropinAq Pen in den Gefrierschrank legen?

A: Nein. Bei Gefriertemperaturen werden Pen und Arzneimittel beschädigt.

F: Wie lange kann ich meinen NutropinAq Pen und die Zylinderampulle außerhalb des Kühlschranks lagern?

A: Wir empfehlen maximal eine Stunde. Ihr Arzt oder Ihre Krankenschwester werden Ihnen erläutern, wie der Pen aufbewahrt werden muss.

F: Was ist die Höchstdosis, die der NutropinAq Pen mit einer Injektion abgeben kann?

A: Mit dem NutropinAq Pen können Dosen im Bereich von einer Mindestdosis von 0,1 mg bis zu einer Höchstdosis von 4,0 mg (40 Klicks) verabreicht werden. Wenn Sie versuchen, mehr als 4 mg mit einer Injektion zu verabreichen, wird das Arzneimittel entweder aus der Injektionsnadel gepresst oder die Zylinderampulle wird extremem Druck ausgesetzt und kann brechen.

F: Ist es möglich, den schwarzen Dosisknopf zurückzudrehen, wenn ich ihn um zu viele Klicks gedreht habe?

A: Ja. Sie können den schwarzen Dosisknopf zurückdrehen, bis die richtige Dosis in der digitalen Dosisanzeige erscheint.

F: Was muss ich tun, wenn die Zylinderampulle nicht mehr genug Lösung für meine nächste Dosis enthält?

A: Ihr Arzt oder Ihre Krankenschwester werden Ihnen erläutern, wie Sie bei der Verabreichung der letzten Dosis in der Zylinderampulle vorgehen müssen.

F: Warum muss ich den schwarzen Dosisknopf auf meinem NutropinAq Pen jedes Mal zurückdrehen, wenn ich die Zylinderampulle austausche?

A: Dadurch wird sichergestellt, dass der Pumpkolben vollständig in seine Ausgangsposition zurückgeht. Wenn dies versäumt wird, tritt Flüssigkeit aus der Injektionsnadel aus, wenn eine neue Zylinderampulle in den Pen eingelegt wird.

F: Kann ich meinen NutropinAq Pen auch ohne Nadelführung benutzen?

A: Ja. Ihr NutropinAq Pen funktioniert auch ohne Nadelführung. Die Nadelführung ist nicht zwingend notwendig. Sie dient lediglich als Hilfe bei der Injektion.

F: Was sollte ich tun, wenn ich meinen NutropinAq Pen fallen gelassen habe?

A: Wenn Sie den NutropinAq Pen fallen gelassen haben, müssen Sie überprüfen, ob die Zylinderampulle beschädigt ist. Sie sollten auch den Pen überprüfen, um sicherzustellen, dass sich der schwarze Dosisknopf richtig nach oben und unten bewegt und dass die digitale Dosisanzeige funktioniert. Wenn Ihre Zylinderampulle oder Ihr Pen beschädigt sind, müssen Sie Ihren Arzt oder Ihre Krankenschwester informieren und um Ersatz bitten.

F: Wie lange kann ich meinen NutropinAq Pen benutzen?

A: Der NutropinAq Pen kann 24 Monate ab dem ersten Gebrauch verwendet werden.

F: Was bedeutet das blinkende ‚bt‘ in der digitalen Dosisanzeige?

A: Die Batterie in Ihrem NutropinAq Pen ist fast entladen. Bitte setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Ihrer Krankenschwester wegen eines Ersatz-Pen in Verbindung. Die Batterien haben in der Regel eine Lebensdauer von 24 Monaten. Wenn das ‚bt‘ zum ersten Mal aufblinkt, reicht die Restenergie in der Batterie noch für 4 Wochen.

F: Was bedeutet ein blinkendes "≡" auf der LCD-Anzeige?

A: Erste Warnung vor dem Ende der Lebensdauer: Bei der Inbetriebnahme zeigt das blinkende Warnsignal "Ende der Lebensdauer" das bevorstehende Ende der Lebensdauer des Pens an. Das "Ende der Lebensdauer"-Warnsignal wird anstelle der letzten Dosis angezeigt. Der Pen wird noch etwa einen Monat lang funktionieren, bevor die Anzeige dauerhaft abgeschaltet wird.

F: Wie erhalte ich Ersatz für meinen NutropinAq Pen?

A: Setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Ihrer Krankenschwester in Verbindung, wenn Sie ein Ersatzteil benötigen oder wenn Sie den gesamten Pen ersetzen müssen.

Falls weitere Informationen gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter in Verbindung. Der örtliche Vertreter und der Hersteller des NutropinAq Pen sind dieselben, die umseitig für das Arzneimittel genannt werden. Entnehmen Sie bitte umseitigem Abschnitt 6 die Kontaktadresse.

CE 0459

Hersteller: IPSEN PHARMA BIOTECH S.A.S., Parc d'Activités du Plateau de Signes, CD no 402, 83870 Signes, Frankreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

NutropinAq ist eine eingetragene Marke von Genentech, Inc.

