

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Somatropin Biopartners 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 2 mg Somatropin* (entsprechend 6 I.E.).

Nach der Rekonstitution enthalten 0,2 ml der Suspension 2 mg Somatropin (10 mg/ml).

*hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie durch *Saccharomyces cerevisiae*

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.

Weißes oder weißliches Pulver. Das Lösungsmittel ist eine klare, ölige Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Somatropin Biopartners ist angezeigt zur Substitutionstherapie endogener Wachstumshormone bei Erwachsenen, die bereits seit der Kindheit oder seit dem Erwachsenenalter an einem Wachstumshormonmangel (WH-Mangel) leiden.

Einsetzen im Erwachsenenalter: Patienten mit einem WH-Mangel im Erwachsenenalter sind definiert als Patienten mit bekannter Erkrankung des hypophysären/hypothalamischen Systems und bekanntem Mangel an mindestens einem weiteren Hypophysenhormon (außer Prolaktin). Diese Patienten sollten einem einmaligen dynamischen Test unterzogen werden, um einen WH-Mangel zu diagnostizieren oder auszuschließen.

Einsetzen im Kindesalter: Bei Patienten mit isoliertem WH-Mangel, der im Kindesalter aufgetreten ist (keine Anzeichen einer hypophysären/hypothalamischen Erkrankung, keine kraniale Bestrahlung), sollten nach Ende der Wachstumsphase zwei dynamische Tests durchgeführt werden. Hiervon ausgenommen sind Patienten mit niedrigen Insulin-like Growth factor I (IGF-I)-Konzentrationen (< -2 Standardabweichung [SDS, *standard deviation score*]), bei denen ein Test ausreicht. Für den dynamischen Test sollte ein strikter Grenzwert festgesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diagnose und Therapie mit diesem Arzneimittel sollten durch Ärzte eingeleitet und überwacht werden, die entsprechende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit WH-Mangel besitzen.

Dosierung

Somatropin Biopartners sollte in einer Konzentration von 10 mg/ml subkutan gegeben werden.

Anfangsdosis

Gewöhnlich 2 mg einmal wöchentlich bei allen Patienten, mit Ausnahme von weiblichen Patienten, die sich einer oralen Östrogentherapie unterziehen und 3 mg einmal wöchentlich erhalten sollten. Bei älteren oder übergewichtigen Patienten sind unter Umständen niedrigere Dosen erforderlich.

Geschlecht	Anfangsdosis
Männer	2 mg (6 I.E.)
Frauen, die kein Östrogen einnehmen	2 mg (6 I.E.)
Frauen, die Östrogen einnehmen	3 mg (9 I.E.)

Dosisanpassung

Zu Beginn sollten die IGF-I-Spiegel der Patienten in einem Abstand von 3 bis 4 Wochen beurteilt werden, bis der IGF-I SDS im Zielbereich von -0,5 bis +1,5 liegt. Proben sollten 4 Tage nach der letzten Dosis (Tag 4) genommen werden. Weitere Dosisanpassungen können, abhängig von den IGF-I-Werten des Patienten, erforderlich sein. Entsprechend der IGF-I-Spiegel sollte, wie unten aufgeführt, eine Anpassung erfolgen.

IGF-I SDS	Maßnahme im Vergleich zur vorherigen Dosis	Jeweilige Dosisänderung
IGF-I SDS geringer als -1	Erhöhung	+1,5 mg (Frauen, die Östrogen einnehmen) +1,0 mg (alle anderen Patienten)
IGF-I SDS im Bereich von -1 bis +1 und ein Anstieg des SDS von weniger als 1 im Vergleich zum Ausgangswert	Erhöhung	+1,5 mg (Frauen, die Östrogen einnehmen) +1,0 mg (alle anderen Patienten)
IGF-I SDS im Bereich von -1 bis +1 und ein Anstieg des SDS von mehr als 1 im Vergleich zum Ausgangswert	Keine Änderung	Keine
IGF-I SDS im Bereich von +1 bis +2	Keine Änderung oder Verringerung, abhängig vom klinischen Status	Keine oder -0,5 mg (alle Patienten)
IGF-I SDS größer als +2	Verringerung	-0,5 mg (alle Patienten)

IGF-I= Insulin-like Growth factor I, SDS = Standardabweichung.

Umrechnung der benötigten Dosis auf Injektionsvolumen und Konzentration der Durchstechflasche

Somatropin-Dosis (mg)	Durchstechflaschen und Lösungsmittel, die zur Herstellung einer Dosis* erforderlich sind	Injektionsvolumen (ml)
1	Eine 2-mg-Durchstechflasche, rekonstituiert mit 0,4 ml Lösungsmittel	0,1
1,5		0,15
2		0,2

* Jede Durchstechflasche enthält eine Überfüllung Somatropinpulver, um nach der Rekonstitution die jeweils benötigte Menge Somatropin entnehmen zu können (siehe Abschnitt 6.6).

Für andere Dosen sind Durchstechflaschen mit 4 oder 7 mg Somatropin verfügbar.

Es ist die geringste wirksame Dosis anzuwenden. Ziel der Behandlung sind Konzentrationen von IGF-I innerhalb des SDS von -0,5 und +1,5 des alterskorrigierten Mittelwerts.

Zum Erreichen des festgelegten Behandlungsziels benötigen Männer eventuell geringere Dosen des Wachstumshormons als Frauen. Frauen, die Östrogen einnehmen, benötigen höhere Dosen. Ein Anstieg der Empfindlichkeit gegenüber Wachstumshormon (ausgedrückt als Änderung der IGF-I-Konzentration pro Wachstumshormondosis) kann mit der Zeit insbesondere bei Männern beobachtet werden. Die Korrektheit der Wachstumshormondosis sollte daher alle 6 Monate überprüft werden.

Bei persistierendem Ödem oder schwerer Parästhesie ist die Dosierung von Somatropin zu verringern, um der Entwicklung eines Karpaltunnelsyndroms vorzubeugen.

Die Dosis kann in Schritten von jeweils 0,5 mg verringert werden. Wenn die Symptome, die eine Dosisverringerng erfordern, verschwinden, liegt es im Ermessen des Arztes, die geringere Dosisstärke beizubehalten oder entsprechend des oben aufgeführten Dosisschemas zu erhöhen. Treten nach Erhöhung der Dosis die Symptome erneut auf, sollte die Dosis auf die vorherige Stärke verringert werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Personen

Die Erfahrungen mit einer Somatropin-Behandlung bei Patienten über 60 Jahren sind beschränkt. Der Dosisbedarf kann mit zunehmendem Alter abnehmen.

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion vor, weshalb keine speziellen Dosisempfehlungen gegeben werden können.

Kinder und Jugendliche

Somatropin Biopartners 2 mg wird bei Kindern und Jugendlichen normalerweise nicht zur Langzeitbehandlung von Wachstumsstörungen infolge unzureichender Sekretion von normalem endogenem Wachstumshormon angewendet. Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren sollten die 10 mg- und 20 mg-Durchstechflaschen dieses Arzneimittels angewendet werden.

Art der Anwendung

Der Patient oder die ihn betreuende Person sollte in der richtigen Anwendungsmethodik unterwiesen werden, bevor er/sie die Injektion (selbst) durchführen darf.

Somatropin Biopartners wird einmal wöchentlich subkutan gegeben. Nach der Rekonstitution sollte diese sofort injiziert werden.

Die subkutane Injektion sollte immer zur gleichen Tageszeit gegeben werden, um die Compliance zu erhöhen und die Injektionsstelle muss gewechselt werden, um eine Lipoatrophie zu vermeiden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Somatropin darf nicht angewendet werden, wenn Anzeichen einer 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 (erneuten) Tumorwachstums vorliegen.
- Eine Behandlung mit Somatropin darf nicht bei Patienten begonnen werden, die an einer akuten schweren Erkrankung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen

oder im Abdominalbereich leiden, nach multiplem Unfalltrauma oder bei Patienten, die an akuter Ateminsuffizienz oder ähnlichen Erkrankungen leiden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Malignome

Patienten mit früheren Malignomen sollten regelmäßig untersucht werden, um eine Progression oder ein Wiederauftreten auszuschließen.

Benigne intrakranielle Hypertonie

Treten schwere oder rezidivierende Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen auf, wird eine funduskopische Untersuchung auf Papillenödeme empfohlen. Bei bestätigten Papillenödemem sollte eine Diagnose der benignen intrakraniellen Hypertonie in Erwägung gezogen und, falls zutreffend, die Behandlung mit Wachstumshormon abgebrochen werden. Zurzeit sind die vorliegenden Hinweise nicht ausreichend für eine klinische Entscheidungsfindung bei Patienten mit abgeklungener intrakranieller Hypertonie. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Wachstumshormon ist eine sorgfältige Überwachung auf Symptome einer intrakraniellen Hypertonie erforderlich.

Insulinsensitivität

Da menschliches Wachstumshormon (MWH) eine Insulinresistenz und eine Hyperglykämie auslösen kann, sind Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, auf Anzeichen einer Glukoseintoleranz zu überwachen. Bei Patienten mit Diabetes muss die Therapie mit Antidiabetika nach Einleitung einer Behandlung mit Somatropin möglicherweise angepasst werden. Patienten mit Diabetes, Glukoseintoleranz oder weiteren Risikofaktoren für Diabetes sollten im Verlauf der Therapie mit Somatropin engmaschig überwacht werden.

Schilddrüsenfunktion

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Konversion von T4 zu T3, was zu einer Verringerung der Konzentration von T4 und einem Anstieg der Konzentration von T3 im Serum führen kann. Bei Patienten mit zentraler subklinischer Hypothyreose kann es nach Beginn der Therapie mit Wachstumshormon zu einer Hypothyreose kommen. Eine unzureichende Behandlung einer Hypothyreose kann eine optimale Wirkung von Somatropin verhindern. Bei Patienten mit Hypophysenunterfunktion, die eine Thyroxin-Substitutionstherapie erhalten, kann es zu einer Hypophysenüberfunktion kommen. Die Schilddrüsenfunktion sollte daher bei allen Patienten engmaschig überwacht werden.

Nebennierenfunktion

Bei Patienten mit organisch bedingtem WH-Mangel oder idiopathischem Hypopituitarismus kann die Behandlung mit Wachstumshormon die Entstehung einer Nebenniereninsuffizienz und einer potenziell lebensbedrohlichen Nebennierenkrise begünstigen. Es ist daher sehr wichtig, die normale Dosis und die Stressdosis von Glukokortikoiden zu beurteilen, die bei Einleitung einer Therapie mit Wachstumshormon gegebenenfalls angepasst werden müssen.

Erwachsene mit WH-Mangel, der im Kindesalter aufgetreten ist

Junge erwachsene Patienten mit geschlossenen Epiphysen, die in ihrer Kindheit aufgrund eines WH-Mangels behandelt wurden, sollten entsprechend der Kriterien für erwachsene Patienten erneut auf einen WH-Mangel untersucht werden (siehe Abschnitt 4.1), bevor eine Substitutionstherapie mit den für Erwachsenen empfohlenen Dosen begonnen wird.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert für die Behandlung von Patienten mit Wachstumsstörungen aufgrund eines Prader-Willi-Syndroms, außer sie haben auch einen diagnostizierten WH-Mangel. Es gab Berichte über Schlafapnoe und plötzlichen Tod nach Einleitung der Therapie mit Wachstumshormon bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom, die einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren aufwiesen: schwere Adipositas, obstruktive Erkrankung der oberen Atemwege oder Schlafapnoe in der Anamnese sowie ungeklärter Atemwegsinfekt.

Nach versehentlicher intramuskulärer Injektion kann es zu einer Hypoglykämie kommen.

Antikörper

Bei manchen Patienten kann es zur Entwicklung von Antikörpern gegen dieses Arzneimittel kommen. Somatropin Biopartners löste bei etwa 4 % der erwachsenen Patienten eine Bildung von Antikörpern aus. Das Bindungsvermögen dieser Antikörper ist gering und es wurden keine klinischen Auswirkungen im Zusammenhang mit ihrer Bildung beobachtet.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine übermäßige Therapie mit Glukokortikoiden kann die Wirkungen von MWH hemmen. Die Dosis von Patienten, die sich gleichzeitig einer Therapie mit Glukokortikoiden unterziehen, sollte sorgfältig angepasst werden.

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Konversion von Thyroxin (T₄) zu Trijodthyronin (T₃) und kann eine zentrale Hypothyreose demaskieren. Daher sollte eine Thyroxin-Substitutionstherapie eingeleitet oder angepasst werden.

Wachstumshormon verringert die Konversion von Cortison zu Cortisol und kann einen bisher unentdeckten zentralen Hypoadrenalismus demaskieren oder niedrige Dosen einer Glukokortikoidsubstitution wirkungslos machen.

Bei Frauen, die Östrogen einnehmen, kann eine höhere Somatropindosis erforderlich sein, um das Behandlungsziel zu erreichen, siehe Abschnitt 4.2.

Diabetespatienten, die Insulin nehmen, sollten während der Behandlung mit Somatropin sorgfältig überwacht werden. Da MWH zu einer Insulinresistenz führen kann, ist möglicherweise eine Anpassung der Insulindosis erforderlich.

Die Anwendung von Somatropin kann die Clearance von Substanzen, die bekanntermaßen durch Cytochrom P450-Isoenzyme metabolisiert werden, erhöhen. Die Clearance von Substanzen, die durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden (z. B. Sexualsteroid, Kortikosteroide, Antikonvulsiva und Ciclosporin) kann erhöht sein, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln dieser Substanzen führen kann. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Somatropin Biopartners wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei Schwangeren vor. Sehr begrenzte Erfahrungen während der frühen Schwangerschaft hinsichtlich der Exposition mit anderen Produkten, die Somatropin enthalten, ergaben keine Hinweise auf schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Während einer normal verlaufenden Schwangerschaft fallen die Spiegel von Hypophysenwachstumshormon nach 20 Wochen Schwangerschaft merklich und werden nach 30 Wochen fast vollständig durch Wachstumshormon der Placenta ersetzt. Daher ist es unwahrscheinlich, dass eine fortgesetzte Substitutionstherapie mit Somatropin bei Frauen mit Wachstumshormonmangel im dritten Schwangerschaftstrimester erforderlich ist. Die Anwendung von Somatropin Biopartners während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es wurden keine klinischen Studien mit Somatropin Biopartners bei stillenden Frauen durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Somatropin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, auch wenn die Resorption intakter Proteine aus dem Gastrointestinaltrakt des Säuglings unwahrscheinlich ist. Bei der Anwendung dieses Arzneimittels an stillende Frauen ist Vorsicht geboten.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit anderen Formulierungen, die Somatropin enthalten, zeigten Nebenwirkungen, wobei die verfügbaren präklinischen Daten allerdings nicht ausreichen, eindeutige Schlussfolgerungen hinsichtlich der Anwendung beim Menschen zu ziehen (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurden etwa 530 Patienten mit Somatropin Biopartners behandelt. Im Falle von Nebenwirkungen waren diese im Allgemeinen vorübergehend und von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Das Sicherheitsprofil von Somatropin Biopartners stimmt im Allgemeinen mit dem bekannten Sicherheitsprofil täglich durchgeführter Wachstumshormonbehandlungen überein. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten berichtet wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle, periphere Ödeme, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Parästhesie, Hypothyreose und eine Verringerung von freiem Thyroxin.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit Somatropin Biopartners in einer 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit 151 erwachsenen Patienten, die bereits seit der Kindheit oder seit dem Erwachsenenalter an einem WH-Mangel leiden, und in einer 6-monatigen Erweiterungsstudie beobachtet. Zusätzliche Befunde, die auf veröffentlichten Informationen zu täglichen Behandlungen mit Wachstumshormon beruhen, sind jeweils mit einem Stern versehen. Die Häufigkeit der nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen ist entsprechend der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Herpes simplex

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Häufig: Progression von Neubildungen (1 Fall einer Progression einer Neubildung bei einem weiblichen Patienten mit Neurofibromatose und Strahlenbehandlung in der Anamnese), Akrochordon, Kraniopharyngeom

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Erniedrigtes oder erhöhtes weißes Blutbild, erhöhtes glykolisiertes Hämoglobin, erniedrigtes Hämoglobin

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Bildung von Antikörpern gegen Wachstumshormon

Endokrine Erkrankungen

Häufig: Nebenniereninsuffizienz, erniedrigtes freies Thyroxin, erniedrigtes freies Trijodthyronin, erhöhtes TSH im Blut, Hypothyreose*

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Leichte Hyperglykämie*

Häufig: Geringer Nüchternblutzucker, Hyperlipidämie, erhöhtes Insulin im Blut, erhöhtes Cholesterin im Blut, erniedrigtes Natrium im Blut, erhöhte Triglyceride im Blut, erhöhte Glucose im Blut, erhöhtes oder erniedrigtes HDL, erhöhtes LDL

Nicht bekannt: Insulinresistenz*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Parästhesie, Hypoästhesie, Karpaltunnelsyndrom, Schwindelgefühl, Somnolenz

Selten: Benigne intrakranielle Hypertonie*

Augenerkrankungen

Häufig: Konjunktivitis, verminderte Sehschärfe

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie, anomale/unregelmäßige Herzfrequenz

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypertonie, erhöhter Blutdruck

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Epistaxis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Hyperbilirubinämie, Cholezystitis, anomale Leberwerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwellendes Gesicht, Akne, allergische Dermatitis, Hyperhidrosis, Urtikaria, Ausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, Schulterschmerzen, muskuloskelettale Steifigkeit, Knochenschmerzen, Muskelschwäche, Gefühl der Schwere, Tendonitis, Gelenkschwellung, Arthritis, muskuloskelettale Schmerzen, Myalgie*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Hämaturie, erhöhte Harnsäure im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Brustwarzenschmerz

Gelegentlich: Gynäkomastie*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Ödem peripher, Ödem (lokal und generalisiert)*

Häufig: Ermüdung, Schmerzen, Asthenie, Gesichtsoedem, lokale Schwellung, Ödem, Durst, Unwohlsein, Brustkorbschmerz, erhöhtes Gewicht, Schmerzen an der Injektionsstelle

Untersuchungen

Häufig: Erhöhter Phosphor im Blut, erhöhter oder erniedrigter IGF

Beschreibung einiger ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Bei manchen Patienten kann es zur Entwicklung von Antikörpern gegen rekombinante menschliche Wachstumshormone kommen. Somatropin Biopartners löste bei etwa 4 % der erwachsenen Patienten eine Bildung von Antikörpern aus. Das Bindungsvermögen dieser Antikörper ist gering und es wurden keine klinischen Auswirkungen im Zusammenhang mit ihrer Bildung beobachtet.

Hinsichtlich Antikörpern gegen Wirtszell-Proteinen wurden bei einigen mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten niedrige, gegen *S. cerevisiae*-Proteine gerichtete, Antikörpertiter gefunden, deren Spiegel mit denen in der normalen, unbehandelten Bevölkerung vergleichbar waren. Die Bildung solcher Antikörper mit geringem Bindungsvermögen ist aller Wahrscheinlichkeit nach nicht klinisch relevant.

Malignome/Tumore

Fälle von rezidivierenden Malignomen und benignen Tumoren, de-novo und sekundären Tumoren wurden in zeitlichem Zusammenhang mit einer Somatropin-Therapie berichtet.

Kinder und Jugendliche

Mit Ausnahme von Reaktionen an der Injektionsstelle und der Bildung von Antikörpern, die gegen rekombinante menschliche Wachstumshormone gerichtet sind, und die bei Kindern häufiger berichtet wurden als bei Erwachsenen, ist das Sicherheitsprofil von Somatropin Biopartners bei Kindern vergleichbar mit dem bei Erwachsenen.

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

Eine akute Überdosierung könnte anfänglich zu einer Hypoglykämie und im weiteren Verlauf zu einer Hyperglykämie führen. Aufgrund der verlängerten Wirkstofffreisetzung dieses Arzneimittels sind

maximale Spiegel des Wachstumshormons etwa 15 Stunden nach der Injektion zu erwarten, siehe Abschnitt 5.2. Eine langfristige Überdosierung kann möglicherweise Anzeichen und Symptome eines Gigantismus und/oder einer Akromegalie nach sich ziehen, die den bekannten Wirkungen eines Überschusses an MWH entsprechen.

Die Behandlung muss symptomatisch und supportiv erfolgen. Für den Fall einer Somatropin-Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot. Eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion nach einer Überdosierung wird empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatropin und Somatropin-Agonisten, ATC-Code: H01AC01

Somatropin in diesem Arzneimittel ist ein Polypeptidhormon, das aus rekombinanter DNA hergestellt wird. Es besitzt 191 Aminosäurereste und ein Molekulargewicht von 22.125 Dalton. Die Aminosäuresequenz des Wirkstoffes ist identisch mit derjenigen vom MWH hypophysären Ursprungs. Das Somatropin dieses Arzneimittels wird in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) synthetisiert.

Wirkmechanismus

Die biologischen Wirkungen von Somatropin sind gleichzusetzen mit denjenigen von MWH hypophysären Ursprungs.

Somatropin fördert die zelluläre Proteinsynthese und die Stickstoffretention. Die Hauptwirkung von Somatropin bei Kindern besteht in der Stimulierung der Wachstumsplatten der langen Knochen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Somatropin stimuliert den Fettstoffwechsel. Es erhöht die Plasmaspiegel von Fettsäuren und HDL-Cholesterin (Lipoproteinen hoher Dichte) und senkt das Gesamtcholesterin im Plasma.

Die Somatropintherapie wirkt sich bei Patienten mit WH-Mangel insofern günstig auf die Körperzusammensetzung aus, als die Körperfettspeicher abgeschmolzen und der Anteil der fettfreien Körpermasse gesteigert wird. Eine Langzeittherapie bei Patienten mit Wachstumshormonmangel erhöht die Knochendichte.

Somatropin kann zu einer Insulinresistenz führen. Hohe Somatropin-Dosen können die Glucosetoleranz beeinträchtigen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Erwachsenen mit WH-Mangel wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Phase III-Studie mit Parallelgruppen beurteilt. An dieser wichtigen Phase III-Studie, die 6 Monate dauerte, nahmen 151 erwachsene Patienten teil, die bereits seit der Kindheit oder seit dem Erwachsenenalter an einem WH-Mangel leiden. Nach 6 Monaten, in denen wöchentlich Somatropin Biopartners gegeben wurde, kam es zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Fettanteils von 1,6 kg in der Somatropin Biopartners-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Eine vergleichbare Verbesserung wurde für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte beobachtet, welche als Anstieg der fettfreien Körpermasse, IGF-I im Serum und IGF-I SDS definiert waren. Die Wirkungen blieben während der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit bestehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach wiederholter wöchentlicher subkutaner Anwendung einer mittleren Dosis von 4,4 mg Somatropin mit langfristiger Wirkstofffreisetzung bei Erwachsenen mit WH-Mangel lagen $C_{\max}$ und $t_{\max}$ des MWH im Plasma bei etwa 4,5 ng/ml bzw. 15 Stunden. Die apparente terminale Halbwertszeit bei Erwachsenen lag bei etwa 16,8 Stunden und ist wahrscheinlich auf die langsame Resorption von der Injektionsstelle aus zurückzuführen.

Im Vergleich zu Produkten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, die zuvor einmal täglich bei denselben Probanden angewendet wurden, dauerte es nach der Anwendung von Somatropin Biopartners länger, bis $t_{\max}$ erreicht wurde, und auch die Halbwertszeit war länger, was auf die langsamere und langfristige Freisetzung des menschlichen WH an der Injektionsstelle von Somatropin Biopartners zurückzuführen ist.

Verteilung

Es wurde keine Akkumulation von menschlichem WH nach mehrfacher Dosierung dieses Arzneimittels beobachtet.

Biotransformation / Elimination

MWH wird durch den klassischen Proteinkatabolismus sowohl in der Leber als auch den Nieren metabolisiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien an Hunden und jugendlichen Affen zeigten, dass Somatropin Biopartners rekombinantes MWH langfristig freisetzt und den Serumspiegel von IGF-I für einen längeren Zeitraum von bis zu 5-6 Tagen erhöhte.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien mit diesem Arzneimittel vor, die eine genauere Aussage zur potenziellen Reproduktionstoxizität erlauben. Aus Studien zur Reproduktionstoxizität, die mit anderen Somatropin-Produkten durchgeführt wurden, liegen keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen für den Embryo oder Fötus vor. Dosen, die weit über den beim Menschen üblichen therapeutischen Dosen lagen, zeigten Nebenwirkungen hinsichtlich der Reproduktionsfähigkeit bei männlichen und weiblichen Ratten und männlichen Hunden, was möglicherweise auf eine Störung der hormonellen Regulierung zurückzuführen ist. Bei Kaninchen und Affen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Es wurden keine langfristigen Studien zum kanzerogenen Potenzial von Somatropin Biopartners durchgeführt. Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt, in denen die lokale Verträglichkeit bei Tieren nach einer subkutanen Injektion untersucht wurde; allerdings zeigen verfügbare Daten aus den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe Schwellungen und entzündliche Infiltrate an den Injektionsstellen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Natriumhyaluronat

Phospholipide (Ei)

Natriumdihydrogenphosphat
Dinatriumphosphat.

Lösungsmittel:
Mittelkettige Triglyceride.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Rekonstitution: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Durchstechflasche (Typ I-Glas), mit einem Gummistopfen (Butyl) und einem gelben Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium und Kunststoff) verschlossen.
Lösungsmittel: Durchstechflasche (Typ I-Glas), mit einem Gummistopfen (Butyl) und einem Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium und Kunststoff) verschlossen.

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 2 mg Somatropin; jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 1,5 ml Flüssigkeit.
Packungsgröße: 4 Durchstechflaschen mit Pulver und 4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution

Somatropin Biopartners 2 mg sollte mit 0,4 ml Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Die Suspension sollte homogen und weiß aussehen.

Die Durchstechflasche enthält eine Überfüllung Somatropinpulver, um nach der Rekonstitution bis zu 2 mg (0,2 ml Suspension) Somatropin entnehmen zu können.

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch.

Rekonstitution und Verdünnung sollten mittels aseptischer Methoden durchgeführt werden, um die Sterilität der hergestellten Suspension zu gewährleisten. Die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel sollte auf Raumtemperatur erwärmt und die Durchstechflasche mit dem Pulver geklopft und geschüttelt werden, um sicherzustellen, dass das Pulver frei beweglich ist. Nach Entfernen der Schutzkappen beider Durchstechflaschen sollten die Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer gesäubert werden. Zur Entnahme des Lösungsmittels aus der Durchstechflasche sollte eine graduierte 1 ml-Spritze und eine Nadel mit einem Durchmesser von mindestens 19G verwendet werden. Die Spritze sollte mit einem Luftvolumen gefüllt werden, das dem Volumen des benötigten Lösungsmittels zur Injektion entspricht, und die Luft in die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel injiziert werden, um die Entnahme des Lösungsmittels zu erleichtern. Mit der aufgesetzten Spritze sollte die

Durchstechflasche kopfüber gehalten werden und die Nadelspitze sollte in das Lösungsmittel eintauchen. Zum Entfernen von Bläschen sollte leicht gegen die Spritze geklopft werden. Der Kolben sollte vorsichtig hineingedrückt werden, bis sämtliche Bläschen aus der Spritze und der Nadel entfernt wurden. Die Spritze sollte mit dem oben angegebenen korrekten Lösungsmittelvolumen für die Injektion befüllt und die Spritzennadel anschließend aus der Durchstechflasche gezogen werden. Nicht verwendetes Lösungsmittel darf nicht für eine zweite Herstellung verwendet werden.

Den gesamten Spritzeninhalt in die Durchstechflasche mit dem Pulver injizieren, wobei die Nadel gegen die Innenseite der Durchstechflaschenwand zu richten ist. Die Durchstechflasche kräftig schwenken, ohne dabei den Gummistopfen oben zu berühren, bis der Inhalt vollständig gemischt ist. Dies dauert in der Regel ungefähr 60 Sekunden, kann aber auch bis zu 90 Sekunden dauern. Das Schwenken sollte erst dann beendet werden, wenn die Suspension homogen und weiß ist und sich alles auf dem Boden befindliche Pulver aufgelöst hat. Nach der Rekonstitution des Arzneimittels sollte dieses umgehend angewendet werden, bevor es zu einem Ausfällen innerhalb der Suspension kommt. Wird die Suspension nicht sofort angewendet, muss sie unmittelbar vor der Injektion durch Schwenken wieder rekonstituiert werden. Das benötigte Volumen sollte mit einer sterilen Spritze mit einer sterilen 26G-Nadel entnommen werden: Mit der aufgesetzten Spritze sollte die Durchstechflasche kopfüber gehalten werden und die Nadelspitze sollte in die Suspension eintauchen, welche dann langsam entnommen wird. Zum Entfernen von kleinen Luftbläschen sollte leicht gegen die Spritze geklopft werden. Das Pulver sollte vor der Anwendung in der Injektionsspritze homogen verteilt sein. Die Spritze sollte aufrecht gehalten und der Kolben mit leichtem Druck hineingedrückt werden, bis ein kleiner Suspensionstropfen an der Nadelspitze erscheint. Die Injektionsstelle sollte mit einem Alkoholtupfer gesäubert und die Suspension über einen Zeitraum von 5 Sekunden injiziert werden.

Ausführliche Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels befinden sich in Abschnitt 3 der Packungsbeilage.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Deutschland
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Fax: +49 (0) 7121 346 255
E-Mail: info@biopartners.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/849/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Somatropin Biopartners 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Somatropin* (entsprechend 12 I.E.)

Nach der Rekonstitution enthalten 0,4 ml der Suspension 4 mg Somatropin (10 mg/ml).

*hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie durch *Saccharomyces cerevisiae*

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.

Weißes oder weißliches Pulver. Das Lösungsmittel ist eine klare, ölige Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Somatropin Biopartners ist angezeigt zur Substitutionstherapie endogener Wachstumshormone bei Erwachsenen, die bereits seit der Kindheit oder seit dem Erwachsenenalter an einem Wachstumshormonmangel (WH-Mangel) leiden.

Einsetzen im Erwachsenenalter: Patienten mit einem WH-Mangel im Erwachsenenalter sind definiert als Patienten mit bekannter Erkrankung des hypophysären/hypothalamischen Systems und bekanntem Mangel an mindestens einem weiteren Hypophysenhormon (außer Prolaktin). Diese Patienten sollten einem einmaligen dynamischen Test unterzogen werden, um einen WH-Mangel zu diagnostizieren oder auszuschließen.

Einsetzen im Kindesalter: Bei Patienten mit isoliertem WH-Mangel, der im Kindesalter aufgetreten ist (keine Anzeichen einer hypophysären/hypothalamischen Erkrankung, keine kraniale Bestrahlung), sollten nach Ende der Wachstumsphase zwei dynamische Tests durchgeführt werden. Hiervon ausgenommen sind Patienten mit niedrigen Insulin-like Growth factor I (IGF-I)-Konzentrationen (< -2 Standardabweichung [SDS, *standard deviation score*]), bei denen ein Test ausreicht. Für den dynamischen Test sollte ein strikter Grenzwert festgesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diagnose und Therapie mit diesem Arzneimittel sollten durch Ärzte eingeleitet und überwacht werden, die entsprechende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit WH-Mangel besitzen.

Dosierung

Somatropin Biopartners sollte in einer Konzentration von 10 mg/ml subkutan gegeben werden.

Anfangsdosis

Gewöhnlich 2 mg einmal wöchentlich bei allen Patienten, mit Ausnahme von weiblichen Patienten, die sich einer oralen Östrogentherapie unterziehen und 3 mg einmal wöchentlich erhalten sollten. Bei älteren oder übergewichtigen Patienten sind unter Umständen niedrigere Dosen erforderlich.

Geschlecht	Anfangsdosis
Männer	2 mg (6 I.E.)
Frauen, die kein Östrogen einnehmen	2 mg (6 I.E.)
Frauen, die Östrogen einnehmen	3 mg (9 I.E.)

Dosisanpassung

Zu Beginn sollten die IGF-I-Spiegel der Patienten in einem Abstand von 3 bis 4 Wochen beurteilt werden, bis der IGF-I SDS im Zielbereich von -0,5 bis +1,5 liegt. Proben sollten 4 Tage nach der letzten Dosis (Tag 4) genommen werden. Weitere Dosisanpassungen können, abhängig von den IGF-I-Werten des Patienten, erforderlich sein. Entsprechend der IGF-I-Spiegel sollte, wie unten aufgeführt, eine Anpassung erfolgen.

IGF-I SDS	Maßnahme im Vergleich zur vorherigen Dosis	Jeweilige Dosisänderung
IGF-I SDS geringer als -1	Erhöhung	+1,5 mg (Frauen, die Östrogen einnehmen) +1,0 mg (alle anderen Patienten)
IGF-I SDS im Bereich von -1 bis +1 und ein Anstieg des SDS von weniger als 1 im Vergleich zum Ausgangswert	Erhöhung	+1,5 mg (Frauen, die Östrogen einnehmen) +1,0 mg (alle anderen Patienten)
IGF-I SDS im Bereich von -1 bis +1 und ein Anstieg des SDS von mehr als 1 im Vergleich zum Ausgangswert	Keine Änderung	Keine
IGF-I SDS im Bereich von +1 bis +2	Keine Änderung oder Verringerung, abhängig vom klinischen Status	Keine oder -0,5 mg (alle Patienten)
IGF-I SDS größer als +2	Verringerung	-0,5 mg (alle Patienten)

IGF-I= Insulin-like Growth factor I, SDS = Standardabweichung.

Umrechnung der benötigten Dosis auf Injektionsvolumen und Konzentration der Durchstechflasche

Somatropin-Dosis (mg)	Durchstechflaschen und Lösungsmittel, die zur Herstellung einer Dosis* erforderlich sind	Injektionsvolumen (ml)
2,5	Eine 4-mg-Durchstechflasche, rekonstituiert mit 0,6 ml Lösungsmittel	0,25
3		0,3
3,5		0,35
4		0,4

* Jede Durchstechflasche enthält eine Überfüllung Somatropinpulver, um nach der Rekonstitution die jeweils benötigte Menge Somatropin entnehmen zu können (siehe Abschnitt 6.6).

Für andere Dosen sind Durchstechflaschen mit 2 oder 7 mg Somatropin verfügbar.

Es ist die geringste wirksame Dosis anzuwenden. Ziel der Behandlung sind Konzentrationen von IGF-I innerhalb des SDS von -0,5 und +1,5 des alterskorrigierten Mittelwerts.

Zum Erreichen des festgelegten Behandlungsziels benötigen Männer eventuell geringere Dosen des Wachstumshormons als Frauen. Frauen, die Östrogen einnehmen, benötigen höhere Dosen. Ein Anstieg der Empfindlichkeit gegenüber Wachstumshormon (ausgedrückt als Änderung der IGF-I-Konzentration pro Wachstumshormondosis) kann mit der Zeit insbesondere bei Männern beobachtet werden. Die Korrektheit der Wachstumshormondosis sollte daher alle 6 Monate überprüft werden.

Bei persistierendem Ödem oder schwerer Parästhesie ist die Dosierung von Somatropin zu verringern, um der Entwicklung eines Karpaltunnelsyndroms vorzubeugen.

Die Dosis kann in Schritten von jeweils 0,5 mg verringert werden. Wenn die Symptome, die eine Dosisverringerng erfordern, verschwinden, liegt es im Ermessen des Arztes, die geringere Dosisstärke beizubehalten oder entsprechend des oben aufgeführten Dosisschemas zu erhöhen. Treten nach Erhöhung der Dosis die Symptome erneut auf, sollte die Dosis auf die vorherige Stärke verringert werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Personen

Die Erfahrungen mit einer Somatropin-Behandlung bei Patienten über 60 Jahren sind beschränkt. Der Dosisbedarf kann mit zunehmendem Alter abnehmen.

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion vor, weshalb keine speziellen Dosisempfehlungen gegeben werden können.

Kinder und Jugendliche

Somatropin Biopartners 4 mg wird bei Kindern und Jugendlichen normalerweise nicht zur Langzeitbehandlung von Wachstumsstörungen infolge unzureichender Sekretion von normalem endogenem Wachstumshormon angewendet. Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren sollten die 10 mg- und 20 mg-Durchstechflaschen dieses Arzneimittels angewendet werden.

Art der Anwendung

Der Patient oder die ihn betreuende Person sollte in der richtigen Anwendungsmethodik unterwiesen werden, bevor er/sie die Injektion (selbst) durchführen darf.

Somatropin Biopartners wird einmal wöchentlich subkutan gegeben. Nach der Rekonstitution sollte diese sofort injiziert werden.

Die subkutane Injektion sollte immer zur gleichen Tageszeit gegeben werden, um die Compliance zu erhöhen und die Injektionsstelle muss gewechselt werden, um eine Lipoatrophie zu vermeiden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Somatropin darf nicht angewendet werden, wenn Anzeichen einer 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 (erneuten) Tumorwachstums vorliegen.

- Eine Behandlung mit Somatropin darf nicht bei Patienten begonnen werden, die an einer akuten schweren Erkrankung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen oder im Abdominalbereich leiden, nach multiplem Unfalltrauma oder bei Patienten, die an akuter Ateminsuffizienz oder ähnlichen Erkrankungen leiden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Malignome

Patienten mit früheren Malignomen sollten regelmäßig untersucht werden, um eine Progression oder ein Wiederauftreten auszuschließen.

Benigne intrakranielle Hypertonie

Treten schwere oder rezidivierende Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen auf, wird eine funduskopische Untersuchung auf Papillenödeme empfohlen. Bei bestätigten Papillenödemem sollte eine Diagnose der benignen intrakraniellen Hypertonie in Erwägung gezogen und, falls zutreffend, die Behandlung mit Wachstumshormon abgebrochen werden. Zurzeit sind die vorliegenden Hinweise nicht ausreichend für eine klinische Entscheidungsfindung bei Patienten mit abgeklungener intrakranieller Hypertonie. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Wachstumshormon ist eine sorgfältige Überwachung auf Symptome einer intrakraniellen Hypertonie erforderlich.

Insulinsensitivität

Da menschliches Wachstumshormon (MWH) eine Insulinresistenz und eine Hyperglykämie auslösen kann, sind Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, auf Anzeichen einer Glukoseintoleranz zu überwachen. Bei Patienten mit Diabetes muss die Therapie mit Antidiabetika nach Einleitung einer Behandlung mit Somatropin möglicherweise angepasst werden. Patienten mit Diabetes, Glukoseintoleranz oder weiteren Risikofaktoren für Diabetes sollten im Verlauf der Therapie mit Somatropin engmaschig überwacht werden.

Schilddrüsenfunktion

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Konversion von T4 zu T3, was zu einer Verringerung der Konzentration von T4 und einem Anstieg der Konzentration von T3 im Serum führen kann. Bei Patienten mit zentraler subklinischer Hypothyreose kann es nach Beginn der Therapie mit Wachstumshormon zu einer Hypothyreose kommen. Eine unzureichende Behandlung einer Hypothyreose kann eine optimale Wirkung von Somatropin verhindern.

Bei Patienten mit Hypophysenunterfunktion, die eine Thyroxin-Substitutionstherapie erhalten, kann es zu einer Hypophysenüberfunktion kommen. Die Schilddrüsenfunktion sollte daher bei allen Patienten engmaschig überwacht werden.

Nebennierenfunktion

Bei Patienten mit organisch bedingtem WH-Mangel oder idiopathischem Hypopituitarismus kann die Behandlung mit Wachstumshormon die Entstehung einer Nebenniereninsuffizienz und einer potenziell lebensbedrohlichen Nebennierenkrise begünstigen. Es ist daher sehr wichtig, die normale Dosis und die Stressdosis von Glukokortikoiden zu beurteilen, die bei Einleitung einer Therapie mit Wachstumshormon gegebenenfalls angepasst werden müssen.

Erwachsene mit WH-Mangel, der im Kindesalter aufgetreten ist

Junge erwachsene Patienten mit geschlossenen Epiphysen, die in ihrer Kindheit aufgrund eines WH-Mangels behandelt wurden, sollten entsprechend der Kriterien für erwachsene Patienten erneut auf einen WH-Mangel untersucht werden (siehe Abschnitt 4.1), bevor eine Substitutionstherapie mit den für Erwachsenen empfohlenen Dosen begonnen wird.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert für die Behandlung von Patienten mit Wachstumsstörungen aufgrund eines Prader-Willi-Syndroms, außer sie haben auch einen diagnostizierten WH-Mangel. Es gab Berichte über Schlafapnoe und plötzlichen Tod nach Einleitung der Therapie mit Wachstumshormon bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom, die einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren aufwiesen: schwere Adipositas, obstruktive Erkrankung der oberen Atemwege oder Schlafapnoe in der Anamnese sowie ungeklärter Atemwegsinfekt.

Nach versehentlicher intramuskulärer Injektion kann es zu einer Hypoglykämie kommen.

Antikörper

Bei manchen Patienten kann es zur Entwicklung von Antikörpern gegen dieses Arzneimittel kommen. Somatropin Biopartners löste bei etwa 4 % der erwachsenen Patienten eine Bildung von Antikörpern aus. Das Bindungsvermögen dieser Antikörper ist gering und es wurden keine klinischen Auswirkungen im Zusammenhang mit ihrer Bildung beobachtet.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine übermäßige Therapie mit Glukokortikoiden kann die Wirkungen von MWH hemmen. Die Dosis von Patienten, die sich gleichzeitig einer Therapie mit Glukokortikoiden unterziehen, sollte sorgfältig angepasst werden.

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Konversion von Thyroxin (T4) zu Trijodthyronin (T3) und kann eine zentrale Hypothyreose demaskieren. Daher sollte eine Thyroxin-Substitutionstherapie eingeleitet oder angepasst werden.

Wachstumshormon verringert die Konversion von Cortison zu Cortisol und kann einen bisher unentdeckten zentralen Hypoadrenalismus demaskieren oder niedrige Dosen einer Glukokortikoidsubstitution wirkungslos machen.

Bei Frauen, die Östrogen einnehmen, kann eine höhere Somatropindosis erforderlich sein, um das Behandlungsziel zu erreichen, siehe Abschnitt 4.2.

Diabetespatienten, die Insulin nehmen, sollten während der Behandlung mit Somatropin sorgfältig überwacht werden. Da MWH zu einer Insulinresistenz führen kann, ist möglicherweise eine Anpassung der Insulindosis erforderlich.

Die Anwendung von Somatropin kann die Clearance von Substanzen, die bekanntermaßen durch Cytochrom P450-Isoenzyme metabolisiert werden, erhöhen. Die Clearance von Substanzen, die durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden (z. B. Sexualsteroid, Kortikosteroid, Antikonvulsiva und Ciclosporin) kann erhöht sein, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln dieser Substanzen führen kann. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Somatropin Biopartners wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei Schwangeren vor. Sehr begrenzte Erfahrungen während der frühen Schwangerschaft hinsichtlich der Exposition mit anderen Produkten, die Somatropin enthalten, ergaben keine Hinweise auf schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Während einer normal verlaufenden Schwangerschaft fallen die Spiegel von Hypophysenwachstumshormon nach 20 Wochen Schwangerschaft merklich und werden nach 30 Wochen fast vollständig durch Wachstumshormon der Placenta ersetzt. Daher ist es unwahrscheinlich, dass eine fortgesetzte Substitutionstherapie mit Somatropin bei Frauen mit Wachstumshormonmangel im dritten Schwangerschaftstrimester erforderlich ist. Die Anwendung von Somatropin Biopartners während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es wurden keine klinischen Studien mit Somatropin Biopartners bei stillenden Frauen durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Somatropin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, auch wenn die Resorption intakter Proteine aus dem Gastrointestinaltrakt des Säuglings unwahrscheinlich ist. Bei der Anwendung dieses Arzneimittels an stillende Frauen ist Vorsicht geboten.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit anderen Formulierungen, die Somatropin enthalten, zeigten Nebenwirkungen, wobei die verfügbaren präklinischen Daten allerdings nicht ausreichen, eindeutige Schlussfolgerungen hinsichtlich der Anwendung beim Menschen zu ziehen (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurden etwa 530 Patienten mit Somatropin Biopartners behandelt. Im Falle von Nebenwirkungen waren diese im Allgemeinen vorübergehend und von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Das Sicherheitsprofil von Somatropin Biopartners stimmt im Allgemeinen mit dem bekannten Sicherheitsprofil täglich durchgeführter Wachstumshormonbehandlungen überein. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten berichtet wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle, periphere Ödeme, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Parästhesie, Hypothyreose und eine Verringerung von freiem Thyroxin.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit Somatropin Biopartners in einer 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit 151 erwachsenen Patienten, die bereits seit der Kindheit oder seit dem Erwachsenenalter an einem WH-Mangel leiden, und in einer 6-monatigen

Erweiterungsstudie beobachtet. Zusätzliche Befunde, die auf veröffentlichten Informationen zu täglichen Behandlungen mit Wachstumshormon beruhen, sind jeweils mit einem Stern versehen. Die Häufigkeit der nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen ist entsprechend der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Herpes simplex

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Häufig: Progression von Neubildungen (1 Fall einer Progression einer Neubildung bei einem weiblichen Patienten mit Neurofibromatose und Strahlenbehandlung in der Anamnese), Akrochordon, Kraniopharyngeom

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Erniedrigtes oder erhöhtes weißes Blutbild, erhöhtes glykolisiertes Hämoglobin, erniedrigtes Hämoglobin

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Bildung von Antikörpern gegen Wachstumshormon

Endokrine Erkrankungen

Häufig: Nebenniereninsuffizienz, erniedrigtes freies Thyroxin, erniedrigtes freies Trijodthyronin, erhöhtes TSH im Blut, Hypothyreose*

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Leichte Hyperglykämie*

Häufig: Geringer Nüchternblutzucker, Hyperlipidämie, erhöhtes Insulin im Blut, erhöhtes Cholesterin im Blut, erniedrigtes Natrium im Blut, erhöhte Triglyceride im Blut, erhöhte Glucose im Blut, erhöhtes oder erniedrigtes HDL, erhöhtes LDL

Nicht bekannt: Insulinresistenz*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Parästhesie, Hypoästhesie, Karpaltunnelsyndrom, Schwindelgefühl, Somnolenz

Selten: Benigne intrakranielle Hypertonie*

Augenerkrankungen

Häufig: Konjunktivitis, verminderte Sehschärfe

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie, anomale/unregelmäßige Herzfrequenz

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypertonie, erhöhter Blutdruck

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Epistaxis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Hyperbilirubinämie, Cholezystitis, anomale Leberwerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwellendes Gesicht, Akne, allergische Dermatitis, Hyperhidrosis, Urtikaria, Ausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, Schulterschmerzen, muskuloskelettale Steifigkeit, Knochenschmerzen, Muskelschwäche, Gefühl der Schwere, Tendonitis, Gelenkschwellung, Arthritis, muskuloskelettale Schmerzen, Myalgie*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Hämaturie, erhöhte Harnsäure im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Brustwarzenschmerz

Gelegentlich: Gynäkomastie*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Ödem peripher, Ödem (lokal und generalisiert)*

Häufig: Ermüdung, Schmerzen, Asthenie, Gesichtsoedem, lokale Schwellung, Ödem, Durst, Unwohlsein, Brustkorbschmerz, erhöhtes Gewicht, Schmerzen an der Injektionsstelle

Untersuchungen

Häufig: Erhöhter Phosphor im Blut, erhöhter oder erniedrigter IGF

Beschreibung einiger ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Bei manchen Patienten kann es zur Entwicklung von Antikörpern gegen rekombinante menschliche Wachstumshormone kommen. Somatropin Biopartners löste bei etwa 4 % der erwachsenen Patienten eine Bildung von Antikörpern aus. Das Bindungsvermögen dieser Antikörper ist gering und es wurden keine klinischen Auswirkungen im Zusammenhang mit ihrer Bildung beobachtet.

Hinsichtlich Antikörpern gegen Wirtszell-Proteinen wurden bei einigen mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten niedrige, gegen *S. cerevisiae*-Proteine gerichtete, Antikörpertiter gefunden, deren Spiegel mit denen in der normalen, unbehandelten Bevölkerung vergleichbar waren. Die Bildung solcher Antikörper mit geringem Bindungsvermögen ist aller Wahrscheinlichkeit nach nicht klinisch relevant.

Malignome/Tumore

Fälle von rezidivierenden Malignomen und benignen Tumoren, de-novo und sekundären Tumoren wurden in zeitlichem Zusammenhang mit einer Somatropin-Therapie berichtet.

Kinder und Jugendliche

Mit Ausnahme von Reaktionen an der Injektionsstelle und der Bildung von Antikörpern, die gegen rekombinante menschliche Wachstumshormone gerichtet sind, und die bei Kindern häufiger berichtet wurden als bei Erwachsenen, ist das Sicherheitsprofil von Somatropin Biopartners bei Kindern vergleichbar mit dem bei Erwachsenen.

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

Eine akute Überdosierung könnte anfänglich zu einer Hypoglykämie und im weiteren Verlauf zu einer Hyperglykämie führen. Aufgrund der verlängerten Wirkstofffreisetzung dieses Arzneimittels sind maximale Spiegel des Wachstumshormons etwa 15 Stunden nach der Injektion zu erwarten, siehe Abschnitt 5.2. Eine langfristige Überdosierung kann möglicherweise Anzeichen und Symptome eines Gigantismus und/oder einer Akromegalie nach sich ziehen, die den bekannten Wirkungen eines Überschusses an MWH entsprechen.

Die Behandlung muss symptomatisch und supportiv erfolgen. Für den Fall einer Somatropin-Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot. Eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion nach einer Überdosierung wird empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatropin und Somatropin-Agonisten, ATC-Code: H01AC01

Somatropin in diesem Arzneimittel ist ein Polypeptidhormon, das aus rekombinanter DNA hergestellt wird. Es besitzt 191 Aminosäurereste und ein Molekulargewicht von 22.125 Dalton. Die Aminosäuresequenz des Wirkstoffes ist identisch mit derjenigen vom MWH hypophysären Ursprungs. Das Somatropin dieses Arzneimittels wird in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) synthetisiert.

Wirkmechanismus

Die biologischen Wirkungen von Somatropin sind gleichzusetzen mit denjenigen von MWH hypophysären Ursprungs.

Somatropin fördert die zelluläre Proteinsynthese und die Stickstoffretention. Die Hauptwirkung von Somatropin bei Kindern besteht in der Stimulierung der Wachstumsplatten der langen Knochen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Somatropin stimuliert den Fettstoffwechsel. Es erhöht die Plasmaspiegel von Fettsäuren und HDL-Cholesterin (Lipoproteinen hoher Dichte) und senkt das Gesamtcholesterin im Plasma.

Die Somatropintherapie wirkt sich bei Patienten mit WH-Mangel insofern günstig auf die Körperzusammensetzung aus, als die Körperfettspeicher abgeschmolzen und der Anteil der fettfreien Körpermasse gesteigert wird. Eine Langzeittherapie bei Patienten mit Wachstumshormonmangel erhöht die Knochendichte.

Somatropin kann zu einer Insulinresistenz führen. Hohe Somatropin-Dosen können die Glucosetoleranz beeinträchtigen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Erwachsenen mit WH-Mangel wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Phase III-Studie mit Parallelgruppen beurteilt. An dieser wichtigen Phase III-Studie, die 6 Monate dauerte, nahmen 151 erwachsene Patienten teil, die bereits seit der Kindheit oder seit dem Erwachsenenalter an einem WH-Mangel leiden. Nach 6 Monaten, in denen wöchentlich Somatropin Biopartners gegeben wurde, kam es zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Fettanteils von 1,6 kg in der Somatropin Biopartners-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Eine vergleichbare Verbesserung wurde für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte beobachtet, welche als Anstieg der fettfreien Körpermasse, IGF-I im Serum und IGF-I SDS definiert waren. Die Wirkungen blieben während der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit bestehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach wiederholter wöchentlicher subkutaner Anwendung einer mittleren Dosis von 4,4 mg Somatropin mit langfristiger Wirkstofffreisetzung bei Erwachsenen mit WH-Mangel lagen $C_{\max}$ und $t_{\max}$ des MWH im Plasma bei etwa 4,5 ng/ml bzw. 15 Stunden. Die apparente terminale Halbwertszeit bei Erwachsenen lag bei etwa 16,8 Stunden und ist wahrscheinlich auf die langsame Resorption von der Injektionsstelle aus zurückzuführen.

Im Vergleich zu Produkten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, die zuvor einmal täglich bei denselben Probanden angewendet wurden, dauerte es nach der Anwendung von Somatropin Biopartners länger, bis $t_{\max}$ erreicht wurde, und auch die Halbwertszeit war länger, was auf die langsamere und langfristige Freisetzung des menschlichen WH an der Injektionsstelle von Somatropin Biopartners zurückzuführen ist.

Verteilung

Es wurde keine Akkumulation von menschlichem WH nach mehrfacher Dosierung dieses Arzneimittels beobachtet.

Biotransformation / Elimination

MWH wird durch den klassischen Proteinkatabolismus sowohl in der Leber als auch den Nieren metabolisiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien an Hunden und jugendlichen Affen zeigten, dass Somatropin Biopartners rekombinantes MWH langfristig freisetzt und den Serumspiegel von IGF-I für einen längeren Zeitraum von bis zu 5-6 Tagen erhöhte.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien mit diesem Arzneimittel vor, die eine genauere Aussage zur potenziellen Reproduktionstoxizität erlauben. Aus Studien zur Reproduktionstoxizität, die mit anderen Somatropin-Produkten durchgeführt wurden, liegen keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen für den Embryo oder Fötus vor. Dosen, die weit über den beim Menschen üblichen therapeutischen Dosen lagen, zeigten Nebenwirkungen hinsichtlich der Reproduktionsfähigkeit bei männlichen und weiblichen Ratten und männlichen Hunden, was möglicherweise auf eine Störung der hormonellen Regulierung zurückzuführen ist. Bei Kaninchen und Affen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Es wurden keine langfristigen Studien zum kanzerogenen Potenzial von Somatropin Biopartners durchgeführt. Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt, in denen die lokale Verträglichkeit bei Tieren nach einer subkutanen Injektion untersucht wurde; allerdings zeigen verfügbare Daten aus den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe Schwellungen und entzündliche Infiltrate an den Injektionsstellen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Natriumhyaluronat

Phospholipide (Ei)

Natriumdihydrogenphosphat

Dinatriumphosphat.

Lösungsmittel:

Mittelkettige Triglyceride.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Rekonstitution: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Durchstechflasche (Typ I-Glas), mit einem Gummistopfen (Butyl) und einem pinken Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium und Kunststoff) verschlossen.

Lösungsmittel: Durchstechflasche (Typ I-Glas), mit einem Gummistopfen (Butyl) und einem Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium und Kunststoff) verschlossen.

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 4 mg Somatropin; jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 1,5 ml Flüssigkeit.

Packungsgröße: 4 Durchstechflaschen mit Pulver und 4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution

Somatropin Biopartners 4 mg sollte mit 0,6 ml Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Die Suspension sollte homogen und weiß aussehen.

Die Durchstechflasche enthält eine Überfüllung Somatropinpulver, um nach der Rekonstitution bis zu 4 mg (0,4 ml Suspension) Somatropin entnehmen zu können.

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch.

Rekonstitution und Verdünnung sollten mittels aseptischer Methoden durchgeführt werden, um die Sterilität der hergestellten Suspension zu gewährleisten. Die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel sollte auf Raumtemperatur erwärmt und die Durchstechflasche mit dem Pulver geklopft und geschüttelt werden, um sicherzustellen, dass das Pulver frei beweglich ist. Nach Entfernen der Schutzkappen beider Durchstechflaschen sollten die Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer gesäubert werden. Zur Entnahme des Lösungsmittels aus der Durchstechflasche sollte eine graduierte 1 ml-Spritze und eine Nadel mit einem Durchmesser von mindestens 19G verwendet werden. Die Spritze sollte mit einem Luftvolumen gefüllt werden, das dem Volumen des benötigten Lösungsmittels zur Injektion entspricht, und die Luft in die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel injiziert werden, um die Entnahme des Lösungsmittels zu erleichtern. Mit der aufgesetzten Spritze sollte die Durchstechflasche kopfüber gehalten werden und die Nadelspitze sollte in das Lösungsmittel eintauchen. Zum Entfernen von Bläschen sollte leicht gegen die Spritze geklopft werden. Der Kolben sollte vorsichtig hineingedrückt werden, bis sämtliche Bläschen aus der Spritze und der Nadel entfernt wurden. Die Spritze sollte mit dem oben angegebenen korrekten Lösungsmittelvolumen für die Injektion befüllt und die Spritzennadel anschließend aus der Durchstechflasche gezogen werden. Nicht verwendetes Lösungsmittel darf nicht für eine zweite Herstellung verwendet werden.

Den gesamten Spritzeninhalt in die Durchstechflasche mit dem Pulver injizieren, wobei die Nadel gegen die Innenseite der Durchstechflaschenwand zu richten ist. Die Durchstechflasche kräftig schwenken, ohne dabei den Gummistopfen oben zu berühren, bis der Inhalt vollständig gemischt ist. Dies dauert in der Regel ungefähr 60 Sekunden, kann aber auch bis zu 90 Sekunden dauern. Das Schwenken sollte erst dann beendet werden, wenn die Suspension homogen und weiß ist und sich alles auf dem Boden befindliche Pulver aufgelöst hat. Nach der Rekonstitution des Arzneimittels sollte dieses umgehend angewendet werden, bevor es zu einem Ausfällen innerhalb der Suspension kommt. Wird die Suspension nicht sofort angewendet, muss sie unmittelbar vor der Injektion durch Schwenken wieder rekonstituiert werden. Das benötigte Volumen sollte mit einer sterilen Spritze mit einer sterilen 26G-Nadel entnommen werden. Mit der aufgesetzten Spritze sollte die Durchstechflasche kopfüber gehalten werden und die Nadelspitze sollte in die Suspension eintauchen, welche dann langsam entnommen wird. Zum Entfernen von kleinen Luftbläschen sollte leicht gegen die Spritze geklopft werden. Das Pulver sollte vor der Anwendung in der Injektionsspritze homogen verteilt sein. Die Spritze sollte aufrecht gehalten und der Kolben mit leichtem Druck hineingedrückt werden, bis ein kleiner Suspensionstropfen an der Nadelspitze erscheint. Die Injektionsstelle sollte mit einem Alkoholtupfer gesäubert und die Suspension über einen Zeitraum von 5 Sekunden injiziert werden.

Ausführliche Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels befinden sich in Abschnitt 3 der Packungsbeilage.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Deutschland
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Fax: +49 (0) 7121 346 255
E-Mail: info@biopartners.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/849/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Somatropin Biopartners 7 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 7 mg Somatropin* (entsprechend 21 I.E.)

Nach der Rekonstitution enthalten 0,7 ml der Suspension 7 mg Somatropin (10 mg/ml).

*hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie durch *Saccharomyces cerevisiae*

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.

Weißes oder weißliches Pulver. Das Lösungsmittel ist eine klare, ölige Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Somatropin Biopartners ist angezeigt zur Substitutionstherapie endogener Wachstumshormone bei Erwachsenen, die bereits seit der Kindheit oder seit dem Erwachsenenalter an einem Wachstumshormonmangel (WH-Mangel) leiden.

Einsetzen im Erwachsenenalter: Patienten mit einem WH-Mangel im Erwachsenenalter sind definiert als Patienten mit bekannter Erkrankung des hypophysären/hypothalamischen Systems und bekanntem Mangel an mindestens einem weiteren Hypophysenhormon (außer Prolaktin). Diese Patienten sollten einem einmaligen dynamischen Test unterzogen werden, um einen WH-Mangel zu diagnostizieren oder auszuschließen.

Einsetzen im Kindesalter: Bei Patienten mit isoliertem WH-Mangel, der im Kindesalter aufgetreten ist (keine Anzeichen einer hypophysären/hypothalamischen Erkrankung, keine kraniale Bestrahlung), sollten nach Ende der Wachstumsphase zwei dynamische Tests durchgeführt werden. Hiervon ausgenommen sind Patienten mit niedrigen Insulin-like Growth factor I (IGF-I)-Konzentrationen (< -2 Standardabweichung [SDS, *standard deviation score*]), bei denen ein Test ausreicht. Für den dynamischen Test sollte ein strikter Grenzwert festgesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diagnose und Therapie mit diesem Arzneimittel sollten durch Ärzte eingeleitet und überwacht werden, die entsprechende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit WH-Mangel besitzen.

Dosierung

Somatropin Biopartners sollte in einer Konzentration von 10 mg/ml subkutan gegeben werden.

Anfangsdosis

Gewöhnlich 2 mg einmal wöchentlich bei allen Patienten, mit Ausnahme von weiblichen Patienten, die sich einer oralen Östrogentherapie unterziehen und 3 mg einmal wöchentlich erhalten sollten. Bei älteren oder übergewichtigen Patienten sind unter Umständen niedrigere Dosen erforderlich.

Geschlecht	Anfangsdosis
Männer	2 mg (6 I.E.)
Frauen, die kein Östrogen einnehmen	2 mg (6 I.E.)
Frauen, die Östrogen einnehmen	3 mg (9 I.E.)

Dosisanpassung

Zu Beginn sollten die IGF-I-Spiegel der Patienten in einem Abstand von 3 bis 4 Wochen beurteilt werden, bis der IGF-I SDS im Zielbereich von -0,5 bis +1,5 liegt. Proben sollten 4 Tage nach der letzten Dosis (Tag 4) genommen werden. Weitere Dosisanpassungen können, abhängig von den IGF-I-Werten des Patienten, erforderlich sein. Entsprechend der IGF-I-Spiegel sollte, wie unten aufgeführt, eine Anpassung erfolgen.

IGF-I SDS	Maßnahme im Vergleich zur vorherigen Dosis	Jeweilige Dosisänderung
IGF-I SDS geringer als -1	Erhöhung	+1,5 mg (Frauen, die Östrogen einnehmen) +1,0 mg (alle anderen Patienten)
IGF-I SDS im Bereich von -1 bis +1 und ein Anstieg des SDS von weniger als 1 im Vergleich zum Ausgangswert	Erhöhung	+1,5 mg (Frauen, die Östrogen einnehmen) +1,0 mg (alle anderen Patienten)
IGF-I SDS im Bereich von -1 bis +1 und ein Anstieg des SDS von mehr als 1 im Vergleich zum Ausgangswert	Keine Änderung	Keine
IGF-I SDS im Bereich von +1 bis +2	Keine Änderung oder Verringerung, abhängig vom klinischen Status	Keine oder -0,5 mg (alle Patienten)
IGF-I SDS größer als +2	Verringerung	-0,5 mg (alle Patienten)

IGF-I= Insulin-like Growth factor I, SDS = Standardabweichung.

Umrechnung der benötigten Dosis auf Injektionsvolumen und Konzentration der Durchstechflasche

Somatropin-Dosis (mg)	Durchstechflaschen und Lösungsmittel, die zur Herstellung einer Dosis* erforderlich sind	Injektionsvolumen (ml)
4,5	Eine 7-mg-Durchstechflasche, rekonstituiert mit 0,9 ml Lösungsmittel	0,45
5		0,5
5,5		0,55
6		0,6
6,5		0,65
7		0,7

* Jede Durchstechflasche enthält eine Überfüllung Somatropinpulver, um nach der Rekonstitution die jeweils benötigte Menge Somatropin entnehmen zu können (siehe Abschnitt 6.6).

Für andere Dosen sind Durchstechflaschen mit 2 oder 4 mg Somatropin verfügbar.

Es ist die geringste wirksame Dosis anzuwenden. Ziel der Behandlung sind Konzentrationen von IGF-I innerhalb des SDS von -0,5 und +1,5 des alterskorrigierten Mittelwerts.

Zum Erreichen des festgelegten Behandlungsziels benötigen Männer eventuell geringere Dosen des Wachstumshormons als Frauen. Frauen, die Östrogen einnehmen, benötigen höhere Dosen. Ein Anstieg der Empfindlichkeit gegenüber Wachstumshormon (ausgedrückt als Änderung der IGF-I-Konzentration pro Wachstumshormondosis) kann mit der Zeit insbesondere bei Männern beobachtet werden. Die Korrektheit der Wachstumshormondosis sollte daher alle 6 Monate überprüft werden.

Bei persistierendem Ödem oder schwerer Parästhesie ist die Dosierung von Somatropin zu verringern, um der Entwicklung eines Karpaltunnelsyndroms vorzubeugen.

Die Dosis kann in Schritten von jeweils 0,5 mg verringert werden. Wenn die Symptome, die eine Dosisverringerng erfordern, verschwinden, liegt es im Ermessen des Arztes, die geringere Dosisstärke beizubehalten oder entsprechend des oben aufgeführten Dosisschemas zu erhöhen. Treten nach Erhöhung der Dosis die Symptome erneut auf, sollte die Dosis auf die vorherige Stärke verringert werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Personen

Die Erfahrungen mit einer Somatropin-Behandlung bei Patienten über 60 Jahren sind beschränkt. Der Dosisbedarf kann mit zunehmendem Alter abnehmen.

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion vor, weshalb keine speziellen Dosisempfehlungen gegeben werden können.

Kinder und Jugendliche

Somatropin Biopartners 7 mg wird bei Kindern und Jugendlichen normalerweise nicht zur Langzeitbehandlung von Wachstumsstörungen infolge unzureichender Sekretion von normalem endogenem Wachstumshormon angewendet. Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren sollten die 10 mg- und 20 mg-Durchstechflaschen dieses Arzneimittels angewendet werden.

Art der Anwendung

Der Patient oder die ihn betreuende Person sollte in der richtigen Anwendungsmethodik unterwiesen werden, bevor er/sie die Injektion (selbst) durchführen darf.

Somatropin Biopartners wird einmal wöchentlich subkutan gegeben. Nach der Rekonstitution sollte diese sofort injiziert werden.

Die subkutane Injektion sollte immer zur gleichen Tageszeit gegeben werden, um die Compliance zu erhöhen und die Injektionsstelle muss gewechselt werden, um eine Lipoatrophie zu vermeiden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Somatropin darf nicht angewendet werden, wenn Anzeichen einer 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 (erneuten) Tumorwachstums vorliegen.

- Eine Behandlung mit Somatropin darf nicht bei Patienten begonnen werden, die an einer akuten schweren Erkrankung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen oder im Abdominalbereich leiden, nach multiplem Unfalltrauma oder bei Patienten, die an akuter Ateminsuffizienz oder ähnlichen Erkrankungen leiden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Malignome

Patienten mit früheren Malignomen sollten regelmäßig untersucht werden, um eine Progression oder ein Wiederauftreten auszuschließen.

Benigne intrakranielle Hypertonie

Treten schwere oder rezidivierende Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen auf, wird eine funduskopische Untersuchung auf Papillenödeme empfohlen. Bei bestätigten Papillenödemem sollte eine Diagnose der benignen intrakraniellen Hypertonie in Erwägung gezogen und, falls zutreffend, die Behandlung mit Wachstumshormon abgebrochen werden. Zurzeit sind die vorliegenden Hinweise nicht ausreichend für eine klinische Entscheidungsfindung bei Patienten mit abgeklungener intrakranieller Hypertonie. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Wachstumshormon ist eine sorgfältige Überwachung auf Symptome einer intrakraniellen Hypertonie erforderlich.

Insulinsensitivität

Da menschliches Wachstumshormon (MWH) eine Insulinresistenz und eine Hyperglykämie auslösen kann, sind Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, auf Anzeichen einer Glukoseintoleranz zu überwachen. Bei Patienten mit Diabetes muss die Therapie mit Antidiabetika nach Einleitung einer Behandlung mit Somatropin möglicherweise angepasst werden. Patienten mit Diabetes, Glukoseintoleranz oder weiteren Risikofaktoren für Diabetes sollten im Verlauf der Therapie mit Somatropin engmaschig überwacht werden.

Schilddrüsenfunktion

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Konversion von T4 zu T3, was zu einer Verringerung der Konzentration von T4 und einem Anstieg der Konzentration von T3 im Serum führen kann. Bei Patienten mit zentraler subklinischer Hypothyreose kann es nach Beginn der Therapie mit Wachstumshormon zu einer Hypothyreose kommen. Eine unzureichende Behandlung einer Hypothyreose kann eine optimale Wirkung von Somatropin verhindern.

Bei Patienten mit Hypophysenunterfunktion, die eine Thyroxin-Substitutionstherapie erhalten, kann es zu einer Hypophysenüberfunktion kommen. Die Schilddrüsenfunktion sollte daher bei allen Patienten engmaschig überwacht werden.

Nebennierenfunktion

Bei Patienten mit organisch bedingtem WH-Mangel oder idiopathischem Hypopituitarismus kann die Behandlung mit Wachstumshormon die Entstehung einer Nebenniereninsuffizienz und einer potenziell lebensbedrohlichen Nebennierenkrise begünstigen. Es ist daher sehr wichtig, die normale Dosis und die Stressdosis von Glukokortikoiden zu beurteilen, die bei Einleitung einer Therapie mit Wachstumshormon gegebenenfalls angepasst werden müssen.

Erwachsene mit WH-Mangel, der im Kindesalter aufgetreten ist

Junge erwachsene Patienten mit geschlossenen Epiphysen, die in ihrer Kindheit aufgrund eines WH-Mangels behandelt wurden, sollten entsprechend der Kriterien für erwachsene Patienten erneut

auf einen WH-Mangel untersucht werden (siehe Abschnitt 4.1), bevor eine Substitutionstherapie mit den für Erwachsenen empfohlenen Dosen begonnen wird.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert für die Behandlung von Patienten mit Wachstumsstörungen aufgrund eines Prader-Willi-Syndroms, außer sie haben auch einen diagnostizierten WH-Mangel. Es gab Berichte über Schlafapnoe und plötzlichen Tod nach Einleitung der Therapie mit Wachstumshormon bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom, die einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren aufwiesen: schwere Adipositas, obstruktive Erkrankung der oberen Atemwege oder Schlafapnoe in der Anamnese sowie ungeklärter Atemwegsinfekt.

Nach versehentlicher intramuskulärer Injektion kann es zu einer Hypoglykämie kommen.

Antikörper

Bei manchen Patienten kann es zur Entwicklung von Antikörpern gegen dieses Arzneimittel kommen. Somatropin Biopartners löste bei etwa 4 % der erwachsenen Patienten eine Bildung von Antikörpern aus. Das Bindungsvermögen dieser Antikörper ist gering und es wurden keine klinischen Auswirkungen im Zusammenhang mit ihrer Bildung beobachtet.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine übermäßige Therapie mit Glukokortikoiden kann die Wirkungen von MWH hemmen. Die Dosis von Patienten, die sich gleichzeitig einer Therapie mit Glukokortikoiden unterziehen, sollte sorgfältig angepasst werden.

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Konversion von Thyroxin (T4) zu Trijodthyronin (T3) und kann eine zentrale Hypothyreose demaskieren. Daher sollte eine Thyroxin-Substitutionstherapie eingeleitet oder angepasst werden.

Wachstumshormon verringert die Konversion von Cortison zu Cortisol und kann einen bisher unentdeckten zentralen Hypoadrenalismus demaskieren oder niedrige Dosen einer Glukokortikoidsubstitution wirkungslos machen.

Bei Frauen, die Östrogen einnehmen, kann eine höhere Somatropindosis erforderlich sein, um das Behandlungsziel zu erreichen, siehe Abschnitt 4.2.

Diabetespatienten, die Insulin nehmen, sollten während der Behandlung mit Somatropin sorgfältig überwacht werden. Da MWH zu einer Insulinresistenz führen kann, ist möglicherweise eine Anpassung der Insulindosis erforderlich.

Die Anwendung von Somatropin kann die Clearance von Substanzen, die bekanntermaßen durch Cytochrom P450-Isoenzyme metabolisiert werden, erhöhen. Die Clearance von Substanzen, die durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden (z. B. Sexualsteroid, Kortikosteroide, Antikonvulsiva und Ciclosporin) kann erhöht sein, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln dieser Substanzen führen kann. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Somatropin Biopartners wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei Schwangeren vor. Sehr begrenzte Erfahrungen während der frühen Schwangerschaft hinsichtlich der Exposition mit anderen Produkten, die Somatropin enthalten, ergaben keine Hinweise auf schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Während einer normal verlaufenden Schwangerschaft fallen die Spiegel von Hypophysenwachstumshormon nach 20 Wochen Schwangerschaft merklich und werden nach 30 Wochen fast vollständig durch Wachstumshormon der Placenta ersetzt. Daher ist es unwahrscheinlich, dass eine fortgesetzte Substitutionstherapie mit Somatropin bei Frauen mit Wachstumshormonmangel im dritten Schwangerschaftstrimester erforderlich ist. Die Anwendung von Somatropin Biopartners während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es wurden keine klinischen Studien mit Somatropin Biopartners bei stillenden Frauen durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Somatropin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, auch wenn die Resorption intakter Proteine aus dem Gastrointestinaltrakt des Säuglings unwahrscheinlich ist. Bei der Anwendung dieses Arzneimittels an stillende Frauen ist Vorsicht geboten.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit anderen Formulierungen, die Somatropin enthalten, zeigten Nebenwirkungen, wobei die verfügbaren präklinischen Daten allerdings nicht ausreichen, eindeutige Schlussfolgerungen hinsichtlich der Anwendung beim Menschen zu ziehen (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurden etwa 530 Patienten mit Somatropin Biopartners behandelt. Im Falle von Nebenwirkungen waren diese im Allgemeinen vorübergehend und von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Das Sicherheitsprofil von Somatropin Biopartners stimmt im Allgemeinen mit dem bekannten Sicherheitsprofil täglich durchgeführter Wachstumshormonbehandlungen überein. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten berichtet wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle, periphere Ödeme, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Parästhesie, Hypothyreose und eine Verringerung von freiem Thyroxin.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit Somatropin Biopartners in einer 6-monatigen kontrollierten klinischen Studie mit 151 erwachsenen Patienten, die bereits seit der Kindheit oder seit dem Erwachsenenalter an einem WH-Mangel leiden, und in einer 6-monatigen Erweiterungsstudie beobachtet. Zusätzliche Befunde, die auf veröffentlichten Informationen zu täglichen Behandlungen mit Wachstumshormon beruhen, sind jeweils mit einem Stern versehen. Die Häufigkeit der nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen ist entsprechend der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Herpes simplex

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Häufig: Progression von Neubildungen (1 Fall einer Progression einer Neubildung bei einem weiblichen Patienten mit Neurofibromatose und Strahlenbehandlung in der Anamnese), Akrochordon, Kraniopharyngeom

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Erniedrigtes oder erhöhtes weißes Blutbild, erhöhtes glykolisiertes Hämoglobin, erniedrigtes Hämoglobin

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Bildung von Antikörpern gegen Wachstumshormon

Endokrine Erkrankungen

Häufig: Nebenniereninsuffizienz, erniedrigtes freies Thyroxin, erniedrigtes freies Trijodthyronin, erhöhtes TSH im Blut, Hypothyreose*

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Leichte Hyperglykämie*

Häufig: Geringer Nüchternblutzucker, Hyperlipidämie, erhöhtes Insulin im Blut, erhöhtes Cholesterin im Blut, erniedrigtes Natrium im Blut, erhöhte Triglyceride im Blut, erhöhte Glucose im Blut, erhöhtes oder erniedrigtes HDL, erhöhtes LDL

Nicht bekannt: Insulinresistenz*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Parästhesie, Hypoästhesie, Karpaltunnelsyndrom, Schwindelgefühl, Somnolenz

Selten: Benigne intrakranielle Hypertonie*

Augenerkrankungen

Häufig: Konjunktivitis, verminderte Sehschärfe

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Vertigo

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie, anomale/unregelmäßige Herzfrequenz

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypertonie, erhöhter Blutdruck

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Epistaxis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Hyperbilirubinämie, Cholezystitis, anomale Leberwerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Schwellendes Gesicht, Akne, allergische Dermatitis, Hyperhidrosis, Urtikaria, Ausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, Schulterschmerzen, muskuloskelettale Steifigkeit, Knochenschmerzen, Muskelschwäche, Gefühl der Schwere, Tendonitis, Gelenkschwellung, Arthritis, muskuloskelettale Schmerzen, Myalgie*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Hämaturie, erhöhte Harnsäure im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Brustwarzenschmerz

Gelegentlich: Gynäkomastie*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Ödem peripher, Ödem (lokal und generalisiert)*

Häufig: Ermüdung, Schmerzen, Asthenie, Gesichtsoedem, lokale Schwellung, Ödem, Durst, Unwohlsein, Brustkorbschmerz, erhöhtes Gewicht, Schmerzen an der Injektionsstelle

Untersuchungen

Häufig: Erhöhter Phosphor im Blut, erhöhter oder erniedrigter IGF

Beschreibung einiger ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Bei manchen Patienten kann es zur Entwicklung von Antikörpern gegen rekombinante menschliche Wachstumshormone kommen. Somatropin Biopartners löste bei etwa 4 % der erwachsenen Patienten eine Bildung von Antikörpern aus. Das Bindungsvermögen dieser Antikörper ist gering und es wurden keine klinischen Auswirkungen im Zusammenhang mit ihrer Bildung beobachtet.

Hinsichtlich Antikörpern gegen Wirtszell-Proteinen wurden bei einigen mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten niedrige, gegen *S. cerevisiae*-Proteine gerichtete, Antikörpertiter gefunden, deren Spiegel mit denen in der normalen, unbehandelten Bevölkerung vergleichbar waren. Die Bildung solcher Antikörper mit geringem Bindungsvermögen ist aller Wahrscheinlichkeit nach nicht klinisch relevant.

Malignome/Tumore

Fälle von rezidivierenden Malignomen und benignen Tumoren, de-novo und sekundären Tumoren wurden in zeitlichem Zusammenhang mit einer Somatropin-Therapie berichtet.

Kinder und Jugendliche

Mit Ausnahme von Reaktionen an der Injektionsstelle und der Bildung von Antikörpern, die gegen rekombinante menschliche Wachstumshormone gerichtet sind, und die bei Kindern häufiger berichtet wurden als bei Erwachsenen, ist das Sicherheitsprofil von Somatropin Biopartners bei Kindern vergleichbar mit dem bei Erwachsenen.

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

Eine akute Überdosierung könnte anfänglich zu einer Hypoglykämie und im weiteren Verlauf zu einer Hyperglykämie führen. Aufgrund der verlängerten Wirkstofffreisetzung dieses Arzneimittels sind

maximale Spiegel des Wachstumshormons etwa 15 Stunden nach der Injektion zu erwarten, siehe Abschnitt 5.2. Eine langfristige Überdosierung kann möglicherweise Anzeichen und Symptome eines Gigantismus und/oder einer Akromegalie nach sich ziehen, die den bekannten Wirkungen eines Überschusses an MWH entsprechen.

Die Behandlung muss symptomatisch und supportiv erfolgen. Für den Fall einer Somatropin-Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot. Eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion nach einer Überdosierung wird empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatropin und Somatropin-Agonisten, ATC-Code: H01AC01

Somatropin in diesem Arzneimittel ist ein Polypeptidhormon, das aus rekombinanter DNA hergestellt wird. Es besitzt 191 Aminosäurereste und ein Molekulargewicht von 22.125 Dalton. Die Aminosäuresequenz des Wirkstoffes ist identisch mit derjenigen vom MWH hypophysären Ursprungs. Das Somatropin dieses Arzneimittels wird in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) synthetisiert.

Wirkmechanismus

Die biologischen Wirkungen von Somatropin sind gleichzusetzen mit denjenigen von MWH hypophysären Ursprungs.

Somatropin fördert die zelluläre Proteinsynthese und die Stickstoffretention. Die Hauptwirkung von Somatropin bei Kindern besteht in der Stimulierung der Wachstumsplatten der langen Knochen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Somatropin stimuliert den Fettstoffwechsel. Es erhöht die Plasmaspiegel von Fettsäuren und HDL-Cholesterin (Lipoproteinen hoher Dichte) und senkt das Gesamtcholesterin im Plasma.

Die Somatropintherapie wirkt sich bei Patienten mit WH-Mangel insofern günstig auf die Körperzusammensetzung aus, als die Körperfettspeicher abgeschmolzen und der Anteil der fettfreien Körpermasse gesteigert wird. Eine Langzeittherapie bei Patienten mit Wachstumshormonmangel erhöht die Knochendichte.

Somatropin kann zu einer Insulinresistenz führen. Hohe Somatropin-Dosen können die Glucosetoleranz beeinträchtigen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Erwachsenen mit WH-Mangel wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Phase III-Studie mit Parallelgruppen beurteilt. An dieser wichtigen Phase III-Studie, die 6 Monate dauerte, nahmen 151 erwachsene Patienten teil, die bereits seit der Kindheit oder seit dem Erwachsenenalter an einem WH-Mangel leiden. Nach 6 Monaten, in denen wöchentlich Somatropin Biopartners gegeben wurde, kam es zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Fettanteils von 1,6 kg in der Somatropin Biopartners-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Eine vergleichbare Verbesserung wurde für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte beobachtet, welche als Anstieg der fettfreien Körpermasse, IGF-I im Serum und IGF-I SDS definiert waren. Die Wirkungen blieben während der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit bestehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach wiederholter wöchentlicher subkutaner Anwendung einer mittleren Dosis von 4,4 mg Somatropin mit langfristiger Wirkstofffreisetzung bei Erwachsenen mit WH-Mangel lagen $C_{\max}$ und $t_{\max}$ des MWH im Plasma bei etwa 4,5 ng/ml bzw. 15 Stunden. Die apparente terminale Halbwertszeit bei Erwachsenen lag bei etwa 16,8 Stunden und ist wahrscheinlich auf die langsame Resorption von der Injektionsstelle aus zurückzuführen.

Im Vergleich zu Produkten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, die zuvor einmal täglich bei denselben Probanden angewendet wurden, dauerte es nach der Anwendung von Somatropin Biopartners länger, bis $t_{\max}$ erreicht wurde, und auch die Halbwertszeit war länger, was auf die langsamere und langfristige Freisetzung des menschlichen WH an der Injektionsstelle von Somatropin Biopartners zurückzuführen ist.

Verteilung

Es wurde keine Akkumulation von menschlichem WH nach mehrfacher Dosierung dieses Arzneimittels beobachtet.

Biotransformation / Elimination

MWH wird durch den klassischen Proteinkatabolismus sowohl in der Leber als auch den Nieren metabolisiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien an Hunden und jugendlichen Affen zeigten, dass Somatropin Biopartners rekombinantes MWH langfristig freisetzt und den Serumspiegel von IGF-I für einen längeren Zeitraum von bis zu 5-6 Tagen erhöhte.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien mit diesem Arzneimittel vor, die eine genauere Aussage zur potenziellen Reproduktionstoxizität erlauben. Aus Studien zur Reproduktionstoxizität, die mit anderen Somatropin-Produkten durchgeführt wurden, liegen keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen für den Embryo oder Fötus vor. Dosen, die weit über den beim Menschen üblichen therapeutischen Dosen lagen, zeigten Nebenwirkungen hinsichtlich der Reproduktionsfähigkeit bei männlichen und weiblichen Ratten und männlichen Hunden, was möglicherweise auf eine Störung der hormonellen Regulierung zurückzuführen ist. Bei Kaninchen und Affen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Es wurden keine langfristigen Studien zum kanzerogenen Potenzial von Somatropin Biopartners durchgeführt. Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt, in denen die lokale Verträglichkeit bei Tieren nach einer subkutanen Injektion untersucht wurde; allerdings zeigen verfügbare Daten aus den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe Schwellungen und entzündliche Infiltrate an den Injektionsstellen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Natriumhyaluronat

Phospholipide (Ei)

Natriumdihydrogenphosphat
Dinatriumphosphat.

Lösungsmittel:
Mittelkettige Triglyceride.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Rekonstitution: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Durchstechflasche (Typ I-Glas), mit einem Gummistopfen (Butyl) und einem hellblauen Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium und Kunststoff) verschlossen.

Lösungsmittel: Durchstechflasche (Typ I-Glas), mit einem Gummistopfen (Butyl) und einem Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium und Kunststoff) verschlossen.

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 7 mg Somatropin; jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 1,5 ml Flüssigkeit.
Packungsgröße: 4 Durchstechflaschen mit Pulver und 4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution

Somatropin Biopartners 7 mg sollte mit 0,9 ml Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Die Suspension sollte homogen und weiß aussehen.

Die Durchstechflasche enthält eine Überfüllung Somatropinpulver, um nach der Rekonstitution bis zu 7 mg (0,7 ml Suspension) Somatropin entnehmen zu können.

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch.

Rekonstitution und Verdünnung sollten mittels aseptischer Methoden durchgeführt werden, um die Sterilität der hergestellten Suspension zu gewährleisten. Die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel sollte auf Raumtemperatur erwärmt und die Durchstechflasche mit dem Pulver geklopft und geschüttelt werden, um sicherzustellen, dass das Pulver frei beweglich ist. Nach Entfernen der Schutzkappen beider Durchstechflaschen sollten die Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer gesäubert werden. Zur Entnahme des Lösungsmittels aus der Durchstechflasche sollte eine graduierte 1 ml-Spritze und eine Nadel mit einem Durchmesser von mindestens 19G verwendet werden. Die Spritze sollte mit einem Luftvolumen gefüllt werden, das dem Volumen des benötigten Lösungsmittels zur Injektion entspricht, und die Luft in die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel injiziert werden, um die Entnahme des Lösungsmittels zu erleichtern. Mit der aufgesetzten Spritze sollte die

Durchstechflasche kopfüber gehalten werden und die Nadelspitze sollte in das Lösungsmittel eintauchen. Zum Entfernen von Bläschen sollte leicht gegen die Spritze geklopft werden. Der Kolben sollte vorsichtig hineingedrückt werden, bis sämtliche Bläschen aus der Spritze und der Nadel entfernt wurden. Die Spritze sollte mit dem oben angegebenen korrekten Lösungsmittelvolumen für die Injektion befüllt und die Spritzennadel anschließend aus der Durchstechflasche gezogen werden. Nicht verwendetes Lösungsmittel darf nicht für eine zweite Herstellung verwendet werden.

Den gesamten Spritzeninhalt in die Durchstechflasche mit dem Pulver injizieren, wobei die Nadel gegen die Innenseite der Durchstechflaschenwand zu richten ist. Die Durchstechflasche kräftig schwenken, ohne dabei den Gummistopfen oben zu berühren, bis der Inhalt vollständig gemischt ist. Dies dauert in der Regel ungefähr 60 Sekunden, kann aber auch bis zu 90 Sekunden dauern. Das Schwenken sollte erst dann beendet werden, wenn die Suspension homogen und weiß ist und sich alles auf dem Boden befindliche Pulver aufgelöst hat. Nach der Rekonstitution des Arzneimittels sollte dieses umgehend angewendet werden, bevor es zu einem Ausfällen innerhalb der Suspension kommt. Wird die Suspension nicht sofort angewendet, muss sie unmittelbar vor der Injektion durch Schwenken wieder rekonstituiert werden. Das benötigte Volumen sollte mit einer sterilen Spritze mit einer sterilen 26G-Nadel entnommen werden: Mit der aufgesetzten Spritze sollte die Durchstechflasche kopfüber gehalten werden und die Nadelspitze sollte in die Suspension eintauchen, welche dann langsam entnommen wird. Zum Entfernen von kleinen Luftbläschen sollte leicht gegen die Spritze geklopft werden. Das Pulver sollte vor der Anwendung in der Injektionsspritze homogen verteilt sein. Die Spritze sollte aufrecht gehalten und der Kolben mit leichtem Druck hineingedrückt werden, bis ein kleiner Suspensionstropfen an der Nadelspitze erscheint. Die Injektionsstelle sollte mit einem Alkoholtupfer gesäubert und die Suspension über einen Zeitraum von 5 Sekunden injiziert werden.

Ausführliche Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels befinden sich in Abschnitt 3 der Packungsbeilage.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Deutschland
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Fax: +49 (0) 7121 346 255
E-Mail: info@biopartners.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/849/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Somatropin Biopartners 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 10 mg Somatropin* (entsprechend 30 I.E.).

Nach der Rekonstitution enthalten 0,5 ml der Suspension 10 mg Somatropin (20 mg/ml).

*hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie durch *Saccharomyces cerevisiae*

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.

Weißes oder weißliches Pulver. Das Lösungsmittel ist eine klare, ölige Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Somatropin Biopartners ist angezeigt zur Langzeitbehandlung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Wachstumsstörungen infolge unzureichender Sekretion von normalem endogenem Wachstumshormon.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diagnose und Therapie mit diesem Arzneimittel sollten durch Ärzte eingeleitet und überwacht werden, die entsprechende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Wachstumshormonmangel (WH-Mangel) besitzen.

Dosierung

Die empfohlene und maximale Dosis beträgt 0,5 mg/kg/Woche und sollte nicht überschritten werden. Bei Kindern sollte Somatropin Biopartners in einer Konzentration von 20 mg/ml subkutan gegeben werden. Siehe die nachfolgende Tabelle für Anweisungen zur Dosierung.

Es wird empfohlen, ein maximales Injektionsvolumen von 1 ml pro Injektionsstelle, was einer Dosis von 20 mg Somatropin entspricht, nicht zu überschreiten.

Für Kinder, die schwerer als 20 kg sind, ist Somatropin Biopartners 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension erhältlich.

Bei Kindern, die schwerer als 40 kg sind, können, wie in der nachfolgenden Tabelle beschrieben,

entsprechend dem Körpergewicht 2 Durchstechflaschen (eine 10 mg und eine 20 mg Durchstechflasche oder zwei Durchstechflaschen mit 20 mg) verwendet werden. Das maximale Injektionsvolumen pro Injektionsstelle darf 1 ml nicht überschreiten. Daher muss bei Kindern, die mehr als 40 kg wiegen, das Gesamtinjektionsvolumen gleichmäßig auf zwei Injektionsstellen aufgeteilt werden, da mehr als 1 ml der Suspension erforderlich ist.

Umrechnung des Patientengewichts auf Dosis, Anzahl Durchstechflaschen, Gesamtinjektionsvolumen und Anzahl Injektionen bei pädiatrischen Patienten

Patienten- gewicht (kg)	Dosis (mg)	Durchstechflaschen und Lösungsmittel, die zur Herstellung einer Dosis* erforderlich sind	Injektions- volumen (ml)	Anzahl Injektionen pro Dosis
4	2	Eine 10-mg-Durchstechflasche, rekonstituiert mit 0,7 ml Lösungsmittel	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11	Eine 20-mg-Durchstechflasche, rekonstituiert mit 1,2 ml Lösungsmittel	0,55	
24	12		0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21	Eine 10-mg-Durchstechflasche, rekonstituiert mit 0,7 ml Lösungsmittel und Eine 20-mg-Durchstechflasche, rekonstituiert mit 1,2 ml Lösungsmittel	1,05	2
44	22		1,1	
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27		1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30		1,5	
62	31	Zwei 20-mg-Durchstechflaschen, rekonstituiert mit jeweils 1,2 ml Lösungsmittel	1,55	
64	32		1,6	
66	33		1,65	
68	34		1,7	
70	35		1,75	
72	36		1,8	
74	37		1,85	
76	38		1,9	
78	39		1,95	
80	40		2,0	

* Jede Durchstechflasche enthält eine Überfüllung Somatropinpulver, um nach der Rekonstitution die jeweils benötigte Menge Somatropin entnehmen zu können (siehe Abschnitt 6.6).

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte fortgesetzt werden, bis die endgültige Größe erreicht worden ist oder bis zur Schließung der Epiphyse.

Wenn ein WH-Mangel bereits während der Kindheit festgestellt wurde und ins Jugendalter hinein andauert, sollte die Behandlung mit dem Ziel fortgesetzt werden, eine vollständige somatische Entwicklung zu erreichen (z. B. Körperzusammensetzung, Knochenmasse). Zur Kontrolle während der Übergangsperiode ist unter anderem eines der Therapieziele das Erreichen einer normalen maximalen Knochenmasse, definiert als ein T score > -1 (d. h. standardisiert auf die durchschnittliche maximale Knochenmasse eines Erwachsenen, gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie unter Berücksichtigung von Geschlecht und ethnischer Herkunft). Nach Erreichen der normalen maximalen Knochenmasse sollten Patienten, wenn klinisch angezeigt, auf Somatropin Biopartners für Erwachsene umgestellt und die Dosierungsempfehlung für Erwachsene befolgt werden.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion vor, weshalb keine speziellen Dosisempfehlungen gegeben werden können.

Kinder und Jugendliche (unter 2 Jahren)

Somatropin Biopartners sollte bei Kleinkindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Der Patient oder die ihn betreuende Person sollte in der richtigen Anwendungsmethodik unterwiesen werden, bevor er/sie die Injektion (selbst) durchführen darf.

Somatropin Biopartners wird einmal wöchentlich subkutan gegeben. Nach der Rekonstitution sollte diese sofort injiziert werden.

Die subkutane Injektion sollte immer zur gleichen Tageszeit gegeben werden, um die Compliance zu erhöhen und die Injektionsstelle muss gewechselt werden, um eine Lipoatrophie zu vermeiden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Somatropin darf nicht angewendet werden, wenn Anzeichen einer 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 (erneuten) Tumorwachstums vorliegen.
- Somatropin darf nicht zur Wachstumsförderung bei Kindern mit geschlossener Epiphyse angewendet werden.
- Eine Behandlung mit Somatropin darf nicht bei Patienten begonnen werden, die an einer akuten schweren Erkrankung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen oder im Abdominalbereich leiden, nach multiplem Unfalltrauma oder bei Patienten, die an akuter Ateminsuffizienz oder ähnlichen Erkrankungen leiden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Malignome

Patienten mit früheren Malignomen sollten regelmäßig untersucht werden, um eine Progression oder ein Wiederauftreten auszuschließen.

Obwohl es bei pädiatrischen Patienten keine Belege für die Annahme gibt, dass eine Wachstumshormonsubstitution die Rezidivrate oder das erneute Wachstum intrakranieller Neoplasmen beeinflusst, erfordert das klinische Standardvorgehen, bei Patienten mit hypophysärer Pathologie in der Vorgeschichte regelmäßige Kontrollen der Hypophyse mittels bildgebender Verfahren durchzuführen. Vor der Einleitung einer Therapie zur Wachstumshormonsubstitution wird bei diesen Patienten eine Baseline-Untersuchung empfohlen.

Bei pädiatrischen Patienten mit früheren Malignomen besteht ein erhöhtes Risiko einer Entwicklung sekundärer Neoplasmen, wenn sie mit Wachstumshormon behandelt werden, insbesondere dann, wenn die Behandlung des primären Malignoms durch eine Strahlentherapie erfolgte. Diese Patienten sollten vor Einleitung der Therapie über die Risiken aufgeklärt werden.

Benigne intrakranielle Hypertonie

Treten schwere oder rezidivierende Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen auf, wird eine funduskopische Untersuchung auf Papillenödeme empfohlen. Bei bestätigten Papillenödemem sollte eine Diagnose der benignen intrakraniellen Hypertonie in Erwägung gezogen und, falls zutreffend, die Behandlung mit Wachstumshormon abgebrochen werden. Zurzeit sind die vorliegenden Hinweise nicht ausreichend für eine klinische Entscheidungsfindung bei Patienten mit abgeklungener intrakranieller Hypertonie. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Wachstumshormon ist eine sorgfältige Überwachung auf Symptome einer intrakraniellen Hypertonie erforderlich.

Insulinsensitivität

Da menschliches Wachstumshormon (MWH) eine Insulinresistenz und eine Hyperglykämie auslösen kann, sind Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, auf Anzeichen einer Glukoseintoleranz zu überwachen. Bei Patienten mit Diabetes muss die Therapie mit Antidiabetika nach Einleitung einer Behandlung mit Somatropin möglicherweise angepasst werden. Patienten mit Diabetes, Glukoseintoleranz oder weiteren Risikofaktoren für Diabetes sollten im Verlauf der Therapie mit Somatropin engmaschig überwacht werden.

Schilddrüsenfunktion

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Konversion von T4 zu T3, was zu einer Verringerung der Konzentration von T4 und einem Anstieg der Konzentration von T3 im Serum führen kann. Bei Patienten mit zentraler subklinischer Hypothyreose kann es nach Beginn der Therapie mit Wachstumshormon zu einer Hypothyreose kommen. Eine unzureichende Behandlung einer Hypothyreose kann eine optimale Wirkung von Somatropin verhindern.

Bei Patienten mit Hypophysenunterfunktion, die eine Thyroxin-Substitutionstherapie erhalten, kann es zu einer Hypophysenüberfunktion kommen. Die Schilddrüsenfunktion sollte daher bei allen Patienten engmaschig überwacht werden.

Nebennierenfunktion

Bei Patienten mit organisch bedingtem WH-Mangel oder idiopathischem Hypopituitarismus kann die Behandlung mit Wachstumshormon die Entstehung einer Nebenniereninsuffizienz und einer potenziell lebensbedrohlichen Nebennierenkrise begünstigen. Es ist daher sehr wichtig, die normale Dosis und die Stressdosis von Glukokortikoiden zu beurteilen, die bei Einleitung einer Therapie mit Wachstumshormon gegebenenfalls angepasst werden müssen.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert für die Behandlung von Patienten mit Wachstumsstörungen aufgrund eines Prader-Willi-Syndroms, außer sie haben auch einen diagnostizierten WH-Mangel. Es gab Berichte über Schlafapnoe und plötzlichen Tod nach Einleitung der Therapie mit Wachstumshormon bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom, die einen oder mehrere der folgenden

Risikofaktoren aufwiesen: schwere Adipositas, obstruktive Erkrankung der oberen Atemwege oder Schlafapnoe in der Anamnese sowie ungeklärter Atemwegsinfekt.

Nach versehentlicher intramuskulärer Injektion kann es zu einer Hypoglykämie kommen.

Bei pädiatrischen Patienten mit endokrinen Erkrankungen, einschließlich WH-Mangel, kann es häufiger zu einer Epiphysenlösung des Hüftkopfs kommen. Jedes Kind, das während der Wachstumshormontherapie zu hinken beginnt, sollte untersucht werden.

Die empfohlene wöchentliche Dosis bei Kindern (d. h. 0,5 mg/kg/Woche) sollte nicht überschritten werden, da bei dieser Patientengruppe nur wenige Erfahrungen mit höheren Dosen vorliegen.

Leukämie

Leukämie wurde bei einer geringen Anzahl von Patienten mit WH-Mangel beschrieben, von denen einige mit Somatropin behandelt worden waren. Es liegen jedoch keine Hinweise dafür vor, dass die Inzidenz von Leukämie bei mit Wachstumshormon behandelten Patienten ohne diesbezüglich prädisponierende Faktoren erhöht ist.

Skoliose

Eine Progression einer Skoliose kann bei Patienten mit schnellem Wachstum auftreten. Da Somatropin die Wachstumsrate erhöht, sollten Patienten mit einer Skoliose in der Vorgeschichte während der Behandlung mit Somatropin auf eine Progression der Skoliose hin überwacht werden. Bisher ist nicht bekannt, dass Somatropin die Inzidenz oder den Schweregrad einer Skoliose erhöht.

Antikörper

Bei manchen Patienten kann es zur Entwicklung von Antikörpern gegen dieses Arzneimittel kommen. Somatropin Biopartners löste bei etwa 33 % der pädiatrischen Patienten eine Bildung von Antikörpern aus. Das Bindungsvermögen dieser Antikörper ist gering und es wurden keine klinischen Auswirkungen im Zusammenhang mit ihrer Bildung beobachtet. Kontrollen auf Antikörper gegen Somatropin sollten bei allen Patienten mit einem aus anderen Gründen nicht erklärbaren Nichtansprechen auf die Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle, überwiegend Schwellungen an der Injektionsstelle, wurden bei ungefähr 43 % aller pädiatrischen Patienten berichtet. Wenige Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle ab, siehe Abschnitt 4.8.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine übermäßige Therapie mit Glukokortikoiden wird die wachstumsfördernde Wirkung von MWH hemmen. Die Dosis von Patienten, die sich gleichzeitig einer Therapie mit Glukokortikoiden unterziehen, sollte sorgfältig angepasst werden, um eine hemmende Wirkung auf das Wachstum zu verhindern.

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Konversion von Thyroxin (T4) zu Trijodthyronin (T3) und kann eine zentrale Hypothyreose demaskieren. Daher sollte eine Thyroxin-Substitutionstherapie eingeleitet oder angepasst werden.

Wachstumshormon verringert die Konversion von Cortison zu Cortisol und kann einen bisher unentdeckten zentralen Hypoadrenalismus demaskieren oder niedrige Dosen einer Glukokortikoidsubstitution wirkungslos machen.

Diabetespatienten, die Insulin nehmen, sollten während der Behandlung mit Somatropin sorgfältig überwacht werden. Da MWH zu einer Insulinresistenz führen kann, ist möglicherweise eine Anpassung der Insulindosis erforderlich.

Die Anwendung von Somatropin kann die Clearance von Substanzen, die bekanntermaßen durch Cytochrom P450-Isoenzyme metabolisiert werden, erhöhen. Die Clearance von Substanzen, die durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden (z. B. Sexualsteroid, Kortikosteroide, Antikonvulsiva und Ciclosporin) kann erhöht sein, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln dieser Substanzen führen kann. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Somatropin Biopartners wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei Schwangeren vor. Sehr begrenzte Erfahrungen während der frühen Schwangerschaft hinsichtlich der Exposition mit anderen Produkten, die Somatropin enthalten, ergaben keine Hinweise auf schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Während einer normal verlaufenden Schwangerschaft fallen die Spiegel von Hypophysenwachstumshormon nach 20 Wochen Schwangerschaft merklich und werden nach 30 Wochen fast vollständig durch Wachstumshormon der Placenta ersetzt. Daher ist es unwahrscheinlich, dass eine fortgesetzte Substitutionstherapie mit Somatropin bei Frauen mit Wachstumshormonmangel im dritten Schwangerschaftstrimester erforderlich ist. Die Anwendung von Somatropin Biopartners während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es wurden keine klinischen Studien mit Somatropin Biopartners bei stillenden Frauen durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Somatropin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, auch wenn die Resorption intakter Proteine aus dem Gastrointestinaltrakt des Säuglings unwahrscheinlich ist. Bei der Anwendung dieses Arzneimittels an stillende Frauen ist Vorsicht geboten.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit anderen Formulierungen, die Somatropin enthalten, zeigten Nebenwirkungen, wobei die verfügbaren präklinischen Daten allerdings nicht ausreichen, eindeutige Schlussfolgerungen hinsichtlich der Anwendung beim Menschen zu ziehen (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurden etwa 530 Patienten mit Somatropin Biopartners behandelt. Im Falle von Nebenwirkungen waren diese im Allgemeinen vorübergehend und von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Das Sicherheitsprofil von Somatropin Biopartners stimmt im Allgemeinen mit dem bekannten Sicherheitsprofil täglich durchgeführter Wachstumshormonbehandlungen überein. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten berichtet wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle, periphere Ödeme, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Parästhesie, Hypothyreose und eine Verringerung von freiem Thyroxin.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit Somatropin Biopartners in einer 12-monatigen kontrollierten klinischen Vergleichsstudie mit 178 Kindern, die bisher noch nicht behandelt worden waren und mit Wachstumsstörungen infolge unzureichender Sekretion von normalem endogenem Wachstumshormon, und in einer Dosisfindungsstudie beobachtet. Zusätzliche Befunde, die auf veröffentlichten Informationen zu täglichen Behandlungen mit Wachstumshormon beruhen, sind jeweils mit einem Stern versehen.

Die Häufigkeit der nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen ist entsprechend der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr häufig: Bildung von Antikörpern gegen Wachstumshormon (33 %), siehe "Immunogenität" im Abschnitt "Beschreibungen einiger ausgewählter Nebenwirkungen"

Endokrine Erkrankungen

Häufig: Hyperkortisonismus (7,7 %), Hypothyreose (2,2 %), Insuffizienz der Nebennierenrinde (3,3 %), Hypothyreose aufgrund eines TSH-Mangels (2,6%), erniedrigtes freies Thyroxin (4,4 %), erhöhtes TSH im Blut (2,2 %)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Leichte Hyperglykämie*

Nicht bekannt: Insulinresistenz*

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Schlaflosigkeit*

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen (4,4 %), Lethargie (1,1 %), Schwindelgefühl (2,6 %)

Selten: Parästhesie*

Gefäßerkrankungen

Selten: Hypertonie*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Erbrechen (1,1 %), Abdominalschmerz (1,1 %)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pigmentierungsstörung (1,1 %)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Arthralgie (1,1 %), Schmerzen in Extremitäten (5,1 %)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schwellung an der Injektionsstelle (30,8 %)

Häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle (9,9 %), Verfärbung an der Injektionsstelle (8,8 %), Erythem an der Injektionsstelle (7,7 %), Knötchen an der Injektionsstelle (4,4 %), Reaktion an der Injektionsstelle (1,1 %), Wärme an der Injektionsstelle (1,1 %), Fieber (2,6 %), Ödem (lokal und generalisiert)*

Untersuchungen

Häufig: Erniedrigtes Cortisol im Blut (2,2 %)

Beschreibung einiger ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Kindern waren Reaktionen an der Injektionsstelle, wobei diese überwiegend von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad waren. Wenige Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle ab.

Immunogenität

In der pädiatrischen Hauptstudie wurden bei zwei oder mehreren aufeinanderfolgenden Visiten bei 33 % der Patienten Antikörperantworten auf Somatropin beobachtet. Es wurden keine Wirkungen auf Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass die Antikörperantworten auf die Behandlung mit Somatropin Biopartners klinisch relevant sind.

Hinsichtlich Antikörpern gegen Wirtszell-Proteinen wurden bei einigen mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten niedrige, gegen *S. cerevisiae*-Proteine gerichtete, Antikörpertiter gefunden, deren Spiegel mit denen in der normalen, unbehandelten Bevölkerung vergleichbar waren. Die Bildung solcher Antikörper mit geringem Bindungsvermögen ist aller Wahrscheinlichkeit nach nicht klinisch relevant.

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

Eine akute Überdosierung könnte anfänglich zu einer Hypoglykämie und im weiteren Verlauf zu einer Hyperglykämie führen. Aufgrund der verlängerten Wirkstofffreisetzung dieses Arzneimittels sind maximale Spiegel des Wachstumshormons etwa 15 Stunden nach der Injektion zu erwarten, siehe Abschnitt 5.2. Eine langfristige Überdosierung kann möglicherweise Anzeichen und Symptome eines Gigantismus und/oder einer Akromegalie nach sich ziehen, die den bekannten Wirkungen eines Überschusses an MWH entsprechen.

Die Behandlung muss symptomatisch und supportiv erfolgen. Für den Fall einer Somatropin-Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot. Eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion nach einer Überdosierung wird empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatropin und Somatropin-Agonisten, ATC-Code: H01AC01

Somatropin in diesem Arzneimittel ist ein Polypeptidhormon, das aus rekombinanter DNA hergestellt wird. Es besitzt 191 Aminosäurereste und ein Molekulargewicht von 22.125 Dalton. Die Aminosäuresequenz des Wirkstoffes ist identisch mit derjenigen vom MWH hypophysären Ursprungs. Das Somatropin dieses Arzneimittels wird in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) synthetisiert.

Wirkmechanismus

Die biologischen Wirkungen von Somatropin sind gleichzusetzen mit denjenigen von MWH hypophysären Ursprungs.

Die Hauptwirkung von Somatropin bei Kindern besteht in der Stimulierung der Wachstumsplatten der langen Knochen. Zusätzlich fördert es die zelluläre Proteinsynthese und die Stickstoffretention.

Pharmakodynamische Wirkungen

Somatropin stimuliert den Fettstoffwechsel. Es erhöht die Plasmaspiegel von Fettsäuren und HDL-Cholesterin (Lipoproteinen hoher Dichte) und senkt das Gesamtcholesterin im Plasma.

Die Somatropintherapie wirkt sich bei Patienten mit WH-Mangel insofern günstig auf die Körperzusammensetzung aus, als die Körperfettspeicher abgeschmolzen und der Anteil der fettfreien Körpermasse gesteigert wird. Eine Langzeittherapie bei Patienten mit Wachstumshormonmangel erhöht die Knochendichte.

Somatropin kann zu einer Insulinresistenz führen. Hohe Somatropin-Dosen können die Glucosetoleranz beeinträchtigen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, multizentrischen Phase III-Studie mit Parallelgruppen wurden 178 Kinder zwischen 3 und 12 Jahren mit organischem und/oder idiopathischem WH-Mangel randomisiert und erhielten 12 Monate lang entweder wöchentlich Somatropin Biopartners (0,5 mg/kg/Woche) oder täglich ein rekombinantes MWH (0,03 mg/kg/Tag). Die Ergebnisse zeigten, dass das wöchentlich gegebene Somatropin Biopartners dem täglich gegebenen rekombinanten MWH hinsichtlich des primären Endpunkts, definiert als Wachstumsgeschwindigkeit nach 12 Monaten, nicht unterlegen war. Die Ergebnisse waren nach Beurteilung aller anderen Parameter vergleichbar, einschließlich Größen-SDS (Standardabweichung), Knochenentwicklung, IGF-I und IGF BP-3. Bei Kindern, die Somatropin Biopartners erhielten, wurde eine höhere Inzidenz von (nicht schwerwiegenden) Reaktionen an der Injektionsstelle und eine höhere Bildungsrate von (nicht neutralisierenden) Antikörpern gegen Somatropin im Vergleich zu Kindern, denen täglich rekombinantes Wachstumshormon gegeben wurde, beobachtet (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach wiederholter wöchentlicher subkutaner Anwendung einer mittleren Dosis von 0,5 mg/kg Somatropin mit langfristiger Wirkstofffreisetzung bei präpubertären Kindern mit WH-Mangel lagen $C_{\max}$ und $t_{\max}$ des MWH im Plasma bei etwa 60,7 ng/ml bzw. 12,0 Stunden. Im Allgemeinen erhöhten sich $C_{\max}$ und AUC ungefähr proportional mit der Dosis über einen Dosisbereich von 0,2 bis 0,7 mg/kg bei präpubertären Kindern mit WH-Mangel. Die apparente terminale Halbwertszeit bei

Kindern lag bei etwa 7,4 Stunden und ist wahrscheinlich auf die langsame Resorption von der Injektionsstelle aus zurückzuführen.

Im Vergleich zu Produkten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, die zuvor einmal täglich bei denselben Probanden angewendet wurden, dauerte es nach der Anwendung von Somatropin Biopartners länger, bis $t_{\max}$ erreicht wurde, und auch die Halbwertszeit war länger, was auf die langsamere und langfristige Freisetzung des menschlichen WH an der Injektionsstelle von Somatropin Biopartners zurückzuführen ist.

Verteilung

Es wurde keine Akkumulation von menschlichem WH nach mehrfacher Dosierung dieses Arzneimittels beobachtet.

Biotransformation / Elimination

MWH wird durch den klassischen Proteinkatabolismus sowohl in der Leber als auch den Nieren metabolisiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien an Hunden und jugendlichen Affen zeigten, dass Somatropin Biopartners rekombinantes MWH langfristig freisetzt und den Serumspiegel von IGF-I für einen längeren Zeitraum von bis zu 5-6 Tagen erhöhte.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien mit diesem Arzneimittel vor, die eine genauere Aussage zur potenziellen Reproduktionstoxizität erlauben. Aus Studien zur Reproduktionstoxizität, die mit anderen Somatropin-Produkten durchgeführt wurden, liegen keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen für den Embryo oder Fötus vor. Dosen, die weit über den beim Menschen üblichen therapeutischen Dosen lagen, zeigten Nebenwirkungen hinsichtlich der Reproduktionsfähigkeit bei männlichen und weiblichen Ratten und männlichen Hunden, was möglicherweise auf eine Störung der hormonellen Regulierung zurückzuführen ist. Bei Kaninchen und Affen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Es wurden keine langfristigen Studien zum kanzerogenen Potenzial von Somatropin Biopartners durchgeführt. Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt, in denen die lokale Verträglichkeit bei Tieren nach einer subkutanen Injektion untersucht wurde; allerdings zeigen verfügbare Daten aus den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe Schwellungen und entzündliche Infiltrate an den Injektionsstellen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Natriumhyaluronat

Phospholipide (Ei)

Natriumdihydrogenphosphat

Dinatriumphosphat.

Lösungsmittel:

Mittelkettige Triglyceride.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Durchstechflasche (Typ I-Glas), mit einem Gummistopfen (Butyl) und einem hellgrünen Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium und Kunststoff) verschlossen.

Lösungsmittel: Durchstechflasche (Typ I-Glas), mit einem Gummistopfen (Butyl) und einem Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium und Kunststoff) verschlossen.

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 10 mg Somatropin; jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 1,5 ml Flüssigkeit.

Packungsgrößen:

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel.

4 Durchstechflaschen mit Pulver und 4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution

Somatropin Biopartners 10 mg sollte mit 0,7 ml Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Die Suspension sollte homogen und weiß aussehen.

Die 10-mg-Durchstechflasche enthält eine Überfüllung Somatropinpulver, um nach der Rekonstitution bis zu 10 mg (0,5 ml Suspension) Somatropin entnehmen zu können.

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch.

Rekonstitution und Verdünnung sollten mittels aseptischer Methoden durchgeführt werden, um die Sterilität der hergestellten Suspension zu gewährleisten. Die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel sollte auf Raumtemperatur erwärmt und die Durchstechflasche mit dem Pulver geklopft und geschüttelt werden, um sicherzustellen, dass das Pulver frei beweglich ist. Nach Entfernen der Schutzkappen beider Durchstechflaschen sollten die Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer gesäubert werden. Zur Entnahme des Lösungsmittels aus der Durchstechflasche sollte eine graduierte 1 ml-Spritze und eine Nadel mit einem Durchmesser von mindestens 19G verwendet werden. Die Spritze sollte mit einem Luftvolumen gefüllt werden, das dem Volumen des benötigten Lösungsmittels zur Injektion entspricht, und die Luft in die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel injiziert werden, um die Entnahme des Lösungsmittels zu erleichtern. Mit der aufgesetzten Spritze sollte die Durchstechflasche kopfüber gehalten werden und die Nadelspitze sollte in das Lösungsmittel

eintauchen. Zum Entfernen von Bläschen sollte leicht gegen die Spritze geklopft werden. Der Kolben sollte vorsichtig hineingedrückt werden, bis sämtliche Bläschen aus der Spritze und der Nadel entfernt wurden. Die Spritze sollte mit dem oben angegebenen korrekten Lösungsmittelvolumen für die Injektion befüllt und die Spritzennadel anschließend aus der Durchstechflasche gezogen werden. Nicht verwendetes Lösungsmittel darf nicht für eine zweite Herstellung verwendet werden.

Den gesamten Spritzeninhalt in die Durchstechflasche mit dem Pulver injizieren, wobei die Nadel gegen die Innenseite der Durchstechflaschenwand zu richten ist. Die Durchstechflasche kräftig schwenken, ohne dabei den Gummistopfen oben zu berühren, bis der Inhalt vollständig gemischt ist. Dies dauert in der Regel ungefähr 60 Sekunden, kann aber auch bis zu 90 Sekunden dauern. Das Schwenken sollte erst dann beendet werden, wenn die Suspension homogen und weiß ist und sich alles auf dem Boden befindliche Pulver aufgelöst hat. Nach der Rekonstitution des Arzneimittels sollte dieses umgehend angewendet werden, bevor es zu einem Ausfällen innerhalb der Suspension kommt. Wird die Suspension nicht sofort angewendet, muss sie unmittelbar vor der Injektion durch Schwenken wieder rekonstituiert werden. Das benötigte Volumen sollte mit einer sterilen Spritze mit einer sterilen 26G-Nadel entnommen werden: Mit der aufgesetzten Spritze sollte die Durchstechflasche kopfüber gehalten werden und die Nadelspitze sollte in die Suspension eintauchen, welche dann langsam entnommen wird. Zum Entfernen von kleinen Luftbläschen sollte leicht gegen die Spritze geklopft werden. Das Pulver sollte vor der Anwendung in der Injektionsspritze homogen verteilt sein.

Die Spritze sollte aufrecht gehalten und der Kolben mit leichtem Druck hineingedrückt werden, bis ein kleiner Suspensionstropfen an der Nadelspitze erscheint. Die Injektionsstelle sollte mit einem Alkoholtupfer gesäubert und die Suspension über einen Zeitraum von 5 Sekunden injiziert werden.

Ausführliche Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels befinden sich in Abschnitt 3 der Packungsbeilage.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Deutschland
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Fax: +49 (0) 7121 346 255
E-Mail: info@biopartners.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/849/004
EU/1/13/849/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Somatropin Biopartners 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Somatropin* (entsprechend 60 I.E.).

Nach der Rekonstitution enthalten 1 ml der Suspension 20 mg Somatropin (20 mg/ml).

*hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie durch *Saccharomyces cerevisiae*

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.

Weißes oder weißliches Pulver. Das Lösungsmittel ist eine klare, ölige Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Somatropin Biopartners ist angezeigt zur Langzeitbehandlung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Wachstumsstörungen infolge unzureichender Sekretion von normalem endogenem Wachstumshormon.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diagnose und Therapie mit diesem Arzneimittel sollten durch Ärzte eingeleitet und überwacht werden, die entsprechende Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Wachstumshormonmangel (WH-Mangel) besitzen.

Dosierung

Die empfohlene und maximale Dosis beträgt 0,5 mg/kg/Woche und sollte nicht überschritten werden. Bei Kindern sollte Somatropin Biopartners in einer Konzentration von 20 mg/ml subkutan gegeben werden. Siehe die nachfolgende Tabelle für Anweisungen zur Dosierung. Es wird empfohlen, ein maximales Injektionsvolumen von 1 ml pro Injektionsstelle, was einer Dosis von 20 mg Somatropin entspricht, nicht zu überschreiten.

Für Kinder, die bis zu 20 kg schwer sind, ist Somatropin Biopartners 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension erhältlich. Die maximal entnehmbare Menge Somatropin aus einer Durchstechflasche mit Suspension beträgt 20 mg, was für eine Anwendung bei Kindern mit einem Körpergewicht von bis zu 40 kg ausreicht. Bei

Kindern, die schwerer als 40 kg sind, können, wie in der nachfolgenden Tabelle beschrieben, entsprechend dem Körpergewicht 2 Durchstechflaschen (eine 10 mg und eine 20 mg Durchstechflasche oder zwei Durchstechflaschen mit 20 mg) verwendet werden. Das maximale Injektionsvolumen pro Injektionsstelle darf 1 ml nicht überschreiten. Daher muss bei Kindern, die mehr als 40 kg wiegen, das Gesamtinjektionsvolumen gleichmäßig auf zwei Injektionsstellen aufgeteilt werden, da mehr als 1 ml der Suspension erforderlich ist.

Umrechnung des Patientengewichts auf Dosis, Anzahl Durchstechflaschen, Gesamtinjektionsvolumen und Anzahl Injektionen bei pädiatrischen Patienten

Patienten- gewicht (kg)	Dosis (mg)	Durchstechflaschen und Lösungsmittel, die zur Herstellung einer Dosis* erforderlich sind	Injektions- volumen (ml)	Anzahl Injektionen pro Dosis
4	2	Eine 10-mg-Durchstechflasche, rekonstituiert mit 0,7 ml Lösungsmittel	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11	Eine 20-mg-Durchstechflasche, rekonstituiert mit 1,2 ml Lösungsmittel	0,55	
24	12		0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21	Eine 10-mg-Durchstechflasche, rekonstituiert mit 0,7 ml Lösungsmittel und Eine 20-mg-Durchstechflasche, rekonstituiert mit 1,2 ml Lösungsmittel	1,05	2
44	22		1,1	
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27		1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30		1,5	
62	31	Zwei 20-mg-Durchstechflaschen, rekonstituiert mit jeweils 1,2 ml Lösungsmittel	1,55	
64	32		1,6	
66	33		1,65	
68	34		1,7	
70	35		1,75	
72	36		1,8	
74	37		1,85	
76	38		1,9	
78	39		1,95	
80	40		2,0	

* Jede Durchstechflasche enthält eine Überfüllung Somatropinpulver, um nach der Rekonstitution die jeweils benötigte Menge Somatropin entnehmen zu können (siehe Abschnitt 6.6).

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte fortgesetzt werden, bis die endgültige Größe erreicht worden ist oder bis zur Schließung der Epiphyse.

Wenn ein WH-Mangel bereits während der Kindheit festgestellt wurde und ins Jugendalter hinein andauert, sollte die Behandlung mit dem Ziel fortgesetzt werden, eine vollständige somatische Entwicklung zu erreichen (z. B. Körperzusammensetzung, Knochenmasse). Zur Kontrolle während der Übergangsperiode ist unter anderem eines der Therapieziele das Erreichen einer normalen maximalen Knochenmasse, definiert als ein T score > -1 (d. h. standardisiert auf die durchschnittliche maximale Knochenmasse eines Erwachsenen, gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie unter Berücksichtigung von Geschlecht und ethnischer Herkunft). Nach Erreichen der normalen maximalen Knochenmasse sollten Patienten, wenn klinisch angezeigt, auf Somatropin Biopartners für Erwachsene umgestellt und die Dosierungsempfehlung für Erwachsene befolgt werden.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion vor, weshalb keine speziellen Dosisempfehlungen gegeben werden können.

Kinder und Jugendliche (unter 2 Jahren)

Somatropin Biopartners sollte bei Kleinkindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Der Patient oder die ihn betreuende Person sollte in der richtigen Anwendungsmethodik unterwiesen werden, bevor er/sie die Injektion (selbst) durchführen darf.

Somatropin Biopartners wird einmal wöchentlich subkutan gegeben. Nach der Rekonstitution sollte diese sofort injiziert werden.

Die subkutane Injektion sollte immer zur gleichen Tageszeit gegeben werden, um die Compliance zu erhöhen und die Injektionsstelle muss gewechselt werden, um eine Lipoatrophie zu vermeiden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Somatropin darf nicht angewendet werden, wenn Anzeichen einer 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 (erneuten) Tumorwachstums vorliegen.
- Somatropin darf nicht zur Wachstumsförderung bei Kindern mit geschlossener Epiphyse angewendet werden.
- Eine Behandlung mit Somatropin darf nicht bei Patienten begonnen werden, die an einer akuten schweren Erkrankung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen oder im Abdominalbereich leiden, nach multiplem Unfalltrauma oder bei Patienten, die an akuter Ateminsuffizienz oder ähnlichen Erkrankungen leiden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Malignome

Patienten mit früheren Malignomen sollten regelmäßig untersucht werden, um eine Progression oder ein Wiederauftreten auszuschließen.

Obwohl es bei pädiatrischen Patienten keine Belege für die Annahme gibt, dass eine Wachstumshormonsubstitution die Rezidivrate oder das erneute Wachstum intrakranieller Neoplasmen beeinflusst, erfordert das klinische Standardvorgehen, bei Patienten mit hypophysärer Pathologie in der Vorgeschichte regelmäßige Kontrollen der Hypophyse mittels bildgebender Verfahren durchzuführen. Vor der Einleitung einer Therapie zur Wachstumshormonsubstitution wird bei diesen Patienten eine Baseline-Untersuchung empfohlen.

Bei pädiatrischen Patienten mit früheren Malignomen besteht ein erhöhtes Risiko einer Entwicklung sekundärer Neoplasmen, wenn sie mit Wachstumshormon behandelt werden, insbesondere dann, wenn die Behandlung des primären Malignoms durch eine Strahlentherapie erfolgte. Diese Patienten sollten vor Einleitung der Therapie über die Risiken aufgeklärt werden.

Benigne intrakranielle Hypertonie

Treten schwere oder rezidivierende Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen auf, wird eine funduskopische Untersuchung auf Papillenödeme empfohlen. Bei bestätigten Papillenödemem sollte eine Diagnose der benignen intrakraniellen Hypertonie in Erwägung gezogen und, falls zutreffend, die Behandlung mit Wachstumshormon abgebrochen werden. Zurzeit sind die vorliegenden Hinweise nicht ausreichend für eine klinische Entscheidungsfindung bei Patienten mit abgeklungener intrakranieller Hypertonie. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Wachstumshormon ist eine sorgfältige Überwachung auf Symptome einer intrakraniellen Hypertonie erforderlich.

Insulinsensitivität

Da menschliches Wachstumshormon (MWH) eine Insulinresistenz und eine Hyperglykämie auslösen kann, sind Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, auf Anzeichen einer Glukoseintoleranz zu überwachen. Bei Patienten mit Diabetes muss die Therapie mit Antidiabetika nach Einleitung einer Behandlung mit Somatropin möglicherweise angepasst werden. Patienten mit Diabetes, Glukoseintoleranz oder weiteren Risikofaktoren für Diabetes sollten im Verlauf der Therapie mit Somatropin engmaschig überwacht werden.

Schilddrüsenfunktion

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Konversion von T4 zu T3, was zu einer Verringerung der Konzentration von T4 und einem Anstieg der Konzentration von T3 im Serum führen kann. Bei Patienten mit zentraler subklinischer Hypothyreose kann es nach Beginn der Therapie mit Wachstumshormon zu einer Hypothyreose kommen. Eine unzureichende Behandlung einer Hypothyreose kann eine optimale Wirkung von Somatropin verhindern.

Bei Patienten mit Hypophysenunterfunktion, die eine Thyroxin-Substitutionstherapie erhalten, kann es zu einer Hypophysenüberfunktion kommen. Die Schilddrüsenfunktion sollte daher bei allen Patienten engmaschig überwacht werden.

Nebennierenfunktion

Bei Patienten mit organisch bedingtem WH-Mangel oder idiopathischem Hypopituitarismus kann die Behandlung mit Wachstumshormon die Entstehung einer Nebenniereninsuffizienz und einer potenziell lebensbedrohlichen Nebennierenkrise begünstigen. Es ist daher sehr wichtig, die normale Dosis und die Stressdosis von Glukokortikoiden zu beurteilen, die bei Einleitung einer Therapie mit Wachstumshormon gegebenenfalls angepasst werden müssen.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert für die Behandlung von Patienten mit Wachstumsstörungen aufgrund eines Prader-Willi-Syndroms, außer sie haben auch einen diagnostizierten WH-Mangel. Es gab Berichte über Schlafapnoe und plötzlichen Tod nach Einleitung der Therapie mit Wachstumshormon bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom, die einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren aufwiesen: schwere Adipositas, obstruktive Erkrankung der oberen Atemwege oder Schlafapnoe in der Anamnese sowie ungeklärter Atemwegsinfekt.

Nach versehentlicher intramuskulärer Injektion kann es zu einer Hypoglykämie kommen.

Bei pädiatrischen Patienten mit endokrinen Erkrankungen, einschließlich WH-Mangel, kann es häufiger zu einer Epiphysenlösung des Hüftkopfs kommen. Jedes Kind, das während der Wachstumshormontherapie zu hinken beginnt, sollte untersucht werden.

Die empfohlene wöchentliche Dosis bei Kindern (d. h. 0,5 mg/kg/Woche) sollte nicht überschritten werden, da bei dieser Patientengruppe nur wenige Erfahrungen mit höheren Dosen vorliegen.

Leukämie

Leukämie wurde bei einer geringen Anzahl von Patienten mit WH-Mangel beschrieben, von denen einige mit Somatropin behandelt worden waren. Es liegen jedoch keine Hinweise dafür vor, dass die Inzidenz von Leukämie bei mit Wachstumshormon behandelten Patienten ohne diesbezüglich prädisponierende Faktoren erhöht ist.

Skoliose

Eine Progression einer Skoliose kann bei Patienten mit schnellem Wachstum auftreten. Da Somatropin die Wachstumsrate erhöht, sollten Patienten mit einer Skoliose in der Vorgeschichte während der Behandlung mit Somatropin auf eine Progression der Skoliose hin überwacht werden. Bisher ist nicht bekannt, dass Somatropin die Inzidenz oder den Schweregrad einer Skoliose erhöht.

Antikörper

Bei manchen Patienten kann es zur Entwicklung von Antikörpern gegen dieses Arzneimittel kommen. Somatropin Biopartners löste bei etwa 33 % der pädiatrischen Patienten eine Bildung von Antikörpern aus. Das Bindungsvermögen dieser Antikörper ist gering und es wurden keine klinischen Auswirkungen im Zusammenhang mit ihrer Bildung beobachtet. Kontrollen auf Antikörper gegen Somatropin sollten bei allen Patienten mit einem aus anderen Gründen nicht erklärbaren Nichtansprechen auf die Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle, überwiegend Schwellungen an der Injektionsstelle, wurden bei ungefähr 43 % aller pädiatrischen Patienten berichtet. Wenige Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle ab, siehe Abschnitt 4.8.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine übermäßige Therapie mit Glukokortikoiden wird die wachstumsfördernde Wirkung von MWH hemmen. Die Dosis von Patienten, die sich gleichzeitig einer Therapie mit Glukokortikoiden unterziehen, sollte sorgfältig angepasst werden, um eine hemmende Wirkung auf das Wachstum zu verhindern.

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Konversion von Thyroxin (T4) zu Trijodthyronin (T3) und kann eine zentrale Hypothyreose demaskieren. Daher sollte eine Thyroxin-Substitutionstherapie eingeleitet oder angepasst werden.

Wachstumshormon verringert die Konversion von Cortison zu Cortisol und kann einen bisher unentdeckten zentralen Hypoadrenalismus demaskieren oder niedrige Dosen einer Glukokortikoidsubstitution wirkungslos machen.

Diabetespatienten, die Insulin nehmen, sollten während der Behandlung mit Somatropin sorgfältig überwacht werden. Da MWH zu einer Insulinresistenz führen kann, ist möglicherweise eine Anpassung der Insulindosis erforderlich.

Die Anwendung von Somatropin kann die Clearance von Substanzen, die bekanntermaßen durch Cytochrom P450-Isoenzyme metabolisiert werden, erhöhen. Die Clearance von Substanzen, die durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden (z. B. Sexualsteroid, Kortikosteroid, Antikonvulsiva und Ciclosporin) kann erhöht sein, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln dieser Substanzen führen kann. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Somatropin Biopartners wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei Schwangeren vor. Sehr begrenzte Erfahrungen während der frühen Schwangerschaft hinsichtlich der Exposition mit anderen Produkten, die Somatropin enthalten, ergaben keine Hinweise auf schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Während einer normal verlaufenden Schwangerschaft fallen die Spiegel von Hypophysenwachstumshormon nach 20 Wochen Schwangerschaft merklich und werden nach 30 Wochen fast vollständig durch Wachstumshormon der Placenta ersetzt. Daher ist es unwahrscheinlich, dass eine fortgesetzte Substitutionstherapie mit Somatropin bei Frauen mit Wachstumshormonmangel im dritten Schwangerschaftstrimester erforderlich ist. Die Anwendung von Somatropin Biopartners während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es wurden keine klinischen Studien mit Somatropin Biopartners bei stillenden Frauen durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Somatropin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, auch wenn die Resorption intakter Proteine aus dem Gastrointestinaltrakt des Säuglings unwahrscheinlich ist. Bei der Anwendung dieses Arzneimittels an stillende Frauen ist Vorsicht geboten.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit anderen Formulierungen, die Somatropin enthalten, zeigten Nebenwirkungen, wobei die verfügbaren präklinischen Daten allerdings nicht ausreichen, eindeutige Schlussfolgerungen hinsichtlich der Anwendung beim Menschen zu ziehen (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurden etwa 530 Patienten mit Somatropin Biopartners behandelt. Im Falle von Nebenwirkungen waren diese im Allgemeinen vorübergehend und von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Das Sicherheitsprofil von Somatropin Biopartners stimmt im Allgemeinen mit dem bekannten Sicherheitsprofil täglich durchgeführter Wachstumshormonbehandlungen überein. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten berichtet wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle, periphere Ödeme, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Parästhesie, Hypothyreose und eine Verringerung von freiem Thyroxin.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit Somatropin Biopartners in einer 12-monatigen kontrollierten klinischen Vergleichsstudie mit 178 Kindern, die bisher noch nicht behandelt worden waren und mit Wachstumsstörungen infolge unzureichender Sekretion von normalem endogenem Wachstumshormon, und in einer Dosisfindungsstudie beobachtet. Zusätzliche Befunde, die auf veröffentlichten Informationen zu täglichen Behandlungen mit Wachstumshormon beruhen, sind jeweils mit einem Stern versehen.

Die Häufigkeit der nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen ist entsprechend der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten (< 10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr häufig: Bildung von Antikörpern gegen Wachstumshormon (33 %), siehe "Immunogenität" im Abschnitt "Beschreibungen einiger ausgewählter Nebenwirkungen"

Endokrine Erkrankungen

Häufig: Hyperkortisonismus (7,7 %), Hypothyreose (2,2 %), Insuffizienz der Nebennierenrinde (3,3 %), Hypothyreose aufgrund eines TSH-Mangels (2,6%), erniedrigtes freies Thyroxin (4,4 %), erhöhtes TSH im Blut (2,2 %)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Leichte Hyperglykämie*

Nicht bekannt: Insulinresistenz*

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Schlaflosigkeit*

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen (4,4 %), Lethargie (1,1 %), Schwindelgefühl (2,6 %)

Selten: Parästhesie*

Gefäßerkrankungen

Selten: Hypertonie*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Erbrechen (1,1 %), Abdominalschmerz (1,1 %)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pigmentierungsstörung (1,1 %)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Arthralgie (1,1 %), Schmerzen in Extremitäten (5,1 %)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schwellung an der Injektionsstelle (30,8 %)

Häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle (9,9 %), Verfärbung an der Injektionsstelle (8,8 %), Erythem an der Injektionsstelle (7,7 %), Knötchen an der Injektionsstelle (4,4 %), Reaktion an der Injektionsstelle (1,1 %), Wärme an der Injektionsstelle (1,1 %), Fieber (2,6 %), Ödem (lokal und generalisiert)*

Untersuchungen

Häufig: Erniedrigtes Cortisol im Blut (2,2 %)

Beschreibung einiger ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Kindern waren Reaktionen an der Injektionsstelle, wobei diese überwiegend von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad waren. Wenige Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle ab.

Immunogenität

In der pädiatrischen Hauptstudie wurden bei zwei oder mehreren aufeinanderfolgenden Visiten bei 33 % der Patienten Antikörperantworten auf Somatropin beobachtet. Es wurden keine Wirkungen auf Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass die Antikörperantworten auf die Behandlung mit Somatropin Biopartners klinisch relevant sind.

Hinsichtlich Antikörpern gegen Wirtszell-Proteinen wurden bei einigen mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten niedrige, gegen *S. cerevisiae*-Proteine gerichtete, Antikörpertiter gefunden, deren Spiegel mit denen in der normalen, unbehandelten Bevölkerung vergleichbar waren. Die Bildung solcher Antikörper mit geringem Bindungsvermögen ist aller Wahrscheinlichkeit nach nicht klinisch relevant.

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

Eine akute Überdosierung könnte anfänglich zu einer Hypoglykämie und im weiteren Verlauf zu einer Hyperglykämie führen. Aufgrund der verlängerten Wirkstofffreisetzung dieses Arzneimittels sind maximale Spiegel des Wachstumshormons etwa 15 Stunden nach der Injektion zu erwarten, siehe Abschnitt 5.2. Eine langfristige Überdosierung kann möglicherweise Anzeichen und Symptome eines

Gigantismus und/oder einer Akromegalie nach sich ziehen, die den bekannten Wirkungen eines Überschusses an MWH entsprechen.

Die Behandlung muss symptomatisch und supportiv erfolgen. Für den Fall einer Somatropin-Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot. Eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion nach einer Überdosierung wird empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatropin und Somatropin-Agonisten, ATC-Code: H01AC01

Somatropin in diesem Arzneimittel ist ein Polypeptidhormon, das aus rekombinanter DNA hergestellt wird. Es besitzt 191 Aminosäurereste und ein Molekulargewicht von 22.125 Dalton. Die Aminosäuresequenz des Wirkstoffes ist identisch mit derjenigen vom MWH hypophysären Ursprungs. Das Somatropin dieses Arzneimittels wird in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*) synthetisiert.

Wirkmechanismus

Die biologischen Wirkungen von Somatropin sind gleichzusetzen mit denjenigen von MWH hypophysären Ursprungs.

Die Hauptwirkung von Somatropin bei Kindern besteht in der Stimulierung der Wachstumsplatten der langen Knochen. Zusätzlich fördert es die zelluläre Proteinsynthese und die Stickstoffretention.

Pharmakodynamische Wirkungen

Somatropin stimuliert den Fettstoffwechsel. Es erhöht die Plasmaspiegel von Fettsäuren und HDL-Cholesterin (Lipoproteinen hoher Dichte) und senkt das Gesamtcholesterin im Plasma.

Die Somatropintherapie wirkt sich bei Patienten mit WH-Mangel insofern günstig auf die Körperzusammensetzung aus, als die Körperfettpeicher abgeschmolzen und der Anteil der fettfreien Körpermasse gesteigert wird. Eine Langzeittherapie bei Patienten mit Wachstumshormonmangel erhöht die Knochendichte.

Somatropin kann zu einer Insulinresistenz führen. Hohe Somatropin-Dosen können die Glucosetoleranz beeinträchtigen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, multizentrischen Phase III-Studie mit Parallelgruppen wurden 178 Kinder zwischen 3 und 12 Jahren mit organischem und/oder idiopathischem WH-Mangel randomisiert und erhielten 12 Monate lang entweder wöchentlich Somatropin Biopartners (0,5 mg/kg/Woche) oder täglich ein rekombinantes MWH (0,03 mg/kg/Tag). Die Ergebnisse zeigten, dass das wöchentlich gegebene Somatropin Biopartners dem täglich gegebenen rekombinanten MWH hinsichtlich des primären Endpunkts, definiert als Wachstumsgeschwindigkeit nach 12 Monaten, nicht unterlegen war. Die Ergebnisse waren nach Beurteilung aller anderen Parameter vergleichbar, einschließlich Größen-SDS (Standardabweichung), Knochenentwicklung, IGF-I und IGF BP-3. Bei Kindern, die Somatropin Biopartners erhielten, wurde eine höhere Inzidenz von (nicht schwerwiegenden) Reaktionen an der Injektionsstelle und eine höhere Bildungsrate von (nicht neutralisierenden) Antikörpern gegen Somatropin im Vergleich zu Kindern, denen täglich rekombinantes Wachstumshormon gegeben wurde, beobachtet (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach wiederholter wöchentlicher subkutaner Anwendung einer mittleren Dosis von 0,5 mg/kg Somatropin mit langfristiger Wirkstofffreisetzung bei präpubertären Kindern mit WH-Mangel lagen $C_{\max}$ und $t_{\max}$ des MWH im Plasma bei etwa 60,7 ng/ml bzw. 12,0 Stunden. Im Allgemeinen erhöhten sich $C_{\max}$ und AUC ungefähr proportional mit der Dosis über einen Dosisbereich von 0,2 bis 0,7 mg/kg bei präpubertären Kindern mit WH-Mangel. Die apparente terminale Halbwertszeit bei Kindern lag bei etwa 7,4 Stunden und ist wahrscheinlich auf die langsame Resorption von der Injektionsstelle aus zurückzuführen.

Im Vergleich zu Produkten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, die zuvor einmal täglich bei denselben Probanden angewendet wurden, dauerte es nach der Anwendung von Somatropin Biopartners länger, bis $t_{\max}$ erreicht wurde, und auch die Halbwertszeit war länger, was auf die langsamere und langfristige Freisetzung des menschlichen WH an der Injektionsstelle von Somatropin Biopartners zurückzuführen ist.

Verteilung

Es wurde keine Akkumulation von menschlichem WH nach mehrfacher Dosierung dieses Arzneimittels beobachtet.

Biotransformation / Elimination

MWH wird durch den klassischen Proteinkatabolismus sowohl in der Leber als auch den Nieren metabolisiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien an Hunden und jugendlichen Affen zeigten, dass Somatropin Biopartners rekombinantes MWH langfristig freisetzt und den Serumspiegel von IGF-I für einen längeren Zeitraum von bis zu 5-6 Tagen erhöhte.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien mit diesem Arzneimittel vor, die eine genauere Aussage zur potenziellen Reproduktionstoxizität erlauben. Aus Studien zur Reproduktionstoxizität, die mit anderen Somatropin-Produkten durchgeführt wurden, liegen keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen für den Embryo oder Fötus vor. Dosen, die weit über den beim Menschen üblichen therapeutischen Dosen lagen, zeigten Nebenwirkungen hinsichtlich der Reproduktionsfähigkeit bei männlichen und weiblichen Ratten und männlichen Hunden, was möglicherweise auf eine Störung der hormonellen Regulierung zurückzuführen ist. Bei Kaninchen und Affen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Es wurden keine langfristigen Studien zum kanzerogenen Potenzial von Somatropin Biopartners durchgeführt. Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt, in denen die lokale Verträglichkeit bei Tieren nach einer subkutanen Injektion untersucht wurde; allerdings zeigen verfügbare Daten aus den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe Schwellungen und entzündliche Infiltrate an den Injektionsstellen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Natriumhyaluronat

Phospholipide (Ei)

Natriumdihydrogenphosphat

Dinatriumphosphat.

Lösungsmittel:

Mittelkettige Triglyceride.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Durchstechflasche (Typ I-Glas), mit einem Gummistopfen (Butyl) und einem grünen Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium und Kunststoff) verschlossen.

Lösungsmittel: Durchstechflasche (Typ I-Glas), mit einem Gummistopfen (Butyl) und einem Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium und Kunststoff) verschlossen.

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 20 mg Somatropin; jede Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 1,5 ml Flüssigkeit.

Packungsgrößen:

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel.

4 Durchstechflaschen mit Pulver und 4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution

Somatropin Biopartners 20 mg sollte mit 1,2 ml Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Die Suspension sollte homogen und weiß aussehen.

Die 20-mg-Durchstechflasche enthält eine Überfüllung Somatropinpulver, um nach der Rekonstitution bis zu 20 mg (1 ml Suspension) Somatropin entnehmen zu können.

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch.

Rekonstitution und Verdünnung sollten mittels aseptischer Methoden durchgeführt werden, um die Sterilität der hergestellten Suspension zu gewährleisten. Die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel sollte auf Raumtemperatur erwärmt und die Durchstechflasche mit dem Pulver geklopft und geschüttelt werden, um sicherzustellen, dass das Pulver frei beweglich ist. Nach Entfernen der Schutzkappen beider Durchstechflaschen sollten die Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer gesäubert werden. Zur Entnahme des Lösungsmittels aus der Durchstechflasche sollte eine graduierte 1 ml-Spritze und eine Nadel mit einem Durchmesser von mindestens 19G verwendet werden. Die Spritze sollte mit einem Luftvolumen gefüllt werden, das dem Volumen des benötigten Lösungsmittels zur Injektion entspricht, und die Luft in die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel injiziert werden, um die Entnahme des Lösungsmittels zu erleichtern. Mit der aufgesetzten Spritze sollte die Durchstechflasche kopfüber gehalten werden und die Nadelspitze sollte in das Lösungsmittel eintauchen. Zum Entfernen von Bläschen sollte leicht gegen die Spritze geklopft werden. Der Kolben sollte vorsichtig hineingedrückt werden, bis sämtliche Bläschen aus der Spritze und der Nadel entfernt wurden. Die Spritze sollte mit dem oben angegebenen korrekten Lösungsmittelvolumen für die Injektion befüllt und die Spritzennadel anschließend aus der Durchstechflasche gezogen werden. Nicht verwendetes Lösungsmittel darf nicht für eine zweite Herstellung verwendet werden.

Den gesamten Spritzeninhalt in die Durchstechflasche mit dem Pulver injizieren, wobei die Nadel gegen die Innenseite der Durchstechflaschenwand zu richten ist. Die Durchstechflasche kräftig schwenken, ohne dabei den Gummistopfen oben zu berühren, bis der Inhalt vollständig gemischt ist. Dies dauert in der Regel ungefähr 60 Sekunden, kann aber auch bis zu 90 Sekunden dauern. Das Schwenken sollte erst dann beendet werden, wenn die Suspension homogen und weiß ist und sich alles auf dem Boden befindliche Pulver aufgelöst hat. Nach der Rekonstitution des Arzneimittels sollte dieses umgehend angewendet werden, bevor es zu einem Ausfällen innerhalb der Suspension kommt. Wird die Suspension nicht sofort angewendet, muss sie unmittelbar vor der Injektion durch Schwenken wieder rekonstituiert werden. Das benötigte Volumen sollte mit einer sterilen Spritze mit einer sterilen 26G-Nadel entnommen werden: Mit der aufgesetzten Spritze sollte die Durchstechflasche kopfüber gehalten werden und die Nadelspitze sollte in die Suspension eintauchen, welche dann langsam entnommen wird. Zum Entfernen von kleinen Luftbläschen sollte leicht gegen die Spritze geklopft werden. Das Pulver sollte vor der Anwendung in der Injektionsspritze homogen verteilt sein.

Die Spritze sollte aufrecht gehalten und der Kolben mit leichtem Druck hineingedrückt werden, bis ein kleiner Suspensionstropfen an der Nadelspitze erscheint. Die Injektionsstelle sollte mit einem Alkoholtupfer gesäubert und die Suspension über einen Zeitraum von 5 Sekunden injiziert werden.

Ausführliche Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels befinden sich in Abschnitt 3 der Packungsbeilage.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Deutschland
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Fax: +49 (0) 7121 346 255
E-Mail: info@biopartners.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/849/006

EU/1/13/849/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

LG Life Sciences, Ltd.
129, Seokam-ro
Iksan-si, Jeollabuk-do
Republik Korea

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarów Mazowiecki,
Polen

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

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen 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) vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) 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.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON SOMATROPIN BIOPARTNERS 2 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Somatropin Biopartners 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Somatropin
Für Erwachsene

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 2 mg Somatropin (6 I.E.). Nach der Rekonstitution enthalten 0,2 ml der Suspension 2 mg (10 mg/ml)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Natriumhyaluronat, Phospholipide (Ei), Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphat.
Lösungsmittel: mittelkettige Triglyceride.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

4 Durchstechflaschen mit jeweils 2 mg Pulver
4 Durchstechflaschen mit jeweils 1,5 ml Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einmal wöchentlich
Packungsbeilage beachten
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach der Rekonstitution sofort anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/849/001 4 Durchstechflaschen mit Pulver und 4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Somatropin Biopartners 2 mg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER 2 MG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Somatropin Biopartners 2 mg Pulver zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Somatropin

s.c.

Für Erwachsene

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 mg (6 I.E.)

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON SOMATROPIN BIOPARTNERS 4 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Somatropin Biopartners 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Somatropin
Für Erwachsene

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 4 mg Somatropin (12 I.E.). Nach der Rekonstitution enthalten 0,4 ml der Suspension 4 mg (10 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Natriumhyaluronat, Phospholipide (Ei), Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphat.
Lösungsmittel: mittelkettige Triglyceride.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
4 Durchstechflaschen mit jeweils 4 mg Pulver
4 Durchstechflaschen mit jeweils 1,5 ml Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einmal wöchentlich
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach der Rekonstitution sofort anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/849/002 4 Durchstechflaschen mit Pulver und 4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Somatropin Biopartners 4 mg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER 4 MG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Somatropin Biopartners 4 mg Pulver zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Somatropin

s.c.

Für Erwachsene

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

4 mg (12 I.E.)

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON SOMATROPIN BIOPARTNERS 7 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Somatropin Biopartners 7 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Somatropin
Für Erwachsene

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 7 mg Somatropin (21 I.E.). Nach der Rekonstitution enthalten 0,7 ml der Suspension 7 mg (10 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Natriumhyaluronat, Phospholipide (Ei), Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphat
Lösungsmittel: mittelkettige Triglyceride.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
4 Durchstechflaschen mit jeweils 7 mg Pulver
4 Durchstechflaschen mit jeweils 1,5 ml Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einmal wöchentlich
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach der Rekonstitution sofort anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/849/003 4 Durchstechflaschen mit Pulver und 4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Somatropin Biopartners 7 mg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER 7 MG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Somatropin Biopartners 7 mg Pulver zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Somatropin

s.c.

Für Erwachsene

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

7 mg (21 I.E.)

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON TEXT SOMATROPIN BIOPARTNERS 10 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Somatropin Biopartners 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Somatropin
Für Kinder und Jugendliche (2 bis 18 Jahre)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 10 mg Somatropin (30 I.E.). Nach der Rekonstitution enthalten 0,5 ml der Suspension 10 mg (20 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Natriumhyaluronat, Phospholipide (Ei), Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphat.
Lösungsmittel: mittelkettige Triglyceride.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
1 Durchstechflasche mit 10 mg Pulver
1 Durchstechflasche mit 1,5 ml Lösungsmittel
4 Durchstechflaschen mit jeweils 10 mg Pulver
4 Durchstechflaschen mit jeweils 1,5 ml Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einmal wöchentlich

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach der Rekonstitution sofort anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/849/004 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel
EU/1/13/849/005 4 Durchstechflaschen mit Pulver und 4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Somatropin Biopartners 10 mg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER 10 MG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Somatropin Biopartners 10 mg Pulver zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Somatropin
s.c.
Für Kinder und Jugendliche (2 bis 18 Jahre)

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 mg (30 I.E.)

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON TEXT SOMATROPIN BIOPARTNERS 20 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Somatropin Biopartners 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Somatropin
Für Kinder und Jugendliche (2 bis 18 Jahre)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 20 mg Somatropin (60 I.E.). Nach der Rekonstitution enthalten 1 ml der Suspension 20 mg (20 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Natriumhyaluronat, Phospholipide (Ei), Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumphosphat.
Lösungsmittel: mittelkettige Triglyceride.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
20 mg Pulver in einer Durchstechflasche und 1,5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche
1 Durchstechflasche mit 20 mg Pulver
1 Durchstechflasche mit 1,5 ml Lösungsmittel
4 Durchstechflaschen mit jeweils 20 mg Pulver
4 Durchstechflaschen mit jeweils 1,5 ml Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einmal wöchentlich
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach der Rekonstitution sofort anwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/849/006 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel
EU/1/13/849/007 4 Durchstechflaschen mit Pulver und 4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Somatropin Biopartners 20 mg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER 20 MG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Somatropin Biopartners 20 mg Pulver zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Somatropin
s.c.
Für Kinder und Jugendliche (2 bis 18 Jahre)

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

20 mg (60 I.E.)

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für Somatropin Biopartners

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,5 ml mittelkettige Triglyceride

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Somatropin Biopartners 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Somatropin Biopartners 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Somatropin Biopartners 7 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Für Erwachsene

Somatropin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- 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, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Somatropin Biopartners und wofür wird es angewendet?

Somatropin Biopartners enthält menschliches Wachstumshormon, auch Somatropin genannt. Das Wachstumshormon reguliert das Zellwachstum und die Zellentwicklung.

Dieses Arzneimittel wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel, die

- bereits im Kindesalter an Wachstumshormonmangel litten oder
- im Erwachsenenalter nicht genügend Wachstumshormon besitzen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Somatropin Biopartners beachten?

Somatropin Biopartners darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Somatropin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie an Krebs erkrankt sind;
Sie müssen Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie einen aktiven Tumor (Krebs) haben. Tumoren müssen inaktiv und eine Tumorthherapie muss abgeschlossen sein, bevor Sie mit der Behandlung mit dem Wachstumshormon beginnen können. Ihr Arzt wird Ihre Behandlung mit diesem Arzneimittel beenden, wenn Hinweise auf ein Krebswachstum vorliegen;
- wenn Sie aufgrund einer schwerwiegenden Herz- oder Magenoperation erkrankt sind;
- wenn Sie nach einem schwerwiegenden Unfall wegen mehrerer verschiedener Verletzungen behandelt werden;
- wenn bei Ihnen plötzlich schwerwiegende Atembeschwerden auftreten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Somatropin Biopartners anwenden, wenn Sie:

- ein Erwachsener sind, der in seiner Kindheit mit Wachstumshormon behandelt wurde:
Ihr Arzt wird Sie erneut auf einen Wachstumshormonmangel hin untersuchen, bevor Sie wieder mit einer Behandlung beginnen oder diese fortsetzen;
- an einer Erbkrankheit namens Prader-Willi-Syndrom leiden:
Sie sollten nicht mit diesem Arzneimittel behandelt werden, außer Sie leiden auch an Wachstumshormonmangel;
- früher eine Tumorerkrankung hatten:
Ihr Arzt wird Sie häufig untersuchen, um sicherzustellen, dass der Tumor nicht wieder auftritt;
- während der Wachstumshormonbehandlung Symptome wie schwere und wiederkehrende Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen bemerken, welche auf einen erhöhten Druck im Schädel zurückgeführt werden können;
- an einem organischen Wachstumshormonmangel (Wachstumshormonmangel aufgrund einer Schädigung der Hypophyse oder eines Gehirnteils, der Hypothalamus genannt wird) oder einer verringerten Ausschüttung von Hypophysenhormonen leiden:
Ihr Arzt wird die Konzentration Ihrer Nebennierenhormone (Glukokortikoide) untersuchen, da diese nach Beginn der Therapie mit Wachstumshormon eventuell angepasst werden müssen.

Überwachung während der Behandlung

- Ihr Arzt wird möglicherweise die Zuckerkonzentration in Ihrem Urin oder Blut kontrollieren, da er durch dieses Arzneimittel beeinflusst werden kann.
- Ihre Schilddrüsenfunktion muss regelmäßig untersucht werden, da dieses Arzneimittel die Menge an Schilddrüsenhormon im Blut beeinflussen kann.
Wenn die Schilddrüse nicht ordnungsgemäß arbeitet, wirkt dieses Arzneimittel unter Umständen nicht optimal.

Kinder und Jugendliche

Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren sollten Durchstechflaschen mit 10 mg und 20 mg Somatropin angewendet werden.

Anwendung von Somatropin Biopartners 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.

Informieren Sie insbesondere dann Ihren Arzt, falls Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen oder vor Kurzem eingenommen haben. Ihr Arzt muss möglicherweise die Dosis von Somatropin Biopartners oder der anderen Arzneimittel anpassen:

- Kortikosteroide wie Cortison oder Prednisolon: Arzneimittel zur Verringerung von Entzündungen oder der Unterdrückung des Immunsystems, zur Verhinderung von Abstoßreaktionen bei Organtransplantaten oder zur Behandlung von Asthma
- Thyroxin: Ein Arzneimittel zur Behandlung einer verringerten Schilddrüsenfunktion
- Insulin: Ein Arzneimittel zur Senkung der Blutzuckerspiegel
Der Arzt wird Sie während der Behandlung sorgfältig überwachen, da die Wirkung von Insulin verringert werden kann.
- Einzunehmendes Östrogen oder andere Sexualhormone
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie
- Ciclosporin: Ein Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie sollten Somatropin Biopartners während der Schwangerschaft oder wenn Sie versuchen, schwanger zu werden, nicht anwenden.

Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Wenn Sie stillen, dürfen Sie dieses Arzneimittel nur dann anwenden, wenn Ihr Arzt entscheidet, dass dies unbedingt erforderlich ist.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Somatropin Biopartners hat keine oder vernachlässigbare Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Somatropin Biopartners

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

3. Wie ist Somatropin Biopartners anzuwenden?

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

Dieses Arzneimittel wird einmal pro Woche injiziert.

Ihr Arzt wird die Dosis wie unten beschrieben berechnen. Die Dosen können im Einzelfall abweichen und Ihr Arzt wird Ihnen immer die kleinste wirksame Dosis entsprechend Ihrem speziellen Bedarf verschreiben.

Ihre Dosis sollte alle 6 Monate durch Ihren Arzt kontrolliert werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2 mg Somatropin, welche einmal wöchentlich injiziert wird. Bei Frauen, die Östrogen einnehmen, beträgt die Anfangsdosis normalerweise 3 mg, welche einmal wöchentlich injiziert wird.

Ihr Arzt kann sich auch für eine geringere Anfangsdosis entscheiden. Fall notwendig, wird Ihr Arzt diese Dosis entsprechend Ihrem Ansprechen auf die Behandlung und den Konzentrationen eines Wachstumsfaktors namens IGF-I in Ihrem Blut schrittweise erhöhen. Die Konzentrationen von IGF-I im Blut müssen regelmäßig überwacht werden, damit sie innerhalb des Normalbereichs für Ihr Alter und Ihr Geschlecht gehalten werden können.

Dosisverringernungen können erforderlich sein:

- bei Patienten älter als 60 Jahre
- bei Patienten, bei denen lang anhaltende Gewebeschwellungen, die durch Flüssigkeitsansammlungen verursacht werden, auftreten oder ungewöhnliche Empfindungen wie ein kribbelndes und prickelndes Gefühl sowie Jucken
- um die Entwicklung eines Karpaltunnelsyndroms zu verhindern, wobei der durch das Handgelenk verlaufende Nerv (der Mittellarmnerv) gequetscht wird, was zu Taubheitsgefühl und Schmerzen in der Hand führen kann
- nach Anwendung des Arzneimittels über einen längeren Zeitraum hinweg, vor allem bei Männern.

Weitere Informationen zu den notwendigen Anpassungen finden Sie auch in Abschnitt 2, "Anwendung von Somatropin Biopartners zusammen mit anderen Arzneimitteln".

Art der Anwendung

Nachdem das Pulver mit dem mitgelieferten Lösungsmittel gleichmäßig gemischt wurde, wird dieses Arzneimittel unter die Haut injiziert. Das bedeutet, dass die Suspension nach der Herstellung mit einer kurzen Nadel in das Fettgewebe der Haut injiziert wird. Nach der Injektion wird das Wachstumshormon über einen Zeitraum von etwa einer Woche langsam in Ihren Körper abgegeben.

Die Injektionen sollten immer am gleichen Wochentag und zur gleichen Tageszeit durchgeführt werden, damit Sie sich dies leichter merken können.

Wenn Sie das Arzneimittel selbst injizieren, erhalten Sie Anweisungen zur Herstellung und Anwendung der Injektion. Injizieren Sie sich dieses Arzneimittel nicht selbst, außer wenn Sie darin geschult worden sind und die Handhabung verstanden haben.

Injizieren Sie sich das Arzneimittel entsprechend den Vorgaben Ihres Arztes, der Ihnen auch mitteilen wird, welche Dosis Sie anwenden und wie Sie diese Dosis mit Hilfe der Ihnen verschriebenen Durchstechflaschen injizieren sollen. Bei mehrfacher Anwendung an derselben Stelle kann das Fettgewebe unter der Haut an der Injektionsstelle schrumpfen. Um dies zu verhindern, sollten Sie bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle wählen. Dadurch haben Ihre Haut und der Bereich unter Ihrer Haut Zeit, sich von einer Injektion zu erholen, bevor an dieser Stelle eine erneute Injektion erfolgt.

Wird das Arzneimittel aus Versehen in den Muskel anstelle unter die Haut injiziert, kann dies dazu führen, dass der Blutzuckerspiegel zu sehr sinkt. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, falls dies geschieht.

Informationen zur Selbstinjektion von Somatropin Biopartners

Befolgen Sie die Anweisungen sorgfältig Schritt für Schritt.

Halten Sie die folgenden Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- in der Packung geliefert
 - Somatropin Biopartners Durchstechflasche mit dem Wirkstoff
 - Somatropin Biopartners Durchstechflasche mit 1,5 ml Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
- nicht in der Packung mitgeliefert
 - eine sterile Injektionsspritze mit einer 19(19G)-Nadel oder einer breiteren Nadel zum Entnehmen des Lösungsmittels
 - eine sterile Injektionsspritze mit einer 26 Gauge(26G)-Nadel für die Injektion
 - Alkoholtupfer
 - trockene Gaze oder Wattetupfer
 - ein Pflaster
 - Schachtel zur Entsorgung der gebrauchten Spritzen und Nadeln

Herstellung der Suspension

1. Nehmen Sie den Umkarton aus dem Kühlschrank. Waschen Sie sich gründlich Ihre Hände mit Seife und Wasser und trocknen Sie sie mit einem sauberen Handtuch ab, bevor Sie Ihre Injektion vorbereiten. Dies hilft eine Infektion zu verhindern.
2. Erwärmen Sie die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel auf Raumtemperatur, indem Sie sie sanft zwischen den Handflächen hin- und herrollen. Klopfen Sie gegen die Durchstechflasche mit dem Pulver und schütteln Sie sie, um sicherzustellen, dass das Pulver frei beweglich ist.
3. Entfernen Sie, wie in Abbildung 3a gezeigt, die Schutzkappen von beiden Durchstechflaschen. Reinigen Sie die Gummistopfen beider Durchstechflaschen mit einem Alkoholtupfer (Abbildung 3b).

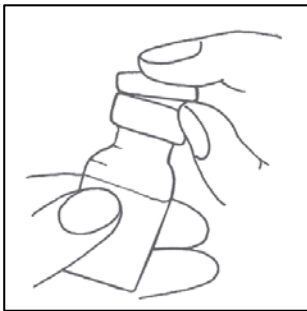


Abbildung
3a



Abbildung
3b

4. Verwenden Sie eine 1 ml-Spritze mit Skala und eine Nadel mit einem Durchmesser von mindestens 19G zur Entnahme des Lösungsmittels aus der Durchstechflasche. Entfernen Sie den Nadelschutz und füllen Sie die Spritze mit einem Luftvolumen, das dem Volumen des benötigten Lösungsmittels zur Injektion entspricht, um die Entnahme des Lösungsmittels zu erleichtern:
 - 0,4 ml in einer 1 ml-Spritze mit Skala für Somatropin Biopartners 2 mg
 - 0,6 ml in einer 1 ml-Spritze mit Skala für Somatropin Biopartners 4 mg
 - 0,9 ml in einer 1 ml-Spritze mit Skala für Somatropin Biopartners 7 mg

Stechen Sie die Nadel durch die Mitte des Gummistopfens der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel und injizieren Sie die gesamte Luft in die Durchstechflasche.

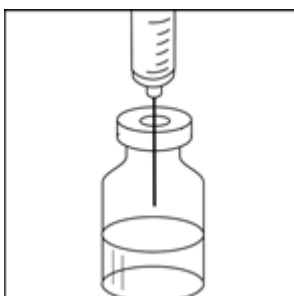


Abbildung
4

5. Drehen Sie danach die Durchstechflasche mitsamt Spritze auf den Kopf und sorgen Sie dafür, dass sich die Nadelspitze im Lösungsmittel befindet (siehe Abbildung 5). Entnehmen Sie langsam das benötigte Lösungsmittelvolumen.
Zum Entfernen von Bläschen klopfen Sie leicht gegen die Spritze. Drücken Sie den Kolben mit leichtem Druck soweit hinein, bis sämtliche Bläschen aus der Spritze und der Nadel entfernt wurden. Fahren Sie fort, die Spritze mit dem benötigten Volumen des Lösungsmittels zur Injektion zu befüllen, wie im Text von Abbildung 4 weiter oben beschrieben. Ziehen Sie die Spritzennadel aus der Durchstechflasche. Sie dürfen nicht verwendetes Lösungsmittel nicht für eine zweite Herstellung verwenden.

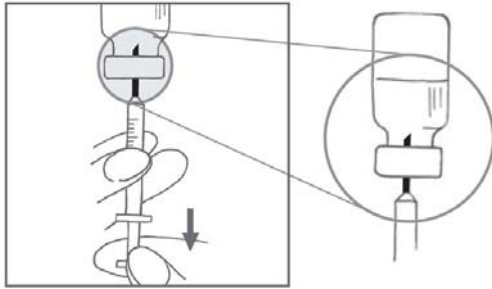


Abbildung
5

6. Injizieren Sie den gesamten Spritzeninhalt in die Durchstechflasche mit dem Pulver, indem Sie die Nadel gegen die Innenseite der Durchstechflaschenwand richten. Entfernen Sie die Spritze und entsorgen Sie diese.

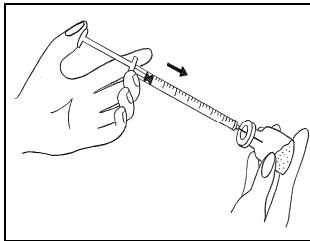


Abbildung
6

7. Schwenken Sie die Durchstechflasche kräftig, ohne dabei den Gummistopfen oben mit Ihren Fingern zu berühren, bis der Inhalt vollständig gemischt ist. Dies dauert in der Regel ungefähr 60 Sekunden, kann aber auch bis zu 90 Sekunden dauern. Beenden Sie das Schwenken der Durchstechflasche erst dann, wenn die Suspension homogen und weiß ist und sich alles auf dem Boden befindliche Pulver aufgelöst hat. Verwenden Sie sie sofort, da es sonst zu einem Ausfällen innerhalb der Suspension kommen kann, wenn diese stehen gelassen wird.
Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie bemerken, dass es nicht richtig aufgelöst werden kann.

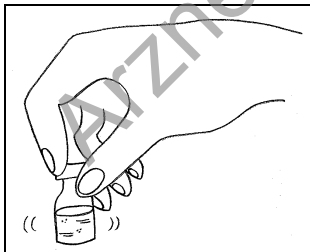


Abbildung
7

Entnahme der Suspension

8. Reinigen Sie den Gummistopfen noch einmal mit einem frischen Alkoholtupfer. Nehmen Sie eine neue Spritze mit einer 26G-Nadel. Entfernen Sie den Nadelschutz. Stechen Sie die Nadel durch die Mitte des Gummistopfens der Durchstechflasche, bis sie sich in der Suspension befindet.

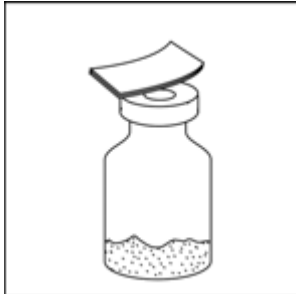


Abbildung
8

9. Drehen Sie danach die Durchstechflasche mitsamt Spritze auf den Kopf und sorgen Sie dafür, dass sich die Nadelspitze, wie in Abbildung 9 gezeigt, in der Suspension befindet. Entnehmen Sie langsam die Suspension. Da es sich um ein dickes Gemisch handelt, wird sich die Spritze möglicherweise langsam füllen. Wenn die Spritze sich nicht weiter füllt oder Bläschen zu sehen sind, klopfen Sie leicht mit Ihren Fingern gegen die Spritze. Drücken Sie den Kolben mit leichtem Druck hinein, um Bläschen zu entfernen. Fahren Sie dann fort, die Spritze mit dem richtigen Suspensionsvolumen zu befüllen, wie von Ihrem Arzt angewiesen. Ziehen Sie die Spritze aus der Durchstechflasche.

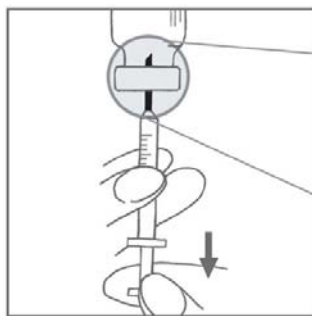


Abbildung
9

Injizieren der Suspension

10. Zum Entfernen von kleinen Luftbläschen klopfen Sie leicht gegen die Spritze. Halten Sie die Spritze aufrecht nach oben. Drücken Sie den Kolben mit leichtem Druck hinein, bis ein kleiner Suspensionstropfen an der Nadelspitze erscheint.

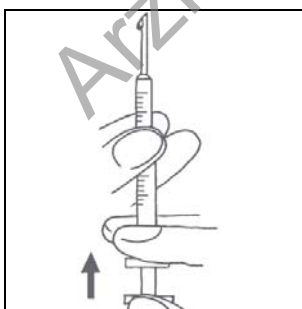


Abbildung
10

11. Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem frischen Alkoholtupfer. Sie dürfen vor der Injektion die Nadel nicht berühren oder zulassen, dass sie in Kontakt mit einer Oberfläche kommt.
12. Drücken Sie die gereinigte Hautpartie zusammen, sodass eine Falte entsteht. Halten Sie die Falte während der gesamten Injektion zwischen Daumen und Zeigefinger fest. Halten Sie die Spritze an

der Griffplatte fest. Stechen Sie die gesamte Nadel im rechten Winkel (90 Grad) in die Hautfalte, wie in Abbildung 12 gezeigt.

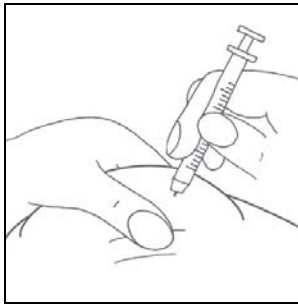


Abbildung
12

13. Injizieren Sie die Suspension über einen Zeitraum von 5 Sekunden durch leichtes Drücken des Kolbens, bis die Spritze leer ist. Lassen Sie die Haut während der Injektion langsam wieder los. Warten Sie nach der Injektion noch einige Sekunden und ziehen Sie dann die Nadel schnell heraus, wobei der Kolben noch immer vollständig heruntergedrückt bleibt. Drücken Sie sanft trockene Gaze oder einen Wattetupfer auf die Injektionsstelle. Sollte ein Blutropfen austreten, drücken Sie noch etwas länger auf die Stelle.
Kleben Sie ein Pflaster auf die Injektionsstelle.

Die Suspension ist nur zum sofortigen, einmaligen Gebrauch. Nach der Injektion müssen alle nicht verbrauchten Reste der Suspension entsorgt werden.

14. Entsorgen Sie vorsichtig alle verwendeten Injektionsnadeln und Spritzen nach einmaliger Anwendung.

Wenn Sie eine größere Menge von Somatropin Biopartners angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Somatropin Biopartners angewendet haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie zuviel dieses Arzneimittels angewendet haben, kann zu Beginn Ihr Blutzucker auf einen zu niedrigen Wert sinken. Anschließend kann er auf einen zu hohen Wert ansteigen. Eine langfristige Überdosierung kann zu einem übermäßigen Wachstum von Ohren, Nase, Lippen, Zunge und Wangenknochen führen.

Wenn Sie die Anwendung von Somatropin Biopartners vergessen haben

Dieses Arzneimittel wird einmal wöchentlich angewendet. Es ist wichtig, dass Sie jede Dosis zum vorgeschriebenen Zeitpunkt anwenden. Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, der Ihnen helfen wird, ein neues Dosierungsschema zu erstellen. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Somatropin Biopartners abbrechen

Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie die Behandlung abbrechen. Ein Aussetzen oder ein verfrühtes Beenden der Behandlung mit diesem Arzneimittel kann den Therapieerfolg beeinträchtigen.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Nebenwirkungen, die sehr häufig bei Erwachsenen berichtet wurden (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen), waren Gewebeschwellungen aufgrund von Flüssigkeitsansammlungen, ein leichter Anstieg des Blutzuckers und Kopfschmerzen. Nebenwirkungen waren im Allgemeinen von vorübergehender und leichter bis mittelschwerer Natur.

Die Entstehung von neuen Tumoren oder das erneute Auftreten vorher existierender Tumoren wurde bei der Behandlung mit Wachstumshormonen berichtet. Es ist nicht bekannt, wie häufig dies vorkommen kann. Wenn Sie jedoch der Überzeugung sind, dass dies bei Ihnen der Fall ist, wenden Sie sich an Ihren Arzt, da möglicherweise die Behandlung beendet werden muss.

Nebenwirkungen können mit den folgenden Häufigkeiten auftreten:

Häufig, kann bis zu 1 Behandelten von 10 betreffen

- Virusinfektion, die als Herpes simplex bekannt ist
- Hautanhängsel (eine harmlose Form des Hautwachstums)
- Müdigkeit
- Schwächegefühl, Unwohlsein
- Schwellungen im Gesicht
- Durst
- Schmerzen, Brustkorbschmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle
- Schmerzen im Rücken, in den Armen, Beinen, Schultern, Knochen, Gelenken
- Schlaflosigkeit
- verringertes Empfindungsvermögen, Taubheitsgefühl und Kribbeln in Fingern und Handfläche aufgrund eines eingengten Nerven am Handgelenk (Karpaltunnelsyndrom)
- Schwindelgefühl, Schläfrigkeit
- Steifheit der Muskeln oder Knochen, Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Gefühl der Schwere
- Sehnenentzündung, Gelenkschwellung, Gelenkentzündung
- Augenrötung, verminderte Sehschärfe, Vertigo (Schwindelgefühl oder Drehschwindel)
- erhöhter oder unregelmäßiger Herzschlag
- Bluthochdruck
- Nasenbluten
- Übelkeit
- erhöhter Bilirubinspiegel, einer Substanz, die durch die Leber hergestellt wird
- Entzündung der Gallenblase
- Akne, vermehrtes Schwitzen, Hautausschlag
- allergische Hautreaktionen wie Rötung, Hautreizung und Juckreiz
- Blut im Urin
- Brustwarzenschmerz
- verringerte Funktion der Nebennieren (was zu Müdigkeit führen kann)
- verringerte Funktion der Schilddrüse
- erhöhte Fettspiegel im Blut
- Gewichtszunahme
- Entstehung von Substanzen im Blut (Antikörper), die an das Wachstumshormon binden
- Änderungen von Untersuchungsergebnissen des Blutes, wie eine Änderung der Anzahl weißer Blutkörperchen oder erhöhte Spiegel von Insulin, Zucker, Natrium oder bestimmten Fetten im Blut
- Änderungen bei Leberfunktionstests
- eine Form von gutartigem Gehirntumor, Kraniopharyngeom genannt

Gelegentlich, kann bis zu 1 Behandelten von 100 betreffen

- Vergrößerung der männlichen Brust

Selten, kann bis zu 1 Behandelten von 1.000 betreffen

- Symptome eines erhöhten Drucks im Schädel wie schwere und wiederkehrende Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen

Nicht bekannt, Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- ein verringertes Ansprechen auf Insulin (Insulinresistenz)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. 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 Somatropin Biopartners aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach "Verw. bis" und dem Umkarton nach "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Aufbewahrungsbedingungen für das ungeöffnete Produkt

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Halbbarkeit nach dem Auflösen mit dem Lösungsmittel

Nach der Herstellung muss das Produkt sofort angewendet werden.

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 Somatropin Biopartners enthält

Der Wirkstoff ist Somatropin.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 2 mg Somatropin, entspricht 6 I.E. Nach der Herstellung enthalten 0,2 ml der Suspension 2 mg Somatropin (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 4 mg Somatropin, entspricht 12 I.E. Nach der Herstellung enthalten 0,4 ml der Suspension 4 mg Somatropin (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 7 mg Somatropin, entspricht 21 I.E. Nach der Herstellung enthalten 0,7 ml der Suspension 7 mg Somatropin (10 mg/ml).

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumhyaluronat, Phospholipide (Ei), Natriumdihydrogenphosphat und Dinatriumphosphat.

Wie Somatropin Biopartners aussieht und Inhalt der Packung

Somatropin Biopartners ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. Das Pulver ist weiß oder fast weiß, das Lösungsmittel eine klare Flüssigkeit.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** 2 mg (6 I.E.) Somatropin als Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas, mit einem Gummistopfen (Butyl) und einem gelben Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium und Kunststoff) verschlossen, und 1,5 ml Lösungsmittel (mittelkettige

Triglyceride) in einer Durchstechflasche aus Glas, mit einem Gummistopfen (Butyl) verschlossen.

Packungsgröße: 4 Durchstechflaschen mit Pulver und 4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel.

- **Somatropin Biopartners 4 mg:** 4 mg (12 I.E.) Somatropin als Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas, mit einem Gummistopfen (Butyl) und einem pinken Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium und Kunststoff) verschlossen, und 1,5 ml Lösungsmittel (mittelkettige Triglyceride) in einer Durchstechflasche aus Glas, mit einem Gummistopfen (Butyl) verschlossen.
Packungsgröße: 4 Durchstechflaschen mit Pulver und 4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel.
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** 7 mg (21 I.E.) Somatropin als Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas, mit einem Gummistopfen (Butyl) und einem hellblauen Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium und Kunststoff) verschlossen, und 1,5 ml Lösungsmittel (mittelkettige Triglyceride) in einer Durchstechflasche aus Glas, mit einem Gummistopfen (Butyl) verschlossen.
Packungsgröße: 4 Durchstechflaschen mit Pulver und 4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel.

Pharmazeutischer Unternehmer

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Deutschland
Tel: +49 (0)7121 948 7756
Fax: +49 (0)7121 346 255
E-Mail: info@biopartners.de

Hersteller

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarow Mazowiecki,
Polen

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt genehmigt im

Weitere Informationsquellen

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Somatropin Biopartners 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Somatropin Biopartners 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren

Somatropin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- 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, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Somatropin Biopartners und wofür wird es angewendet?

Somatropin Biopartners enthält menschliches Wachstumshormon, auch Somatropin genannt. Das Wachstumshormon reguliert das Zellwachstum und die Zellentwicklung. Wenn es das Zellwachstum den langen Knochen der Beine und der Wirbelsäule stimuliert, führt es zu einer Größenzunahme.

Dieses Arzneimittel wird angewendet zur Behandlung von unzureichendem Körperwachstum (Wachstumsstörungen) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit einer unzureichenden Sekretion von Wachstumshormon.

Es wird zur langfristigen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Somatropin Biopartners beachten?

Somatropin Biopartners darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Somatropin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie an Krebs erkrankt sind;
Sie müssen Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie einen aktiven Tumor (Krebs) haben. Tumoren müssen inaktiv und eine Tumorthherapie muss abgeschlossen sein, bevor Sie mit der Behandlung mit dem Wachstumshormon beginnen können. Ihr Arzt wird Ihre Behandlung mit diesem Arzneimittel beenden, wenn Hinweise auf ein Krebswachstum vorliegen;
- wenn Sie ein Kind sind, dessen Körper nicht mehr weiterwächst;
- wenn Sie aufgrund einer schwerwiegenden Herz- oder Magenoperation erkrankt sind;
- wenn Sie nach einem schwerwiegenden Unfall wegen mehrerer verschiedener Verletzungen behandelt werden;
- wenn bei Ihnen plötzlich schwerwiegende Atembeschwerden auftreten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Somatropin Biopartners anwenden, wenn Sie:

- an einer Erbkrankheit namens Prader-Willi-Syndrom leiden:
Sie sollten nicht mit diesem Arzneimittel behandelt werden, außer Sie leiden auch an Wachstumshormonmangel;
- früher eine Tumorerkrankung hatten:
Ihr Arzt wird Sie häufig untersuchen, um sicherzustellen, dass der Tumor nicht wieder auftritt;
- während der Wachstumshormonbehandlung Symptome wie schwere und wiederkehrende Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen bemerken, welche auf einen erhöhten Druck im Schädel zurückgeführt werden können;
- an einem organischen Wachstumshormonmangel (Wachstumshormonmangel aufgrund einer Schädigung der Hypophyse oder eines Gehirnteils, der Hypothalamus genannt wird) oder einer verringerten Ausschüttung von Hypophysenhormonen leiden:
Ihr Arzt wird die Konzentration Ihrer Nebennierenhormone (Glukokortikoide) untersuchen, da diese nach Beginn der Therapie mit Wachstumshormon eventuell angepasst werden müssen.

Überwachung während der Behandlung

- Ihr Arzt wird möglicherweise die Zuckerkonzentration in Ihrem Urin oder Blut kontrollieren, da er durch dieses Arzneimittel beeinflusst werden kann.
- Ihre Schilddrüsenfunktion muss regelmäßig untersucht werden, da dieses Arzneimittel die Menge an Schilddrüsenhormon im Blut beeinflussen kann.
Wenn die Schilddrüse nicht ordnungsgemäß arbeitet, wirkt dieses Arzneimittel unter Umständen nicht optimal.
- Informieren Sie den Arzt, wenn Sie während der Behandlung zu hinken beginnen.
- Wenn Sie früher schon einmal einen Tumor hatten, wird Ihr Arzt Sie vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung untersuchen. Es kann sein, dass der Arzt die Behandlung aufgrund eines neuen Tumorwachstums beenden wird.
- Wenn Sie eine ungewöhnlich gekrümmte Wirbelsäule haben, wird Ihr Arzt Sie auf eine Verschlechterung dieser Erkrankung überwachen.

Kinder unter 2 Jahren

Dieses Arzneimittel sollte bei Kleinkindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von Somatropin Biopartners 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.

Informieren Sie insbesondere dann Ihren Arzt, falls Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen oder vor Kurzem eingenommen haben. Ihr Arzt muss möglicherweise die Dosis von Somatropin Biopartners oder der anderen Arzneimittel anpassen:

- Kortikosteroide wie Cortison oder Prednisolon: Arzneimittel zur Verringerung von Entzündungen oder der Unterdrückung des Immunsystems, zur Verhinderung von Abstoßreaktionen bei Organtransplantaten oder zur Behandlung von Asthma
- Thyroxin: Ein Arzneimittel zur Behandlung einer verringerten Schilddrüsenfunktion
- Insulin: Ein Arzneimittel zur Senkung der Blutzuckerspiegel
Der Arzt wird Sie während der Behandlung sorgfältig überwachen, da die Wirkung von Insulin verringert werden kann.
- Einzunehmendes Östrogen oder andere Sexualhormone
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie
- Ciclosporin: Ein Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie sollten Somatropin Biopartners während der Schwangerschaft oder wenn Sie versuchen, schwanger zu werden, nicht anwenden.

Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Wenn Sie stillen, dürfen Sie dieses Arzneimittel nur dann anwenden, wenn Ihr Arzt entscheidet, dass dies unbedingt erforderlich ist.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Somatropin Biopartners hat keine oder vernachlässigbare Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Somatropin Biopartners

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

3. Wie ist Somatropin Biopartners anzuwenden?

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

Dieses Arzneimittel wird einmal pro Woche injiziert.

Ihr Arzt wird die Dosis wie unten beschrieben berechnen. Die Dosen können im Einzelfall abweichen und Ihr Arzt wird Ihnen immer die kleinste wirksame Dosis entsprechend Ihrem speziellen Bedarf verschreiben.

Ihre Dosis sollte alle 6 Monate durch Ihren Arzt kontrolliert werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 0,5 mg Somatropin pro Kilogramm Körpergewicht, welche einmal wöchentlich injiziert wird.

Die wöchentliche Dosis von 0,5 mg Somatropin pro Kilogramm Körpergewicht sollte nicht überschritten werden, da nur unzureichende Erfahrungen mit hohen Dosen bei Kindern vorliegen.

Somatropin Biopartners 10 mg reicht für die Anwendung bei Kindern von bis zu 20 kg Körpergewicht aus. Somatropin Biopartners 20 mg reicht für die Anwendung bei Kindern von bis zu 40 kg Körpergewicht aus. Wenn Sie mehr als 40 kg wiegen, müssen zwei Durchstechflaschen verwendet werden.

Das maximale Injektionsvolumen pro Injektionsstelle darf 1 ml nicht überschreiten. Daher muss, wenn Sie mehr als 40 kg wiegen, das Gesamtinjektionsvolumen gleichmäßig auf zwei Injektionsstellen aufgeteilt werden, da mehr als 1 ml der Suspension erforderlich ist.

Weitere Informationen zu den notwendigen Anpassungen finden Sie auch in Abschnitt 2, "Anwendung von Somatropin Biopartners zusammen mit anderen Arzneimitteln".

Art der Anwendung

Nachdem das Pulver mit dem mitgelieferten Lösungsmittel gleichmäßig gemischt wurde, wird dieses Arzneimittel unter die Haut injiziert. Das bedeutet, dass die Suspension nach der Herstellung mit einer kurzen Nadel in das Fettgewebe der Haut injiziert wird. Nach der Injektion wird das Wachstumshormon über einen Zeitraum von etwa einer Woche langsam in Ihren Körper abgegeben.

Die Injektionen sollten immer am gleichen Wochentag und zur gleichen Tageszeit durchgeführt werden, damit Sie sich dies leichter merken können.

Wenn Sie das Arzneimittel selbst injizieren, erhalten Sie Anweisungen zur Herstellung und Anwendung der Injektion. Injizieren Sie sich dieses Arzneimittel nicht selbst, außer wenn Sie darin geschult worden sind und die Handhabung verstanden haben.

Injizieren Sie sich das Arzneimittel entsprechend den Vorgaben Ihres Arztes, der Ihnen auch mitteilen wird, welche Dosis Sie anwenden und wie Sie diese Dosis mit Hilfe der Ihnen verschriebenen Durchstechflaschen injizieren sollen. Bei mehrfacher Anwendung an derselben Stelle kann das Fettgewebe unter der Haut an der Injektionsstelle schrumpfen. Um dies zu verhindern, sollten Sie bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle wählen. Dadurch haben Ihre Haut und der Bereich unter Ihrer Haut Zeit, sich von einer Injektion zu erholen, bevor an dieser Stelle eine erneute Injektion erfolgt.

Wird das Arzneimittel aus Versehen in den Muskel anstelle unter die Haut injiziert, kann dies dazu führen, dass der Blutzuckerspiegel zu sehr sinkt. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, falls dies geschieht.

Informationen zur Selbstinjektion von Somatropin Biopartners

Befolgen Sie die Anweisungen sorgfältig Schritt für Schritt.

Halten Sie die folgenden Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- in der Packung geliefert
 - Somatropin Biopartners Durchstechflasche mit dem Wirkstoff
 - Somatropin Biopartners Durchstechflasche mit 1,5 ml Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
- nicht in der Packung mitgeliefert
 - eine sterile Injektionsspritze mit einer 19(19G)-Nadel oder einer breiteren Nadel zum Entnehmen des Lösungsmittels
 - eine sterile Injektionsspritze mit einer 26 Gauge(26G)-Nadel für die Injektion
 - Alkoholtupfer
 - trockene Gaze oder Wattetupfer
 - ein Pflaster
 - Schachtel zur Entsorgung der gebrauchten Spritzen und Nadeln

Herstellung der Suspension

1. Nehmen Sie den Umkarton aus dem Kühlschrank. Waschen Sie sich gründlich Ihre Hände mit Seife und Wasser und trocknen Sie sie mit einem sauberen Handtuch ab, bevor Sie Ihre Injektion vorbereiten. Dies hilft eine Infektion zu verhindern.
2. Erwärmen Sie die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel auf Raumtemperatur, indem Sie sie sanft zwischen den Handflächen hin- und herrollen. Klopfen Sie gegen die Durchstechflasche mit dem Pulver und schütteln Sie sie, um sicherzustellen, dass das Pulver frei beweglich ist.
3. Entfernen Sie, wie in Abbildung 3a gezeigt, die Schutzkappen von beiden Durchstechflaschen. Reinigen Sie die Gummistopfen beider Durchstechflaschen mit einem Alkoholtupfer (Abbildung 3b).

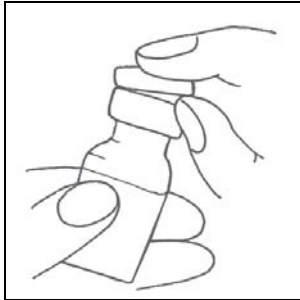


Abbildung
3a



Abbildung
3b

4. Verwenden Sie eine 1 ml- oder 2 ml-Spritze mit Skala und eine Nadel mit einem Durchmesser von mindestens 19G zur Entnahme des Lösungsmittels aus der Durchstechflasche. Entfernen Sie den Nadelschutz und füllen Sie die Spritze mit einem Luftvolumen, das dem Volumen des benötigten Lösungsmittels zur Injektion entspricht, um die Entnahme des Lösungsmittels zu erleichtern:
 - 0,7 ml in einer 1 ml-Spritze mit Skala für Somatropin Biopartners 10 mg
 - 1,2 ml in einer 2 ml-Spritze mit Skala für Somatropin Biopartners 20 mg

Stechen Sie die Nadel durch die Mitte des Gummistopfens der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel und injizieren Sie die gesamte Luft in die Durchstechflasche.

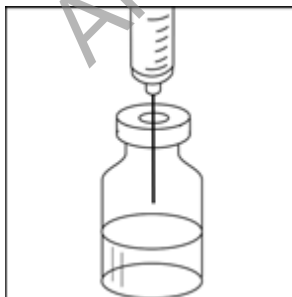


Abbildung
4

5. Drehen Sie danach die Durchstechflasche mitsamt Spritze auf den Kopf und sorgen Sie dafür, dass sich die Nadelspitze im Lösungsmittel befindet (siehe Abbildung 5). Entnehmen Sie langsam das benötigte Lösungsmittelvolumen.

Zum Entfernen von Bläschen klopfen Sie leicht gegen die Spritze. Drücken Sie den Kolben mit leichtem Druck soweit hinein, bis sämtliche Bläschen aus der Spritze und der Nadel entfernt wurden. Fahren Sie fort, die Spritze mit dem benötigten Volumen des Lösungsmittels zur Injektion zu befüllen, wie im Text von Abbildung 4 weiter oben beschrieben. Ziehen Sie die Spritzennadel aus der Durchstechflasche. Sie dürfen nicht verwendetes Lösungsmittel nicht für eine zweite Herstellung verwenden.

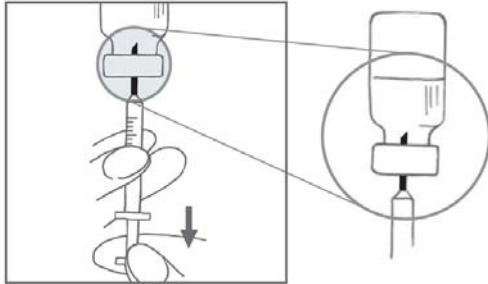


Abbildung
5

6. Injizieren Sie den gesamten Spritzeninhalt in die Durchstechflasche mit dem Pulver, indem Sie die Nadel gegen die Innenseite der Durchstechflaschenwand richten. Entfernen Sie die Spritze und entsorgen Sie diese.

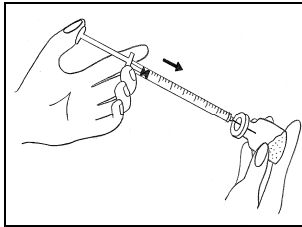


Abbildung
6

7. Schwenken Sie die Durchstechflasche kräftig, ohne dabei den Gummistopfen oben mit Ihren Fingern zu berühren, bis der Inhalt vollständig gemischt ist. Dies dauert in der Regel ungefähr 60 Sekunden, kann aber auch bis zu 90 Sekunden dauern. Beenden Sie das Schwenken der Durchstechflasche erst dann, wenn die Suspension homogen und weiß ist und sich alles auf dem Boden befindliche Pulver aufgelöst hat. Verwenden Sie sie sofort, da es sonst zu einem Ausfällen innerhalb der Suspension kommen kann, wenn diese stehen gelassen wird. Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie bemerken, dass es nicht richtig aufgelöst werden kann.

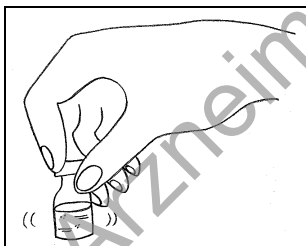


Abbildung
7

Entnahme der Suspension

8. Reinigen Sie den Gummistopfen noch einmal mit einem frischen Alkoholtupfer. Nehmen Sie eine neue Spritze mit einer 26G-Nadel. Entfernen Sie den Nadelschutz. Stechen Sie die Nadel durch die Mitte des Gummistopfens der Durchstechflasche, bis sie sich in der Suspension befindet.



Abbildung
8

9. Drehen Sie danach die Durchstechflasche mitsamt Spritze auf den Kopf und sorgen Sie dafür, dass sich die Nadelspitze, wie in Abbildung 9 gezeigt, in der Suspension befindet. Entnehmen Sie langsam die Suspension. Da es sich um ein dickes Gemisch handelt, wird sich die Spritze möglicherweise langsam füllen. Wenn die Spritze sich nicht weiter füllt oder Bläschen zu sehen sind, klopfen Sie leicht mit Ihren Fingern gegen die Spritze. Drücken Sie den Kolben mit leichtem Druck hinein, um Bläschen zu entfernen. Fahren Sie dann fort, die Spritze mit dem richtigen Suspensionsvolumen zu befüllen, wie von Ihrem Arzt angewiesen. Ziehen Sie die Spritze aus der Durchstechflasche.

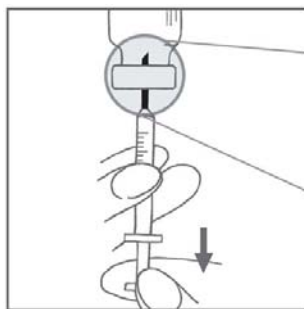


Abbildung
9

Injizieren der Suspension

10. Zum Entfernen von kleinen Luftbläschen klopfen Sie leicht gegen die Spritze. Halten Sie die Spritze aufrecht nach oben. Drücken Sie den Kolben mit leichtem Druck hinein, bis ein kleiner Suspensionstropfen an der Nadelspitze erscheint.

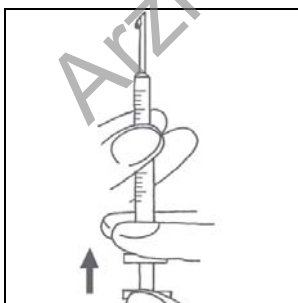


Abbildung
10

11. Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem frischen Alkoholtupfer. Sie dürfen vor der Injektion die Nadel nicht berühren oder zulassen, dass sie in Kontakt mit einer Oberfläche kommt.

12. Drücken Sie die gereinigte Hautpartie zusammen, sodass eine Falte entsteht. Halten Sie die Falte während der gesamten Injektion zwischen Daumen und Zeigefinger fest. Halten Sie die Spritze an der Griffplatte fest. Stechen Sie die gesamte Nadel im rechten Winkel (90 Grad) in die Hautfalte, wie in Abbildung 12 gezeigt.

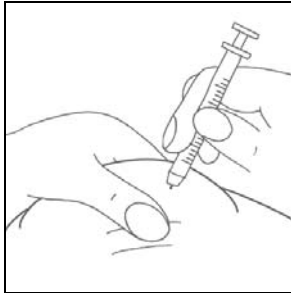


Abbildung
12

13. Injizieren Sie die Suspension über einen Zeitraum von 5 Sekunden durch leichtes Drücken des Kolbens, bis die Spritze leer ist. Lassen Sie die Haut während der Injektion langsam wieder los. Warten Sie nach der Injektion noch einige Sekunden und ziehen Sie dann die Nadel schnell heraus, wobei der Kolben noch immer vollständig heruntergedrückt bleibt. Drücken Sie sanft trockene Gaze oder einen Wattetupfer auf die Injektionsstelle. Sollte ein Blutropfen austreten, drücken Sie noch etwas länger auf die Stelle.
Kleben Sie ein Pflaster auf die Injektionsstelle.

Die Suspension ist nur zum sofortigen, einmaligen Gebrauch. Nach der Injektion müssen alle nicht verbrauchten Reste der Suspension entsorgt werden.

14. Entsorgen Sie vorsichtig alle verwendeten Injektionsnadeln und Spritzen nach einmaliger Anwendung.

Wenn Sie eine größere Menge von Somatropin Biopartners angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Somatropin Biopartners angewendet haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie zuviel dieses Arzneimittels angewendet haben, kann zu Beginn Ihr Blutzucker auf einen zu niedrigen Wert sinken. Anschließend kann er auf einen zu hohen Wert ansteigen. Eine langfristige Überdosierung kann zu einem übermäßigen Wachstum von Ohren, Nase, Lippen, Zunge und Wangenknochen führen.

Wenn Sie die Anwendung von Somatropin Biopartners vergessen haben

Dieses Arzneimittel wird einmal wöchentlich angewendet. Es ist wichtig, dass Sie jede Dosis zum vorgeschriebenen Zeitpunkt anwenden. Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, der Ihnen helfen wird, ein neues Dosierungsschema zu erstellen. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Somatropin Biopartners abbrechen

Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie die Behandlung abbrechen. Ein Aussetzen oder ein verfrühtes Beenden der Behandlung mit diesem Arzneimittel kann den Therapieerfolg beeinträchtigen.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Nebenwirkungen, die sehr häufig berichtet wurden (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen), waren Schwellungen an der Injektionsstelle und die Entstehung von Substanzen im Blut (Antikörper), die an das Wachstumshormon binden. Nebenwirkungen waren im Allgemeinen von vorübergehender und leichter bis mittelschwerer Natur.

Die Entstehung von neuen Tumoren oder das erneute Auftreten vorher existierender Tumoren wurde bei der Behandlung mit Wachstumshormonen berichtet. Es ist nicht bekannt, wie häufig dies vorkommen kann. Wenn Sie jedoch der Überzeugung sind, dass dies bei Ihnen der Fall ist, wenden Sie sich an Ihren Arzt, da möglicherweise die Behandlung beendet werden muss.

Nebenwirkungen können mit den folgenden Häufigkeiten auftreten:

Häufig, kann bis zu 1 Behandelten von 10 betreffen

- Müdigkeit oder Gewichtszunahme aufgrund einer nicht ordnungsgemäß arbeitenden Schilddrüse
- verringerte Funktion der Nebennieren (was zu Müdigkeit führen kann)
- leichter Anstieg der Blutzuckers
- Kopfschmerzen, Lethargie (Antriebslosigkeit), Schwindelgefühl
- Erbrechen, Magenschmerzen
- Verfärbung der Haut
- Schmerzen in den Gelenken, Armen oder Beinen
- Schmerzen, Verfärbungen, Schwellungen, Verhärtungen, Rötung oder Wärmegefühl an der Injektionsstelle
- Gewebeschwellungen
- Fieber
- Änderungen von Konzentrationen bestimmter Hormone im Blut

Selten, kann bis zu 1 Behandelten von 100 betreffen

- ungewöhnliche Empfindungen wie Kribbeln, Prickeln und Jucken
- hoher Blutdruck

Sehr selten, kann bis zu 1 Behandelten von 1.000 betreffen

- Schläfrigkeit
- Vergrößerung der männlichen Brust

Nicht bekannt, Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- ein verringertes Ansprechen auf Insulin (Insulinresistenz)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. 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 Somatropin Biopartners aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach "Verw. bis" und dem Umkarton nach "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Aufbewahrungsbedingungen für das ungeöffnete Produkt

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Haltbarkeit nach dem Auflösen mit dem Lösungsmittel

Nach der Herstellung muss das Produkt sofort angewendet werden.

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 Somatropin Biopartners enthält

Der Wirkstoff ist Somatropin.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 10 mg Somatropin, entspricht 30 I.E. Nach der Herstellung enthalten 0,5 ml der Suspension 10 mg Somatropin (20 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 20 mg Somatropin, entspricht 60 I.E. Nach der Herstellung enthalten 1 ml der Suspension 20 mg Somatropin (20 mg/ml).

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumhyaluronat, Phospholipide (Ei), Natriumdihydrogenphosphat und Dinatriumphosphat.

Wie Somatropin Biopartners aussieht und Inhalt der Packung

Somatropin Biopartners ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. Das Pulver ist weiß oder fast weiß, das Lösungsmittel eine klare Flüssigkeit.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** 10 mg (30 I.E.) Somatropin als Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas, mit einem Gummistopfen (Butyl) und einem hellgrünen Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium und Kunststoff) verschlossen, und 1,5 ml Lösungsmittel (mittelkettige Triglyceride) in einer Durchstechflasche aus Glas, mit einem Gummistopfen (Butyl) verschlossen.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel und 4 Durchstechflaschen mit Pulver und 4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel.
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** 20 mg (60 I.E.) Somatropin als Pulver in einer Durchstechflasche aus Glas, mit einem Gummistopfen (Butyl) und einem grünen Flip-off-Schnappdeckel (Aluminium und Kunststoff) verschlossen, und 1,5 ml Lösungsmittel (mittelkettige Triglyceride) in einer Durchstechflasche aus Glas, mit einem Gummistopfen (Butyl) verschlossen.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel und 4 Durchstechflaschen mit Pulver und 4 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Deutschland
Tel: +49 (0)7121 948 7756
Fax: +49 (0)7121 346 255
E-Mail: info@biopartners.de

Hersteller

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarow Mazowiecki,
Polen

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt genehmigt im

Weitere Informationsquellen

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen