

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

* Humanes Wachstumshormon, das aus *Escherichia coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie gewonnen wurde.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

NutropinAq ist eine Lösung zur subkutanen Anwendung. Die durchsichtige, farblose und sterile Lösung zur Mehrfachanwendung ist in einer Zylinderampulle aus Glas abgefüllt, verschlossen mit einem Gummistopfen sowie einem Septum.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge ungenügender Sekretion von endogenem Wachstumshormon.
- Langzeitbehandlung von Wachstumsstörungen infolge Turner-Syndrom.
- Behandlung von präpubertären Kindern mit Wachstumsstörungen infolge chronischer Niereninsuffizienz bis zum Zeitpunkt einer Nierentransplantation.
- Substitution von endogenem Wachstumshormon bei Erwachsenen, die entweder bereits seit der Kindheit oder seit dem Erwachsenenalter an einem Wachstumshormonmangel leiden. Vor der Behandlung ist ein Wachstumshormonmangel entsprechend nachzuweisen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

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

Dosierung

Wachstumsstörungen bei Kindern infolge ungenügender Sekretion von Wachstumshormon:
0,025 - 0,035 mg/kg Körpergewicht als tägliche subkutane Injektion.

Die Somatropin-Therapie sollte bei Kindern und Jugendlichen fortgeführt werden, bis ihre Epiphysenfugen geschlossen sind.

Wachstumsstörungen infolge Turner-Syndrom:

Bis zu 0,05 mg/kg Körpergewicht als tägliche subkutane Injektion.

Die Somatropin-Therapie sollte bei Kindern und Jugendlichen fortgeführt werden, bis ihre Epiphysenfugen geschlossen sind.

Wachstumsstörungen infolge chronischer Niereninsuffizienz:

Bis zu 0,05 mg/kg Körpergewicht als tägliche subkutane Injektion.

Die Somatropin-Therapie sollte bei Kindern und Jugendlichen fortgeführt werden, bis ihre Epiphysenfugen geschlossen sind oder bis zum Zeitpunkt einer Nierentransplantation.

Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen:

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

Art der Anwendung

Die Injektionslösung sollte jeden Tag subkutan verabreicht werden. Die Injektionsstelle sollte gewechselt werden.

Hinweise für die Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Somatropin darf nicht zur Wachstumsförderung bei Patienten mit geschlossenen Epiphysenfugen angewendet werden.

Wachstumshormon darf bei Patienten mit aktivem Neoplasma nicht angewendet werden. Die NutropinAq-Therapie muss abgebrochen werden, falls es Anzeichen für ein Tumorstadium gibt.

Eine Therapie mit Wachstumshormon darf nicht begonnen werden bei Patienten mit akuter, schwerer Erkrankung infolge Komplikationen nach einer Herz- oder Bauchoperation, multiplen Unfallverletzungen oder bei Patienten mit akuter Ateminsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel sollte die Diagnose in Abhängigkeit von der Ätiologie gestellt werden:

Bei Beginn im Erwachsenenalter: Der Patient muss einen Wachstumshormonmangel aufgrund einer hypothalamischen oder hypophysären Erkrankung und zusätzlich mindestens einen anderen diagnostizierten Hormonmangel (außer Prolaktin) haben. Die Untersuchung auf Wachstumshormonmangel sollte erst dann durchgeführt werden, wenn eine angemessene Substitutionstherapie für den Mangel an anderen Hormonen eingeleitet worden ist.

Bei Beginn im Kindesalter: Patienten, die in der Kindheit einen Wachstumshormonmangel hatten, sollten erneut getestet werden, um einen Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter zu bestätigen, bevor die Substitutionstherapie mit NutropinAq begonnen wird.

Patienten mit bereits, sekundär zu einer intrakraniellen Läsion, bestehenden Tumoren oder Wachstumshormonmangel, sollten routinemäßig auf Progression oder Rezidiv der zugrunde liegenden Erkrankung überprüft werden. Patienten, die im Kindesalter eine Krebserkrankung überstanden haben und auf ihre erste Neoplasma-Erkrankung folgend mit NutropinAq behandelt wurden, zeigten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines sekundären Neoplasmas. Bei Patienten, die aufgrund ihrer ersten Neoplasma-Erkrankung am Kopf bestrahlt wurden, traten intrakranielle Tumore, insbesondere Meningiome, als häufigste sekundäre Neoplasmen auf.

Patienten mit einer intrakraniellen Läsion in der Anamnese sollten in regelmäßigen Abständen auf ein Fortschreiten oder Wiederauftreten der Läsion hin untersucht werden.

NutropinAq ist nicht indiziert für die Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen aufgrund eines genetisch bedingten Prader-Willi-Syndroms, außer sie haben auch einen diagnostizierten Wachstumshormonmangel. Es gab Berichte über Schlafapnoe und plötzlichen Tod nach Beginn der Therapie mit Wachstumshormon bei Kindern mit Prader-Willi-Syndrom, die einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren hatten: Schwere Adipositas, obstruktive Erkrankung der oberen Atemwege oder Schlafapnoe in der Anamnese, ungeklärter Atemwegsinfekt.

Die Wirkungen von Wachstumshormon auf die Genesung wurden in zwei placebokontrollierten klinischen Studien mit 522 erwachsenen, schwerkranken Patienten mit Komplikationen nach einer Herz- oder Bauchoperation, multiplen Unfallverletzungen oder mit akuter Ateminsuffizienz untersucht. Die Sterblichkeit war bei den Patienten, die mit Wachstumshormon (Dosen von 5,3 - 8 mg/Tag) behandelt wurden, höher (41,9 % gegenüber 19,3 %) als bei den Patienten, die ein Placebo verabreicht bekamen.

Die Sicherheit einer Fortsetzung der Somatropin-Therapie wurde bei Patienten, die aufgrund akuter schwerer Erkrankungen infolge Komplikationen nach Herz- oder Bauchoperationen, multiplen Unfallverletzungen oder akuter schwerer Atemstörung intensivmedizinisch behandelt werden und Substitutionsdosen für zugelassene Indikationen erhalten, nicht nachgewiesen. Aus diesem Grund sollte in Bezug auf die Fortsetzung der Behandlung eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiko erfolgen.

Patienten mit Wachstumshormonmangel infolge chronischer Niereninsuffizienz sollten regelmäßig auf ein Fortschreiten der renalen Osteodystrophie untersucht werden. Epiphysenlösung und aseptische Nekrose des Hüftkopfes könnten bei Kindern mit fortgeschrittener renaler Osteodystrophie und bei Wachstumshormonmangel auftreten. Es ist unsicher, ob diese Probleme durch die Wachstumshormon-Therapie beeinflusst werden. Ärzte und Eltern sollten aufmerksam werden, wenn mit NutropinAq behandelte Patienten zu hinken beginnen oder über Hüftbeschwerden oder Schmerzen im Knie klagen.

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

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

Über intrakraniellen Hochdruck mit Papillenödem, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und/

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

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

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

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

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

Pankreatitis bei Kindern

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei mit Somatotropin behandelten Patienten kann ein zuvor nicht diagnostizierter zentraler (sekundärer) Hypoadrenalismus aufgedeckt werden, wodurch eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie erforderlich wird. Darüber hinaus kann bei Patienten, die aufgrund eines zuvor diagnostizierten Hypoadrenalismus bereits eine Glukokor-

tikoid-Substitutionstherapie erhalten, nach Beginn der Somatotropin-Therapie eine Erhöhung der Erhaltungs- oder Stressdosis erforderlich sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für NutropinAq liegen keine klinischen Daten über die Anwendung während einer Schwangerschaft vor. Daher ist das Risiko für den Menschen nicht bekannt. Obwohl tiereperimentelle Studien auf kein potentielles Risiko während der Schwangerschaft hindeuten, sollte NutropinAq bei Eintritt einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Während der Schwangerschaft wird mütterliches Somatotropin größtenteils durch plazentares Wachstumshormon ersetzt.

Es ist nicht bekannt, ob Somatotropin in die Muttermilch übergeht. Eine Resorption von intaktem Protein aus dem Magen-Darm-Trakt des Säuglings ist jedoch unwahrscheinlich.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von NutropinAq auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die sowohl bei mit Nutropin oder NutropinAq behandelten Erwachsenen als auch Kindern berichtet wurden, sind in der Tabelle auf Seite 3 aufgeführt und basieren auf den Ergebnissen klinischer Studien für alle zugelassenen Indikationen (642 Patienten) sowie auf einer Anwendungsbeobachtung (National Cooperative Growth Study (NCGS) mit 35.344 Patienten). Ungefähr 2,5 % der Patienten der NCGS-Studie zeigten mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen. Die meisten dieser Nebenwirkungen werden unter der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ beschrieben.

Zusätzlich werden indikationsspezifische Nebenwirkungen aus denselben Studien im Anschluss an die Tabelle gelistet.

Innerhalb der Systemorganklassen wird die Häufigkeit der Nebenwirkungen wie folgt klassifiziert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad angegeben. (siehe Tabelle Seite 3).

Wie bei allen rekombinanten Proteinen kann ein kleiner Prozentsatz der Patienten Antikörper gegen das Protein Somatotropin entwickeln. Die Bindungskapazität der Antikörper gegen Wachstumshormon lag bei den mit NutropinAq behandelten Personen unter 2 mg/l. Eine nachteilige Beeinflussung der Wachstumsrate konnte nicht festgestellt werden.

Patienten mit endokrinologischen Störungen haben ein höheres Risiko, eine Epiphysolyse zu entwickeln.

Indikationsspezifische Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Kinder:

Wachstumsstörungen infolge ungenügender Sekretion von Wachstumshormon (n = 236)

Häufig: ZNS-Neoplasma (2 Patienten mit wieder-

kehrendem Medulloblastom, 1 Patient mit Histiocytom). Siehe auch Abschnitt 4.4.

Wachstumsstörungen infolge Turner-Syndrom (n = 108)

Häufig: Menorrhagie.

Wachstumsstörungen infolge chronischer Niereninsuffizienz (n = 171)

Häufig: Nierenversagen, Peritonitis, Knochennekrose, erhöhter Kreatininspiegel.

Kinder mit chronischer Niereninsuffizienz, die mit NutropinAq behandelt werden, haben ein höheres Risiko für die Entwicklung eines intrakraniellen Hochdrucks, obgleich Kinder mit organisch bedingtem Wachstumshormonmangel und Turner-Syndrom auch ein erhöhtes Auftreten zeigten. Das höchste Risiko besteht am Anfang der Behandlung.

Erwachsene:

Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen (n = 127)

Sehr häufig: Parästhesie.

Häufig: Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Schlaflosigkeit, Störung der Synovialis, Arthrose, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Brustschmerzen, Gynäkomastie.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Somatotropin und Analoga, ATC-Code: H01 AC 01

Somatotropin stimuliert bei Kindern mit einem Mangel an endogenem Wachstumshormon die Wachstumsrate und erhöht die Körpergröße, die sie als Erwachsene erreichen. Die Behandlung von Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel mit Somatotropin führt zu einer Abnahme der Fettmasse, zu einer Erhöhung der fettfreien Körpermasse und zu einer Erhöhung der Knochendichte der Wirbelsäule. Zu den Stoffwechselveränderungen, die bei diesen Patienten beobachtet wurden, gehört eine Normalisierung des IGF-1-Serumspiegels.

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

Folgende Wirkungen von menschlichem Wachstumshormon wurden belegt:

Gewebewachstum

1. Skelettwachstum: Wachstumshormon und sein Mediator IGF-1 stimulieren das Skelettwachstum bei Kindern mit Wachstumshormonmangel über eine Wirkung auf die Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen. Dies führt zu einem messbaren Anstieg der Körpergröße, bis diese Epiphysenfugen am Ende der Pubertät zusammenwachsen.

2. Zellwachstum: Die Behandlung mit Somatotropin führt zu einem Anstieg sowohl der Menge als auch der Größe der Skelettmuskelzellen.

3. Organwachstum: Wachstumshormon vergrößert die inneren Organe, einschließlich der Nieren, und erhöht die Menge der roten Blutkörperchen.

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

Proteinstoffwechsel

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

Kohlenhydratstoffwechsel

Patienten mit ungenügender Wachstumshormonsekretion weisen manchmal eine Nüchtern-

Hypoglykämie auf, die durch eine Behandlung mit Somatotropin verbessert wird. Eine Wachstumshormontherapie kann die Insulin-Sensitivität senken und die Glukosetoleranz beeinträchtigen.

Mineralstoffwechsel

Somatotropin induziert eine Retention von Natrium, Kalium und Phosphor. Nach der NutropinAq-Therapie erhöht sich bei Patienten mit Wachstumshormonmangel die Serumkonzentration von anorganischem Phosphor aufgrund von Stoffwechselaktivitäten in Verbindung mit dem Kno-

chenwachstum und einer erhöhten tubulären Rückresorption in der Niere. Das Serumcalcium wird durch Somatotropin nicht signifikant verändert. Erwachsene mit Wachstumshormonmangel weisen eine geringe Knochendichte auf, und bei Patienten, die in der Kindheit einen Wachstumshormonmangel hatten, hat sich gezeigt, dass NutropinAq die Knochendichte der Wirbelsäule dosisabhängig erhöht.

Bindegewebsstoffwechsel

Somatotropin stimuliert die Synthese von Chondroitinsulfat und Kollagen sowie die Ausscheidung von L-Hydroxyprolin über den Urin.

Körperzusammensetzung

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemein

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von NutropinAq wurden nur bei gesunden männlichen Erwachsenen untersucht.

Resorption: Die absolute Bioverfügbarkeit von rekombinantem menschlichem Wachstumshormon nach subkutaner Anwendung liegt bei ungefähr 80 %.

Verteilung: Tierversuche mit Somatotropin zeigten, dass sich das Wachstumshormon in stark durchbluteten Organen anreichert, besonders in Leber und Niere. Das Verteilungsvolumen von Somatotropin im Steady state bei gesunden männlichen Erwachsenen liegt bei ungefähr 50 ml/kg Körpergewicht, was annähernd dem Serumvolumen entspricht.

Metabolismus: Es zeigte sich, dass sowohl Leber als auch Niere wichtige Proteinabbauelemente für das Wachstumshormon sind. Tierstudien lassen vermuten, dass die Niere das vorrangige Clearance-Organ ist. Das Wachstumshormon wird am Glomerulus filtriert und im proximalen Tubulus reabsorbiert. Es wird dann innerhalb der Nierenzellen in seine Aminosäuren aufgespalten, die danach in den systemischen Kreislauf zurückgeführt werden.

Elimination: Nach der subkutanen Bolus-Gabe beträgt die durchschnittliche terminale Halbwertszeit $t_{1/2}$ von Somatotropin ungefähr 2,3 Stunden. Nach intravenöser Bolus-Gabe von Somatotropin liegt die mittlere terminale Halbwertszeit $t_{1/2\beta}$ oder $t_{1/2\gamma}$ bei ungefähr 20 Minuten, und die durchschnittliche Clearance umfasst einen Bereich von 116 - 174 ml/h/kg.

Verfügbare Daten aus der Literatur lassen vermuten, dass die Somatotropin-Clearance bei Erwachsenen und Kindern ähnlich ist.

Patientenspezifisch

Clearance und durchschnittliche terminale Halbwertszeit $t_{1/2}$ von Somatotropin bei Erwachsenen und Kindern mit Wachstumshormonmangel sind

den Werten ähnlich, die bei gesunden Probanden beobachtet wurden.

Kinder und Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz und Nierenerkrankungen im Endstadium neigen zu einer geringeren Clearance als gesunde Personen. Auch kann die endogene Wachstumshormonproduktion bei einigen Menschen mit Nierenerkrankungen im Endstadium ansteigen. Bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz oder Nierenerkrankungen im Endstadium, die mit den derzeit verwendeten Dosierungen behandelt wurden, wurde jedoch keine Kumulation von Somatotropin festgestellt.

Die wenigen veröffentlichten Daten über exogen verabreichtes Somatotropin lassen vermuten, dass die Resorptions- und Eliminations-Halbwertszeiten sowie die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration t_{max} bei Patienten mit Turner-Syndrom ähnlich sind wie bei Menschen der Normalbevölkerung sowie mit Wachstumshormonmangel.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme der Somatotropin-Clearance bemerkt. Die klinische Bedeutung dieser Abnahme ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von NutropinAq wurde an Ratten und Affen getestet. Es ergaben sich keine relevanten toxikologischen Befunde. Studien zur Karzinogenität, Mutagenität und Reproduktion wurden mit NutropinAq nicht durchgeführt.

Aufgrund seiner hormonellen Aktivität könnte Somatotropin bei Patienten mit einem vorhandenen Tumor eine verstärkende Wirkung auf das Tumorstadium ausüben. Bis heute wurde dies bei Patienten noch nicht bestätigt.

Lokale Verträglichkeitsstudien mit NutropinAq ergaben keine wesentlichen unerwünschten lokalen Reaktionen.

Untersuchungen an transgenen Mäusen lassen ein geringes Antikörper-induzierendes Potential von (überaltertem) flüssigem Nutropin vermuten.

Es wurden keine der gängigen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Die Langzeitbehandlung von Affen während der Schwangerschaft und Stillzeit und von neugeborenen Tieren bis zur Adoleszenz, Geschlechtsreife und Fortpflanzung ergab jedoch keine substantiellen Störungen der Fruchtbarkeit, Schwangerschaft, Geburt, Stillzeit oder der Entwicklung der Nachkommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Phenol
Polysorbat 20
Natriumcitrat und Wasserfreie Citronensäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 28 Tage bei 2°C - 8°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht kann das Arzneimittel nach Anbruch maximal 28 Tage bei 2°C - 8°C

aufbewahrt werden. NutropinAq kann täglich für maximal eine Stunde außerhalb des Kühlschranks gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

Keine besonderen Anforderungen.
Hinweise für die Handhabung
NutropinAq wird als sterile Lösung, die ein Konservierungsmittel enthält, zur mehrfachen Anwendung geliefert.

Unmittelbar nach der Entnahme aus dem Kühlschrank sollte die Lösung klar sein. Falls die Lösung trüb ist, darf der Inhalt nicht injiziert werden.

Vorsichtig schwenken. Nicht zu stark schütteln, damit das Protein nicht denaturiert.

NutropinAq darf nur zusammen mit dem NutropinAq Pen verwendet werden. Vor dem Aufschrauben der Nadel muss das Septum der Zylinderampulle mit Alkohol oder einer Desinfektionslösung abgewischt werden, um eine Verunreinigung des Inhalts durch Mikroorganismen, die durch den wiederholten Nadeleinstich eingebracht werden könnten, zu vermeiden.

Es wird empfohlen, NutropinAq mit sterilen Einmalnadeln zu verabreichen.

Mit dem NutropinAq Pen können Dosen im Bereich von einer Mindestdosis von 0,1 mg bis zu einer Höchstdosis von 4,0 mg in Dosierungsschritten von 0,1 mg verabreicht werden.

Die im Pen eingelegte Zylinderampulle darf zwischen den Injektionen nicht herausgenommen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

7a. Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

April 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.ema.eu.int/> verfügbar.