ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen
Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen
Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml
1 ml Lösung enthält 3,3 mg Somatropin.

Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml
1 ml Lösung enthält 6,7 mg Somatropin.

Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml
1 ml Lösung enthält 10 mg Somatropin.

Somatropin (Ursprung: rekombinante DNA, hergestellt in E. coli).

1 mg Somatropin entspricht 3 I.E. (Internationale Einheiten) Somatropin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen

Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei Kindern:
Wachstumsstörung aufgrund ungenügender oder fehlender Sekretion von Wachstumshormon (WH-Mangel).

Wachstumsstörung bei Mädchen aufgrund einer Gonadendysgenesie (Ullrich-Turner-Syndrom).

Wachstumsverzögerung bei präpubertären Kindern aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung.

Wachstumsstörung als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age, Geburtsgewichts- und/oder Geburtslängen-SDS bezogen auf das Gestationsalter unterhalb von -2,0) bei Kindern mit einem aktuellen Körperhöhen-SDS unterhalb von -2,5 und mehr als 1,0 unterhalb des elterlichen Zielhöhen-SDS, die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeits-SDS < 0 im letzten Jahr).

Wachstumsstörung aufgrund eines Noonan-Syndroms.

Bei Erwachsenen:
Beginn des Wachstumshormonmangels in der Kindheit:
Patienten mit Beginn des Wachstumshormonmangels in der Kindheit sollten nach Abschluss des Längenwachstums erneut auf die Fähigkeit zur Wachstumshormonausschüttung untersucht werden.

Die Untersuchung ist nicht erforderlich bei Patienten mit mehr als drei defizitären Hypophysenhormonen, mit schwerem WH-Mangel aufgrund einer definierten genetischen Ursache, aufgrund struktureller hypothalamisch-hypophysärer Abnormalitäten, aufgrund von Tumoren des zentralen Nervensystems, aufgrund einer hoch dosierten Schädelbestrahlung oder aufgrund eines Wachstumshormonmangels infolge einer hypophysären/hypothalamischen Erkrankung oder eines hypophysären/hypothalamischen Insultes, falls sich nach einer mindestens 4-wöchigen Pause der Wachstumshormonbehandlung aus der Messung des insulin-like growth factor 1 (IGF-1) Wertes im Serum ein SDS < -2 ergibt.
Bei allen anderen Patienten sind eine IGF-1-Bestimmung sowie ein Wachstumshormon-Stimulationstest erforderlich.

Beginn des Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter:
Ausgeprägter WH-Mangel bei Patienten mit bekannter hypothalamisch-hypophysärer Erkrankung, aufgrund einer Schädelbestrahlung oder eines Schädel-Hirn-Traumas (eine weitere Hypothalamus-Hypophysenachse außer Prolaktin sollte betroffen sein), nachgewiesen in einem Stimulationstest. Eine angemessene Substitutionstherapie der anderen betroffenen Hormonachsen sollte zuvor eingeleitet worden sein.

Bei Erwachsenen ist der Insulintoleranztest der Stimulationstest der Wahl. Sollte der Insulintoleranztest kontraindiziert sein, müssen andere Stimulationstests eingesetzt werden. Der kombinierte Arginin-Wachstumshormon-Releasinghormon-Test wird empfohlen. Ein Arginin- oder Glucagon-Test kann ebenfalls in Erwägung gezogen werden. Diese Tests sind jedoch im Vergleich zum Insulintoleranztest von geringerer diagnostischer Aussagekraft.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Allgemein empfohlene Dosierungen:

Kinder und Jugendliche:
Wachstumshormoninsuffizienz
0,025 - 0,035 mg pro kg Körpergewicht pro Tag oder 0,7 - 1,0 mg pro m^2 Körperoberfläche pro Tag.

Wenn der WH-Mangel nach Beendigung des Längenwachstums fortbesteht, sollte die Behandlung fortgeführt werden, um eine vollständige körperliche Entwicklung zum Erwachsenen, inklusive speicherfettfreier Körpermasse und Knochenmineralzuwachs zu erreichen (zur empfohlenen Dosierung siehe Substitution bei Erwachsenen).

Ullrich-Turner-Syndrom
0,045 - 0,067 mg pro kg Körpergewicht pro Tag oder 1,3 - 2,0 mg pro m^2 Körperoberfläche pro Tag.

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

Small for Gestational Age (SGA)
0,035 mg pro kg Körpergewicht pro Tag oder 1,0 mg pro m^2 Körperoberfläche pro Tag.

Die empfohlene Dosis beträgt in der Regel 0,035 mg pro kg Körpergewicht pro Tag bis zum Erreichen der Endkörperhöhe (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung sollte nach dem ersten Therapiejahr beendet werden, wenn der SDS der Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb von +1 liegt.
Die Behandlung sollte beendet werden, wenn die Wachstumsgeschwindigkeit < 2 cm/Jahr beträgt und, falls eine Bestätigung erforderlich ist, das Knochenalter > 14 Jahre bei Mädchen oder > 16 Jahre bei Jungen beträgt, was einem Schluss der Wachstumsfugen entspricht.

Noonan-Syndrom:
Die empfohlene Dosis beträgt 0,066 mg pro kg Körpergewicht pro Tag, allerdings können in bestimmten Fällen 0,033 mg pro kg Körpergewicht pro Tag ausreichend sein (siehe Abschnitt 5.1).
Die Behandlung sollte zum Zeitpunkt des Epiphysenschlusses beendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene:
Substitution bei Erwachsenen
Die Dosierung muss entsprechend dem Bedarf des einzelnen Patienten festgelegt werden.
Bei Patienten mit Beginn des WH-Mangels in der Kindheit wird empfohlen, die Behandlung mit einer Dosis von 0,2 - 0,5 mg/Tag wieder aufzunehmen und die Dosis anschließend entsprechend der gemessenen IGF-1-Konzentration anzupassen.
Bei Patienten mit Beginn des WH-Mangels im Erwachsenenalter wird empfohlen, die Behandlung mit einer niedrigen Dosis zu beginnen: 0,1 - 0,3 mg/Tag. Es wird empfohlen, die Dosierung allmählich in monatlichen Intervallen zu erhöhen, abhängig davon, wie der Patient auf die Therapie anspricht und welche Nebenwirkungen bei ihm auftreten. Der IGF-1-Spiegel im Serum kann als Kontrollwert zur Dosisfindung herangezogen werden. Frauen können eine höhere Dosis benötigen als Männer, da Männer mit der Zeit eine zunehmende IGF-1-Sensitivität zeigen. Dies bedeutet, dass ein Risiko besteht, dass Frauen, insbesondere wenn sie eine orale Östrogen-Ersatztherapie erhalten, eine zu geringe Dosis und Männer eine zu hohe Dosis erhalten.
Der Wachstumshormonbedarf nimmt mit zunehmendem Alter ab. Die Erhaltungsdosis ist von Patient zu Patient unterschiedlich, sie überschreitet jedoch selten 1,0 mg pro Tag.

Art der Anwendung

Im Allgemeinen wird die tägliche subkutane Injektion am Abend empfohlen. Die Injektionsstelle sollte zur Vorbeugung einer Lipatrophie regelmäßig gewechselt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Somatropin darf nicht angewendet werden, wenn es Anzeichen für eine Tumoraktivität gibt. Intrakranielle Tumoren müssen inaktiv und die antitumoröse Therapie muss vor Beginn einer Wachstumshormontherapie (GHT) abgeschlossen sein. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn es Anzeichen für ein Tumorwachstum gibt.

Somatropin sollte nicht zur longitudinalen Wachstumsförderung bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewendet werden.

Patienten mit akuten schwerwiegenden Erkrankungen, die unter Komplikationen nach Operation am offenen Herzen, Operation der Bauchhöhle, Polytrauma, akuter respiratorischer Insuffizienz oder ähnlichen Bedingungen leiden, dürfen nicht mit Somatropin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Kindern mit einer chronischen Nierenerkrankung muss die Behandlung mit Norditropin FlexPro im Falle einer Nierentransplantation abgebrochen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Kinder, die mit Somatropin behandelt werden, sollten regelmäßig von Fachärzten mit besonderen Kenntnissen des kindlichen Wachstums untersucht werden. Generell sollte die Behandlung mit Somatropin nur von Ärzten mit besonderen Kenntnissen über Wachstumshormonmangel und dessen Behandlung durchgeführt werden. Dies gilt auch für die Behandlung von Ullrich-Turner-Syndrom, chronischer Nierenerkrankung, intrauteriner Wachstumsverzögerung (SGA) und Noonan-Syndrom. Daten über die Auswirkung von humanem Wachstumshormon auf die Endkörperhöhe als Erwachsene sind für Kinder, die aufgrund eines Noonan-Syndroms mit Norditropin behandelt wurden, begrenzt verfügbar, und liegen für Kinder, die aufgrund von chronischer Nierenerkrankung mit Norditropin behandelt wurden, nicht vor.

Die maximale empfohlene tägliche Dosis sollte nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Kindern ist eine das Längenwachstum fördernde Wirkung nur bis zum Epiphysenschluss zu erwarten.

Kinder
Behandlung von Wachstumshormonmangel bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom
Es gibt Berichte über plötzlichen Tod nach Beginn der Behandlung mit Somatropin bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom, die einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren hatten: Schwere Adipositas, Obstruktion der oberen Atemwege oder Schlafapnoe in der Vorgeschichte oder nicht erkannte Atemwegsinfektion.

Small for Gestational Age (SGA)
Bei kleinwüchsigen Kindern infolge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA) sollten andere medizinische Gründe oder Behandlungen, die die Wachstumsstörung erklären könnten, vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden.

Ein Behandlungsbeginn kurz vor dem Einsetzen der Pubertät wird bei SGA-Patienten nicht empfohlen, da die Erfahrungen mit einem Behandlungsbeginn zu diesem Zeitpunkt begrenzt sind.
Die Erfahrungen bei Patienten mit Silver-Russell-Syndrom sind begrenzt.

Ullrich-Turner-Syndrom
Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom, die mit Somatropin behandelt werden, sollten bezüglich des Wachstums der Hände und Füße beobachtet werden. Falls ein verstärktes Wachstum auftritt, sollte eine Dosisreduktion auf den unteren Dosisbereich in Erwägung gezogen werden.

Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom haben generell ein erhöhtes Risiko an Otitis media zu erkranken, daher wird eine mindestens einmal jährliche ohrenärztliche Kontrolluntersuchung empfohlen.

Chronische Nierenerkrankung
Die Dosierung bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz ist individuell verschieden und muss entsprechend dem individuellen Ansprechen auf die Therapie angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Wachstumsstörung muss vor Beginn der Behandlung mit Somatropin durch Überwachung des Wachstums bei optimaler Behandlung der Nierenerkrankung über ein Jahr gesichert sein. Während der Therapie mit Somatropin sollte ein konservatives Management der Urämie mit den üblichen Arzneimitteln und gegebenenfalls Dialyse aufrechterhalten werden.

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung kommt es normalerweise zu einer Abnahme der Nierenfunktion im natürlichen Verlauf der Erkrankung. Jedoch sollte als Vorsichtsmaßnahme während

der Behandlung mit Somatropin die Nierenfunktion auf ein übermäßiges Abfallen oder eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate (was eine Hyperfiltration implizieren könnte) hin überwacht werden.

Skoliose
Eine Skoliose tritt bekanntermaßen bei manchen mit Somatropin behandelten Patientengruppen, zum Beispiel bei Ullrich-Turner-Syndrom und Noonan-Syndrom, häufiger auf. Darüber hinaus kann schnelles Wachstum bei jedem Kind eine Progression der Skoliose verursachen.
Es wurde nicht festgestellt, dass Somatropin die Inzidenz oder Schwere einer Skoliose erhöht. Während der Behandlung sollte auf Zeichen einer Skoliose geachtet werden.

Blutglucose und Insulin
Bei Kindern mit Ullrich-Turner-Syndrom und Kindern mit Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA) wird empfohlen, die Nüchtern-Insulin- und -Blutzuckerspiegel vor Therapiebeginn zu messen und diese Untersuchungen jährlich zu wiederholen. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus (z. B. bei familiärer Disposition für Diabetes, Adipositas, schwerer Insulinresistenz, Acanthosis nigricans) sollte ein oraler Glucosetoleranztest (OGTT) durchgeführt werden. Falls ein manifester Diabetes auftritt, sollte kein Somatropin verabreicht werden.

Da Somatropin den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflusst, sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Glucoseintoleranz überwacht werden.

IGF-1
Bei Kindern mit Ullrich-Turner-Syndrom und Kindern mit Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA) wird empfohlen, den IGF-1-Spiegel vor Therapiebeginn und danach zweimal jährlich zu messen. Falls der IGF-1-Spiegel wiederholt die auf das Alter und das Pubertätsstadium bezogenen Normwerte um mehr als +2 SD übersteigt, sollte die Dosis reduziert werden, um einen IGF-1-Spiegel im normalen Bereich zu erreichen.
Ein Teil des gewonnenen Längenwachstums kann verloren gehen, wenn die Behandlung mit Wachstumshormon bei Kindern mit Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA) vor Erreichen der Endkörperhöhe beendet wird.

Erwachsene
Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen
Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen ist eine lebenslange Erkrankung, die entsprechend behandelt werden muss; allerdings ist die Erfahrung bei Patienten über 60 Jahren und die Erfahrung mit der Behandlung von Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren begrenzt.

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

Allgemein
Neoplasmen
Es gibt keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für neue primäre Krebserkrankungen bei Kindern oder Erwachsenen, die mit Somatropin behandelt wurden.

Bei Patienten in vollständiger Remission von Tumoren oder malignen Erkrankungen wurde die Somatropintherapie nicht mit einer erhöhten Rezidivrate in Verbindung gebracht.

Bei Überlebenden einer Krebserkrankung in der Kindheit, die mit Wachstumshormon behandelt wurden, wurde insgesamt ein leichter Anstieg von sekundären Neoplasmen beobachtet, wobei die häufigsten intrakranielle Tumoren waren. Der dominante Risikofaktor für sekundäre Neoplasmen scheint eine vorausgegangene Exposition gegenüber Strahlung zu sein.

Patienten, die eine vollständige Remission nach einer bösartigen Erkrankung erreicht haben, sollten nach Beginn einer Somatropintherapie engmaschig auf ein Rezidiv hin überwacht werden.

Leukämie
In wenigen Fällen wurde bei Patienten mit Wachstumshormonmangel, von denen einige mit Somatropin behandelt wurden, über Leukämie berichtet. Es gibt jedoch keine Hinweise, dass die Häufigkeit von Leukämie bei mit Somatropin behandelten Patienten ohne Prädispositionsfaktoren erhöht ist.

Benigne intrakranielle Hypertension
Bei schweren und wiederholten Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen ist eine Fundoskopie zum Ausschluss eines Papillenödems angeraten. Wird ein Papillenödem erkannt, sollte die Diagnose einer benignen intrakraniellen Hypertension erwogen und gegebenenfalls die Therapie mit Somatropin unterbrochen werden.

Im Moment gibt es nur unzureichende Erfahrungen zur klinischen Entscheidungsfindung für Patienten mit Zustand nach intrakranieller Hypertension. Bei Wiederaufnahme der Therapie muss eine engmaschige Kontrolle auf Symptome einer intrakraniellen Hypertension durchgeführt werden.

Patienten mit Wachstumshormonmangel infolge einer intrakraniellen Läsion sollten häufig auf Progredienz oder Rezidive der Grunderkrankung hin untersucht werden.

Schilddrüsenfunktion
Somatropin erhöht die extrathyreoidale Umwandlung von T4 zu T3, sodass eine beginnende Hypothyreose erkennbar werden kann. Daher sollte bei allen Patienten die Schilddrüsenfunktion überwacht werden. Bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz muss die Standardersatztherapie eng überwacht werden, wenn Somatropin verabreicht wird.

Bei Patienten mit fortschreitender Hypophysenerkrankung kann es zu einer Hypothyreose kommen. Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer primären Hypothyreose im Zusammenhang mit Antikörpern gegen die Schilddrüse. Da eine Hypothyreose mit dem Ansprechen auf eine Somatropinbehandlung interferiert, sollte bei den Patienten die Schilddrüsenfunktion regelmäßig überprüft werden und gegebenenfalls eine Substitution mit Schilddrüsenhormon begonnen werden.

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

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

Akute Nebenniereninsuffizienz
Der Beginn einer Somatropin-Therapie kann zu einer Hemmung der 11βHSD-1 und zu verringerten Kortisol-Serumspiegeln führen. Bei mit Somatropin behandelten Patienten kann ein zuvor nicht diagnostizierter zentraler (sekundärer) Hypoadrenalismus aufgedeckt werden, der eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie erfordern kann. Darüber hinaus kann bei Patienten, die aufgrund eines zuvor diagnostizierten Hypoadrenalismus bereits eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie erhalten, nach Beginn der Somatropin-Therapie eine Erhöhung der Erhaltungs- oder Stressdosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung unter oraler Östrogentherapie

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

Epiphyseolyse am Os femoris
Bei Patienten mit endokrinen Erkrankungen einschließlich Wachstumshormonmangel kann eine Epiphyseolyse der Hüfte häufiger als bei der Allgemeinbevölkerung auftreten. Ein mit Somatropin behandelter Patient, der zu hinken beginnt oder über Hüft- oder Knieschmerzen klagt, sollte von einem Arzt untersucht werden.

Erfahrungen aus klinischen Studien
Zwei placebokontrollierte klinische Studien an Patienten auf Intensivstationen, die mit hohen Somatropin-Dosen (5,3 - 8 mg/Tag) behandelt wurden, zeigten eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit akuten schwerwiegenden Erkrankungen aufgrund von Komplikationen nach Operationen am offenen Herzen oder der Bauchhöhle, Polytrauma oder akuter respiratorischer Insuffizienz. Die Sicherheit der Fortführung einer Somatropinbehandlung bei Patienten, die eine Substitution für zugelassene Indikationen erhalten und gleichzeitig diese Erkrankungen entwickeln, wurde nicht nachgewiesen. Daher sollte der potentielle Nutzen einer Fortsetzung der Behandlung mit Somatropin bei Patienten mit akuten schwerwiegenden Erkrankungen gegenüber dem potentiellen Risiko abgewogen werden.

Eine unverblindete, randomisierte klinische Studie (Dosisbereich 0,045 - 0,090 mg pro kg Körpergewicht pro Tag) an Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom zeigte eine Tendenz zu einem dosisabhängigen Risiko an Otitis externa und Otitis media zu erkranken. Die Zunahme der Ohrinfektionen führte nicht zu mehr Ohroperationen / Einlagen von Drainageröhrchen, im Vergleich zur niedriger dosierten Gruppe der Studie.

Die Anwendung von Norditropin FlexPro kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Der Fehlgebrauch zu Dopingzwecken kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Sonstige Bestandteile
Norditropin enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1,5 ml, d.h., es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Behandlung mit Glukokortikoiden hemmt die wachstumsfördernde Wirkung von Norditropin. Bei Patienten mit einem ACTH-Mangel sollte die Glukokortikoid-Substitutionstherapie sorgfältig angepasst werden, um eine hemmende Wirkung auf das Wachstum zu vermeiden.

Wachstumshormon verringert die Umwandlung von Kortison in Kortisol und kann einen zuvor nicht diagnostizierten, zentralen Hypoadrenalismus aufdecken oder eine niedrigdosierte Glukokortikoid-Substitutionstherapie ineffektiv machen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Frauen unter oraler Östrogentherapie kann eine höhere Dosis von Wachstumshormon erforderlich sein, um das Behandlungsziel zu erreichen (siehe Abschnitt 4.4).

Daten aus einer Interaktionsstudie bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel deuten darauf hin, dass die Gabe von Somatropin die Ausscheidung von Substanzen, die bekanntermaßen durch Cytochrom P450-Isoenzymen verstoffwechselt werden, erhöhen kann. Insbesondere kann die Ausscheidung von Substanzen, die durch Cytochrom P450 3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Sexualsteroide, Corticosteroide, Antikonvulsiva und Ciclosporin), erhöht sein, was bei diesen Substanzen zu niedrigeren Plasmaspiegeln führt. Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnis ist unbekannt.

Die Wirkung von Somatropin auf die Endkörperhöhe kann außerdem durch zusätzliche Therapie mit anderen Hormonen beeinflusst werden, z. B. Gonadotropin, anabole Steroide, Östrogen und Schilddrüsenhormonen.

Bei mit Insulin behandelten Patienten muss evtl. die Insulindosierung nach Beginn der Behandlung mit Somatropin neu eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryofetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung vor. Es liegen keine klinischen Daten zu exponierten Schwangerschaften vor.
Daher wird die Anwendung Somatropin-haltiger Arzneimittel während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Stillzeit

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

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Norditropin durchgeführt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei Kindern treten Nebenwirkungen gelegentlich oder selten auf.

Erfahrungen aus klinischen Studien:

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Bei Erwachsenen Diabetes mellitus	

			Typ 2	
Erkrankungen des Nervensystems		Bei Erwachsenen Kopfschmerzen und Parästhesien	Bei Erwachsenen Karpaltunnel-syndrom. Bei Kindern Kopfschmerzen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellge-webes			Bei Erwachsenen Pruritus	Bei Kindern Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkran-kungen		Bei Erwachsenen Gelenkschmerzen, Gelenksteife und Muskelschmerzen	Bei Erwachsenen Muskelsteifheit	Bei Kindern Gelenk- und Muskelschmer-zen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Bei Erwachsenen und Kindern Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Bei Erwachsenen periphere Ödeme (siehe Text oben)		Bei Erwachsenen und Kindern Schmerzen an der Injektionsstelle. Bei Kindern Reaktionen an der Injektions-stelle	Bei Kindern periphere Ödeme

Bei Kindern mit Ullrich-Turner-Syndrom wurde während der Somatropintherapie über verstärktes Wachstum der Hände und Füße berichtet.

In einer unverblindeten, randomisierten klinischen Studie wurde beobachtet, dass Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom, die mit hohen Dosen an Norditropin behandelt wurden, häufiger an Otitis media erkrankten. Die Zunahme der Ohrinfektionen führte jedoch nicht zu mehr Ohroperationen / Einlagen von Drainageröhrchen verglichen mit der niedriger dosierten Gruppe der Studie.

Erfahrungen nach Markteinführung:

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

- Gutartige und bösartige Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen): Bei einer kleinen Zahl von Patienten mit Wachstumshormonmangel wurde über Leukämie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
- Erkrankungen des Immunsystems: Überempfindlichkeit (siehe Abschnitt 4.3). Bildung von Antikörpern gegen Somatropin. Die Titer und Bindungskapazitäten dieser Antikörper waren sehr niedrig und interferierten nicht mit dem Wachstumsansprechen auf die Gabe von Norditropin.
- Endokrine Erkrankungen: Hypothyreose. Abnahme der Serumthyroxinspiegel (siehe Abschnitt 4.4).
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hyperglykämie (siehe Abschnitt 4.4).
- Erkrankungen des Nervensystems: Benigne intrakranielle Hypertension (siehe Abschnitt 4.4).

– Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Legg-Calvé-Perthes-Krankheit. Die Legg-Calvé-Perthes-Krankheit kann bei kleinwüchsigen Patienten häufiger auftreten.
– Untersuchungen: Erhöhung der Blutspiegel von alkalischer Phosphatase.

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

4.9 Überdosierung

Eine akute Überdosierung kann initial zu niedrigen Blutzuckerspiegeln und nachfolgend zu hohen Blutzuckerspiegeln führen. Die abfallenden Blutzuckerspiegel wurden biochemisch nachgewiesen, ohne klinische Anzeichen einer Hypoglykämie. Eine längerfristige Überdosierung könnte Symptome wie bei einer Übersekretion humanen Wachstumshormons bekannt induzieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Norditropin FlexPro enthält Somatropin, ein mit Hilfe der rekombinanten DNA-Technologie hergestelltes humanes Wachstumshormon. Dieses anabole Polypeptid besteht aus 191 Aminosäuren mit 2 stabilisierenden Disulfid-Brücken. Die Molekularmasse beträgt etwa 22.000 Dalton.

Der Haupteffekt von Somatropin ist die Stimulation des Längenwachstums der Röhrenknochen sowie des körperlichen Wachstums. Neben dem wachstumsfördernden Effekt hat Somatropin auch metabolische Effekte.

Pharmakodynamische Wirkungen

Durch die Behandlung des Wachstumshormonmangels findet eine Normalisierung der Körperzusammensetzung mit einem Zuwachs an fettfreier Masse und einer Abnahme der Fettmasse statt. Die meisten Wirkungen von Wachstumshormon werden durch den insulinähnlichen Wachstumsfaktor (insulin-like growth factor 1 = IGF-1) vermittelt, welcher in den meisten Körpergeweben, überwiegend jedoch in der Leber produziert wird. Mehr als 90 % des IGF-1 sind an Bindungsproteine (IGFBP) gebunden, von welchen das IGFBP3 das bedeutendste ist.

Der lipolytische und proteinsparende Effekt dieses Hormons ist insbesondere bei Stress-Situationen von Bedeutung.

Somatropin steigert den Knochenaufbau, was sich in einem Anstieg der Plasmaspiegel der biologischen Knochenmarker äußert. Zu Beginn der Behandlung mit Somatropin nimmt bei Erwachsenen die Knochenmasse wegen einer verstärkten Knochenresorption leicht ab, eine längere Behandlung steigert jedoch die Knochenmasse.

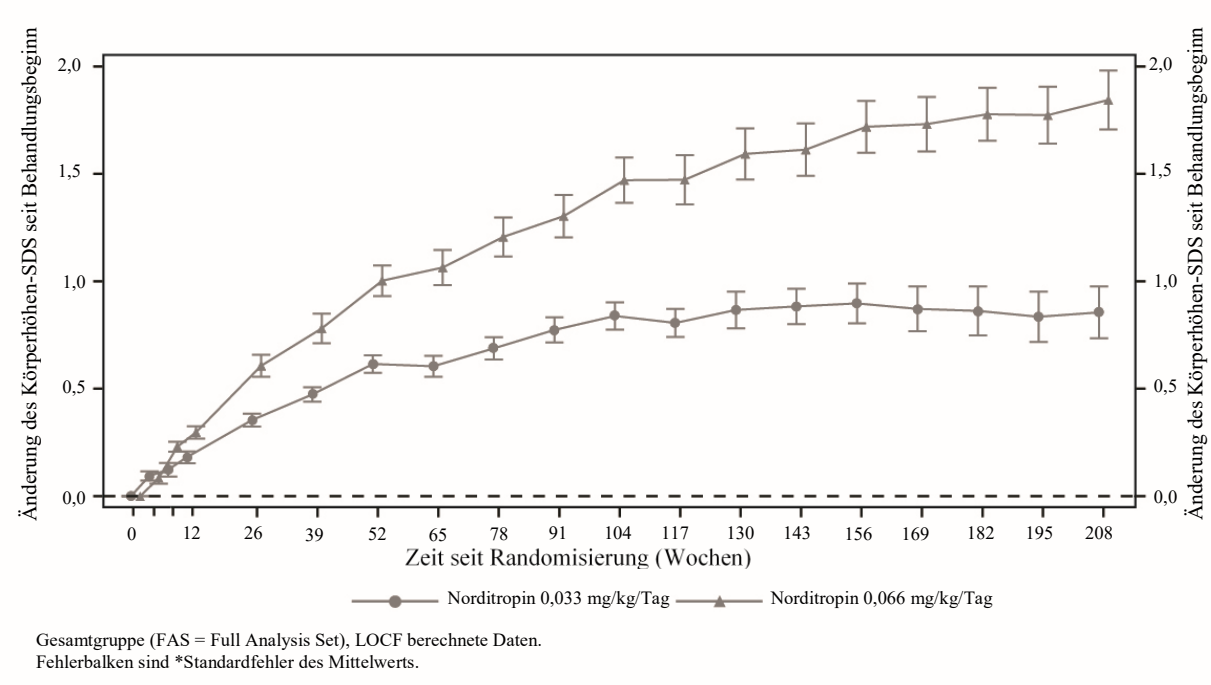
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien wurden bei kleinwüchsigen Kindern infolge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA) Dosierungen von 0,033 und 0,067 mg pro kg Körpergewicht pro Tag für die Behandlung bis zum Erreichen der Endhöhe eingesetzt. Bei 56 Patienten, die kontinuierlich behandelt wurden und (fast) ihre Endhöhe erreicht haben, betrug der durchschnittliche Zuwachs an Körperhöhe seit

Beginn der Behandlung + 1,90 SDS (0,033 mg pro kg Körpergewicht pro Tag) bzw. + 2,19 SDS (0,067 mg pro kg Körpergewicht pro Tag). Daten aus der Literatur über unbehandelte Kinder mit Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA) ohne frühzeitiges spontanes Aufholwachstum lassen auf ein spätes spontanes Aufholwachstum von 0,5 SDS schließen. Sicherheitsdaten bei Langzeitanwendung sind noch begrenzt.

Eine wachstumsfördernde Wirkung wurde nach 104 Wochen (primärer Endpunkt) und 208 Behandlungswochen mit einer einmal täglichen Dosierung von 0,033 mg/kg/Tag oder von 0,066 mg/kg/Tag Norditropin bei 51 kleinwüchsigen Kindern mit Noonan-Syndrom im Alter von 3 bis < 11 Jahren beobachtet.

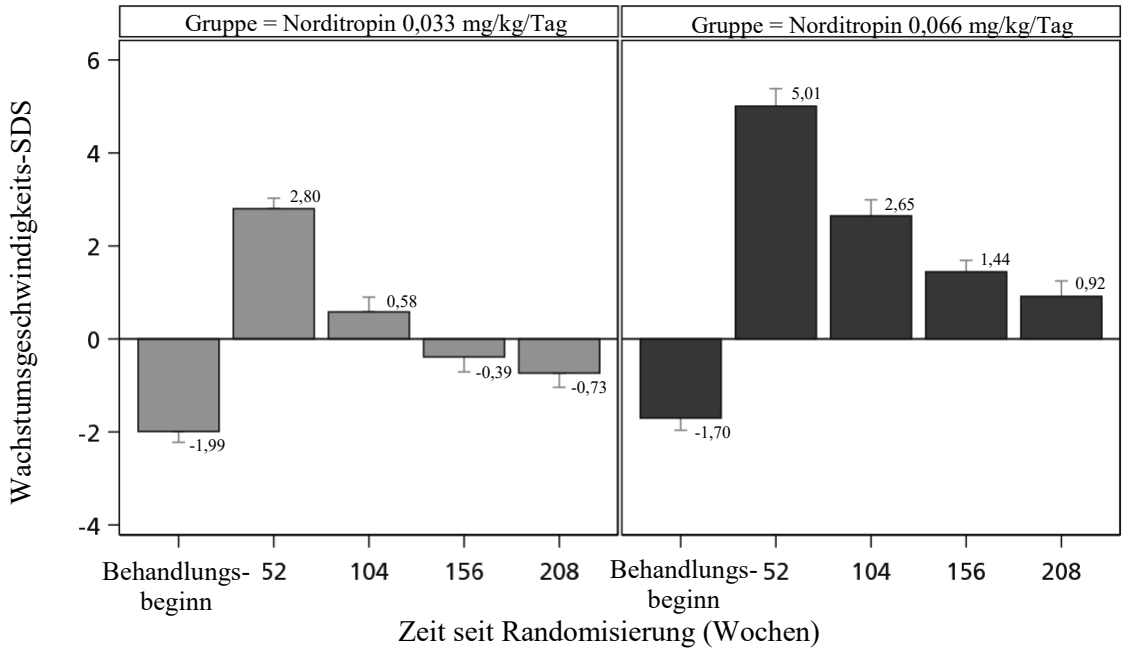
Eine statistisch signifikante Erhöhung des durchschnittlichen Körperhöhen-SDS seit Behandlungsbeginn wurde in Woche 104 (primärer Endpunkt) mit 0,033 mg/kg/Tag (0,84 SDS) bzw. 0,066 mg/kg/Tag (1,47 SDS) beobachtet. Ein durchschnittlicher Unterschied von 0,63 SDS [95 % KI: 0,38; 0,88] wurde zwischen den Gruppen in Woche 104 beobachtet; die Differenz war nach 208 Wochen mit einem durchschnittlichen Unterschied von 0,99 SDS größer [95 % KI: 0,62; 1,36] (Abbildung 1).



Gesamtgruppe (FAS = Full Analysis Set), LOCF berechnete Daten.
Fehlerbalken sind *Standardfehler des Mittelwerts.

Abbildung 1 Änderung des Körperhöhen-SDS (national) zwischen Behandlungsbeginn und Woche 208

Die durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit und der Wachstumsgeschwindigkeits-SDS erhöhten sich deutlich nach Behandlungsbeginn während des ersten Behandlungsjahres mit einem größeren Anstieg bei 0,066 mg/kg/Tag als bei 0,033 mg/kg/Tag. Der durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeits-SDS wurde in beiden Gruppen nach einer 2-jährigen Behandlung und auch nach vier Jahren Behandlung in der 0,066 mg/kg/Tag-Gruppe über 0 gehalten. Der Wachstumsgeschwindigkeits-SDS war während des Studienverlaufs bei 0,066 mg/kg/Tag größer als bei 0,033 mg/kg/Tag (Abbildung 2).



Gesamtgruppe (FAS = Full Analysis Set), LOCF berechnete Daten.
Behandlungsbeginn: Wachstumsgeschwindigkeit zwischen 1 Jahr vor Beginn des Screenings und Woche 0.
Fehlerbalken sind 1*Standardfehler des Mittelwerts.

Abbildung 2 Wachstumsgeschwindigkeits-SDS (national) zwischen Behandlungsbeginn und Woche 208

Abschließende Daten zur Körperhöhe wurden von 24 pädiatrischen Patienten (18 waren Teil einer 2-jährigen, prospektiven, unverblindeten, randomisierten, Parallelgruppen-Studie und 6 folgten dem Protokoll ohne Randomisierung) gesammelt. Nach der initialen 2-jährigen prospektiven Studie wurde die Norditropin Behandlung bis zur endgültigen Körperhöhe weitergeführt. Am Ende der Behandlung erreichte die Mehrheit der Patienten (16/24) eine endgültige Körperhöhe innerhalb des normalen nationalen Referenzrahmens (> 2 SDS).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach i.v. Infusion von Norditropin (33 ng/kg/min über 3 Stunden) bei 9 Patienten mit Wachstumshormonmangel wurden folgende Ergebnisse ermittelt: Die Halbwertszeit im Serum war 21,1 ± 1,7 min, die metabolische Clearance-Rate 2,33 ± 0,58 ml/kg/min und das Verteilungsvolumen 67,6 ± 14,6 ml/kg.

Eine s.c. Injektion von Norditropin SimpleXx (Norditropin SimpleXx ist die in Norditropin FlexPro enthaltene Patrone mit Injektionslösung) von 2,5 mg/m^2 bei 31 gesunden Probanden (mit endogener Somatropin-Suppression durch eine kontinuierliche Infusion von Somatostatin) zeigte folgende Ergebnisse:
Die maximale Konzentration von humanem Wachstumshormon (42 – 46 ng/ml) war nach ca. 4 Stunden erreicht. Danach nahm die Konzentration mit einer Halbwertszeit von ca. 2,6 Stunden ab.
Die subkutane Injektion bei gesunden Probanden zeigte, dass die unterschiedlichen Stärken von Norditropin SimpleXx sowohl untereinander als auch im Vergleich zu Norditropin zur Rekonstitution bioäquivalent sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die allgemeinen pharmakologischen Effekte auf ZNS, kardiovaskuläres und respiratorisches System nach der Anwendung von Norditropin SimpleXx mit und ohne erzwungenem Abbau wurden an Mäusen und Ratten untersucht; ebenso wurde die Nierenfunktion ausgewertet. Das Abbauprodukt zeigte keinen Unterschied in der Wirkung im Vergleich zu Norditropin SimpleXx und Norditropin. Alle drei

Zubereitungen zeigten die erwartete dosisabhängige Abnahme des Urinvolumens und führten zur Retention von Natrium- und Chloridionen.

Untersuchungen an Ratten zeigten, dass Norditropin SimpleXx und Norditropin ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften besitzen. Das Abbauprodukt von Norditropin SimpleXx zeigte sich mit Norditropin SimpleXx bioäquivalent.

Toxizitätsstudien nach Einfach- und Mehrfachgabe sowie Studien zur lokalen Verträglichkeit von Norditropin SimpleXx bzw. dem Abbauprodukt zeigten keine toxischen Effekte oder Schäden im Muskelgewebe.

Die Toxizität von Poloxamer (188) wurde an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Hunden getestet. Die Untersuchungen zeigten keine Ergebnisse von toxikologischer Relevanz.
Poloxamer (188) wurde schnell von der Injektionsstelle absorbiert, es war keine signifikante Retention am Ort der Injektion zu erkennen. Poloxamer (188) wurde hauptsächlich über den Urin ausgeschieden.

Norditropin SimpleXx ist die in Norditropin FlexPro enthaltene Patrone mit Injektionslösung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Histidin
Poloxamer (188)
Phenol
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure 2 % (zur Einstellung des pH-Wertes)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes).

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.
Nicht in der Nähe von Kühlelementen lagern.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.
Nicht einfrieren.

Nach Anbruch die Kappe des Norditropin FlexPro Fertigpens jedes Mal nach Beendigung der Injektion wieder aufsetzen. Für jede Injektion eine neue Nadel verwenden. Wenn der Fertigpen nicht in Gebrauch ist, muss die Nadel abgeschraubt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml ist ein Mehrdosen-Einweg-Fertigpen, der aus einer Patrone (farbloses Glas vom Typ I) besteht, die dauerhaft in einem aus Plastik und Metallfedern gefertigten Injektor eingeschlossen ist. Die Patrone ist am unteren Ende mit einem kolbenförmigen Gummistopfen (Gummiverschluss vom Typ I) und am oberen Ende mit einem laminierten scheibenförmigen Gummistopfen (Gummiverschluss vom Typ I) verschlossen und durch eine Aluminiumkappe abgedichtet. Der Injektionsknopf des Fertigpens ist orange gefärbt. Packungsgrößen: 1 Fertigpen und eine Bündelpackung mit 5 x 1 Fertigpen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml ist ein Mehrdosen-Einweg-Fertigpen, der aus einer Patrone (farbloses Glas vom Typ I) besteht, die dauerhaft in einem aus Plastik und Metallfedern gefertigten Injektor eingeschlossen ist. Die Patrone ist am unteren Ende mit einem kolbenförmigen Gummistopfen (Gummiverschluss vom Typ I) und am oberen Ende mit einem laminierten scheibenförmigen Gummistopfen (Gummiverschluss vom Typ I) verschlossen und durch eine Aluminiumkappe abgedichtet. Der Injektionsknopf des Fertigpens ist blau gefärbt. Packungsgrößen: 1 Fertigpen und eine Bündelpackung mit 5 x 1 Fertigpen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml ist ein Mehrdosen-Einweg-Fertigpen, der aus einer Patrone (farbloses Glas vom Typ I) besteht, die dauerhaft in einem aus Plastik und Metallfedern gefertigten Injektor eingeschlossen ist. Die Patrone ist am unteren Ende mit einem kolbenförmigen Gummistopfen (Gummiverschluss vom Typ I) und am oberen Ende mit einem laminierten scheibenförmigen Gummistopfen (Gummiverschluss vom Typ I) verschlossen und durch eine Aluminiumkappe abgedichtet. Der Injektionsknopf des Fertigpens ist grün gefärbt. Packungsgrößen: 1 Fertigpen und eine Bündelpackung mit 5 x 1 Fertigpen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Der Fertigpen ist in einen Umkarton verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Norditropin FlexPro ist ein Fertigpen, der zum Gebrauch mit NovoFine oder NovoTwist Einweg-Nadeln bis zu einer Länge von 8 mm vorgesehen ist.

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml gibt maximal 2,0 mg Somatropin pro Dosis ab, in Schritten von 0,025 mg Somatropin.
Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml gibt maximal 4,0 mg Somatropin pro Dosis ab, in Schritten von 0,050 mg Somatropin.
Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml gibt maximal 8,0 mg Somatropin pro Dosis ab, in Schritten von 0,1 mg Somatropin.

Um eine korrekte Dosierung sicherzustellen und die Injektion von Luft zu vermeiden, muss vor der ersten Injektion geprüft werden, ob die Wachstumshormonlösung ordnungsgemäß austritt. Norditropin FlexPro darf nicht verwendet werden, falls an der Spitze der Nadel kein Tropfen Wachstumshormon erscheint. Die Dosis wird gewählt, indem der Dosiseinstellring soweit gedreht wird, bis die gewünschte Dosis im Sichtfenster des Gehäuses erscheint. Wird eine falsche Dosis eingestellt, so kann diese durch Zurückdrehen des Dosiseinstellrings in die entgegengesetzte Richtung korrigiert werden. Zur Injektion der Dosis wird der Injektionsknopf betätigt.

Norditropin FlexPro darf niemals stark geschüttelt werden.

Norditropin FlexPro darf nicht verwendet werden, falls die Injektionslösung trüb oder verfärbt ist. Zur Überprüfung wird der Fertigpen ein- oder zweimal auf- und abgeschwenkt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk Pharma GmbH
Isaac-Fulda-Allee 24
55124 Mainz
Tel.: 06131 / 903-0
Fax: 06131 / 903-1250
www.novonordisk.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen: 78464.00.00
Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen: 78465.00.00
Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen: 78466.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Juni 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. August 2015

10. STAND DER INFORMATION

09/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig