

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HUMATROPE® für Pen 6 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

HUMATROPE® für Pen 12 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

HUMATROPE® für Pen 24 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

HUMATROPE® für Pen 6 mg

1 Zylinderampulle enthält

6 mg Somatotropin.

Nach Zubereitung beträgt die Konzentration 2,08 mg/ml

HUMATROPE® für Pen 12 mg

1 Zylinderampulle enthält

12 mg Somatotropin.

Nach Zubereitung beträgt die Konzentration 4,17 mg/ml

HUMATROPE® für Pen 24 mg

1 Zylinderampulle enthält

24 mg Somatotropin.

Nach Zubereitung beträgt die Konzentration 8,33 mg/ml

Somatropin wird in *Escherichia coli*-Zellen durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Das Pulver ist weiß oder fast weiß. Das Lösungsmittel ist eine klare Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kinder und Jugendliche

HUMATROPE ist angezeigt zur Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge einer unzureichenden endogenen Wachstumshormon-Produktion.

HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt für die Behandlung von Kindern mit Kleinwuchs aufgrund eines Ullrich-Turner-Syndroms, gesichert durch Chromosomenanalyse.

HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt für die Behandlung von Wachstumsverzögerung bei präpubertären Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz.

HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge eines durch DNA-Analyse bestätigten SHOX-Mangels.

HUMATROPE ist auch angezeigt zur Behandlung einer Wachstumsstörung (aktuelle Körpergrößen SDS $< -2,5$ und elternbezogene Zielgrößen SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < -2 SD betragen, und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später

diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeit < 0 SDS im letzten Jahr).

Erwachsene

HUMATROPE ist angezeigt zur Substitutionsbehandlung von Erwachsenen mit einem ausgeprägten Wachstumshormon-Mangel.

Patienten mit schwerwiegendem Wachstumshormon-Mangel im Erwachsenenalter sind Patienten mit einer bekannten Hypophysen-Hypothalamus Erkrankung und einem bekannten Mangel an mindestens einem weiteren Hypophysenhormon, welches nicht Prolaktin ist. Bei diesen Patienten sollte ein einzelner dynamischer Funktionstest durchgeführt werden, um einen Wachstumshormon-Mangel zu diagnostizieren oder auszuschließen. Bei Patienten mit seit der Kindheit bestehendem isoliertem Wachstumshormonmangel (ohne Nachweis einer Hypophysen-Hypothalamus – Erkrankung oder einer kranialen Bestrahlung) sind zwei dynamische Funktionstests erforderlich, außer wenn gleichzeitig der IGF-I Wert sehr niedrig (< -2 SDS) ist. In diesem Fall kann ein einzelner Test ausreichend sein. Das Ergebnis der Funktionstests sollte nach einheitlichen strengen Kriterien beurteilt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das Dosierungsschema sollte individuell bestimmt werden. Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Kinder mit Wachstumshormon-Mangel

Die empfohlene Dosis beträgt 0,025–0,035 mg/kg Körpergewicht/Tag durch subkutane Injektion. Dies entspricht einer Dosis von etwa 0,7–1,0 mg/m² Körperoberfläche/Tag.

Erwachsene mit Wachstumshormon-Mangel

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,15–0,30 mg/Tag. Bei älteren und Übergewichtigen Patienten kann eine niedrigere Dosis erforderlich sein.

Diese Dosis sollte schrittweise erhöht werden entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten, basierend auf dem klinischen Ansprechen und der IGF-I Serumkonzentration.

Die tägliche Gesamtdosis beträgt im Allgemeinen nicht mehr als 1 mg.

Die IGF-I Serumkonzentration sollte unterhalb der Obergrenze des dem Alter entsprechenden Normalbereichs bleiben. Es sollte die geringste wirksame Dosis angewendet werden; die notwendige Dosis kann sich mit zunehmendem Alter verringern.

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

In Fällen von persistierenden Ödemen oder schweren Parästhesien sollte die Somatotropin-Dosis reduziert werden, um die Entwicklung eines Karpaltunnelsyndroms zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Ullrich-Turner-Syndrom:

Empfohlen wird eine Dosis von 0,045–0,050 mg/kg Körpergewicht/Tag als subkutane Injektion, vorzugsweise abends. Dies entspricht etwa 1,4 mg/m² Körperoberfläche/Tag.

Präpubertäre Kinder mit chronischer Niereninsuffizienz:

Die empfohlene Dosis beträgt 0,045–0,050 mg/kg Körpergewicht/Tag als subkutane Injektion.

Kinder mit SHOX-Mangel

Die empfohlene Dosis beträgt 0,045–0,050 mg/kg Körpergewicht/Tag als subkutane Injektion.

Kinder mit Kleinwuchs als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA)

Die empfohlene Dosis beträgt 0,035 mg/kg Körpergewicht/Tag (entsprechend 1 mg/m² Körperoberfläche/Tag) als subkutane Injektion bis zum Erreichen der Endgröße (s. Abschnitt 5.1).

Die Behandlung sollte nach dem ersten Therapiejahr beendet werden, wenn der SDS der Wachstumsgeschwindigkeit $< +1,0$ ist. Die Behandlung sollte ebenfalls 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 ist entsprechend dem Schluss der Epiphysenfugen.

Art der Anwendung

HUMATROPE wird nach der Zubereitung subkutan injiziert.

Die Injektionsstelle sollte bei subkutaner Injektion zur Vermeidung von Fettgewebsatrophie gewechselt werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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 Wachstumshormonen begonnen wird. Die Therapie muss abgebrochen werden, wenn Anzeichen eines Tumorwachstums auftreten.

HUMATROPE darf für Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Metacresol oder Glycerol nicht in dem mitgelieferten Lösungsmittel zubereitet werden.

HUMATROPE darf nicht zur Förderung des Längenwachstums bei Kindern mit geschlossenen Wachstumseugen eingesetzt werden.

Eine Wachstumshormon-Therapie darf nicht eingeleitet werden bei Patienten, bei denen eine intensiv-medizinische Behandlung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen bzw. im Bauchraum oder nach Polytrauma erforderlich ist,

ebenso nicht bei Patienten mit akuter Ateminsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).

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

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.

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

Patienten, die in der Kindheit bis zum Erreichen der Endgröße mit Wachstumshormon behandelt wurden, müssen nach dem Epiphysenschluss erneut hinsichtlich eines Wachstumshormon-Mangels untersucht werden, bevor die Therapie mit den empfohlenen Dosen für Erwachsene fortgesetzt wird.

Diagnose und Therapie mit HUMATROPE sollte von Ärzten begonnen und überwacht werden, die über eine angemessene Qualifikation und Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Wachstumshormon-Mangel verfügen.

Es gibt bisher keine Anhaltspunkte für einen Verdacht, dass die Substitution von Wachstumshormon die Häufigkeit des Wiederauftretens oder eines erneuten Wachstums von intrakraniellen Neoplasien beeinflusst. Die normale klinische Praxis erfordert jedoch bei Patienten mit Erkrankungen der Hypophyse in der Vorgeschichte regelmäßige bildgebende Untersuchungen der Hypophysenregion. Bei diesen Patienten wird eine bildgebende Untersuchung empfohlen, bevor eine Substitutionsbehandlung mit Wachstumshormon begonnen wird.

Bei mit Somatropin behandelten Patienten, die in ihrer Kindheit eine Krebserkrankung hatten, wurde ein höheres Risiko für sekundäre Neoplasien (benigne oder maligne) beobachtet. Insbesondere waren intrakranielle Tumoren die am häufigsten aufgetretenen sekundären Neoplasien.

Im Fall von schweren oder wiederkehrenden Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen wird eine Fundoskopie empfohlen, um ein Papillenödem zu erkennen. Falls ein Papillenödem bestätigt wurde, ist die Diagnose einer gutartigen, intrakraniellen Hypertension in Betracht zu ziehen. Falls erforderlich, sollte die Wachstumshormon-Behandlung beendet werden.

Zurzeit bestehen nur unzureichende Erfahrungen, um Empfehlungen hinsichtlich der Behandlung von Patienten nach abgeklungener intrakranieller Hypertension zu geben. Wird die Wachstumshormon-Behandlung wieder aufgenommen, ist eine sorgfältige Überwachung bzgl. der Symptome einer intrakraniellen Hypertension erforderlich.

Bei Kindern mit Hormonstörungen, einschließlich Wachstumshormon-Mangel, kann

eine Epiphysenlösung im Bereich des Hüftkopfes häufiger als bei Gesunden vorkommen. Jedes Kind, bei dem während der Behandlung mit HUMATROPE ein Hinken einsetzt, sollte ärztlich untersucht werden.

Wachstumshormon erhöht die periphere Konversion von T4 (Thyroxin) zu T3 (Trijodthyronin) und kann somit eine subklinische Hypothyreose manifest werden lassen. Die Schilddrüsenfunktion sollte daher bei allen Patienten überwacht werden.

Bei Patienten mit hypophysärer Insuffizienz muss die Standardsubstitutionstherapie mit Schilddrüsenhormon bei gleichzeitiger Wachstumshormongabe engmaschig überwacht werden.

Bei Patienten im Kindesalter soll die Behandlung bis zum Abschluss des Längenwachstums durchgeführt werden. Es ist ratsam, die empfohlene Dosierung im Hinblick auf das potentielle Risiko einer Akromegalie, Hyperglykämie und Glucosurie nicht zu überschreiten.

Vor Beginn der Somatropin-Behandlung einer Wachstumsverzögerung aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz sollten die Patienten zur Bestätigung der Wachstumsstörung ein Jahr lang beobachtet worden sein. Eine konservative Therapie der Niereninsuffizienz (dazu gehören die Behandlung einer Azidose, eines Hyperparathyroidismus sowie die Optimierung des Ernährungszustandes über den Zeitraum eines Jahres vor Beginn der Behandlung) sollte eingeleitet sein und während der Behandlung fortgeführt werden. Die Behandlung mit Somatropin sollte zum Zeitpunkt einer Nierentransplantation beendet werden.

Der Einfluss einer Wachstumshormon-Therapie auf die Genesung wurde in zwei Placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 522 erwachsenen Patienten untersucht. Bei diesen Patienten war aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen oder im Bauchraum bzw. nach Polytrauma eine intensiv-medizinische Behandlung erforderlich oder die Patienten hatten eine akute Ateminsuffizienz. Bei den Patienten, die mit Wachstumshormon behandelt wurden (Dosierung 5,3–8 mg täglich), war die Sterblichkeitsrate im Vergleich zur Placebogruppe höher (41,9% gegenüber 19,3%). Die Sicherheit der Fortführung einer Wachstumshormon-Behandlung bei Patienten, bei denen es unter einer Substitutionstherapie im Rahmen der zugelassenen Indikationen zu derartigen Erkrankungen kommt, ist bislang nicht belegt. Daher ist bei Patienten, bei denen eine intensiv-medizinische Behandlung erforderlich wird, der potentielle Nutzen einer Fortführung der Substitutionstherapie mit Wachstumshormon gegen das potentielle Risiko abzuwägen.

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 Östrogen-therapie beendet, muss die Dosis von Somatropin

möglicherweise reduziert werden, um einen Überschuss des Wachstumshormons und/oder Nebenwirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Art der Anwendung des Östrogens geändert wird (oral zu transdermal oder umgekehrt), sollte die Wachstumshormon-Dosis neu angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Mit der Zeit kann besonders bei Männern eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Wachstumshormon beobachtet werden (erkennbar an einer Veränderung des Serum IGF-I Spiegels pro Wachstumshormon-Dosis).

Der Beginn einer Somatropin-Therapie kann zu einer Hemmung der 11 β HSD-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).

Soweit Patienten mit Prader-Willi Syndrom nicht auch einen diagnostizierten Wachstumshormonmangel haben, ist HUMATROPE nicht zur Behandlung von Patienten angezeigt, die eine Wachstumsstörung aufgrund eines genetisch bestätigten Prader-Willi Syndroms haben.

Es wurden Fälle von Schlafapnoe und plötzlichem Tod nach Beginn einer Therapie mit Wachstumshormon bei Patienten mit Prader-Willi Syndrom berichtet, die einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren hatten: schwere Adipositas, obere Atemwegsobstruktionen oder Schlafapnoe in der Anamnese oder nicht erkannte Atemwegsinfektionen.

Da Somatropin die Insulinempfindlichkeit herabsetzen kann, sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen einer Glucoseintoleranz überwacht werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann eine Anpassung der Insulindosis erforderlich werden, nachdem eine Therapie mit Somatropin eingeleitet wurde. Patienten mit Diabetes oder Glucoseintoleranz sollten während der Somatropin-Behandlung eng überwacht werden.

Ältere Patienten (Alter \geq 65 Jahre) reagieren empfindlicher auf die Wirkung von HUMATROPE und können mehr dazu neigen, (schwere) Nebenwirkungen zu entwickeln.

Die Erfahrungen bei Patienten über 80 Jahren sind begrenzt. Bei Erwachsenen liegen keine Erfahrungen mit einer Langzeitbehandlung vor.

Bei Kindern mit Kleinwuchs als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA) sollten vor Beginn der Behandlung andere medizinische Gründe oder Behandlungen, die die Wachstumsstörung erklären könnten, ausgeschlossen werden.

Bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA) wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung und danach einmal jährlich den Nüchtern-

Insulin- und -Blutzuckerspiegel zu messen. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus (z. B. Diabetes in der Familienanamnese, Übergewicht, schwere Insulinresistenz, Acanthosis nigricans) sollte ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt werden. Bei der Diagnose eines manifesten Diabetes mellitus darf das Wachstumshormon so lange nicht gegeben werden bis der Diabetes durch eine Behandlung stabil ist. Die Wachstumshormonbehandlung kann dann unter sorgfältiger Überwachung der Diabetes-Einstellung begonnen werden. Eine Erhöhung der Insulindosis kann notwendig sein.

Bei kleinwüchsigen Kindern infolge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA) wird empfohlen den IGF-I Spiegel vor Beginn der Behandlung und danach zweimal jährlich zu messen. Falls der IGF-I Spiegel wiederholt die alters-, geschlechts- und pubertätsbezogenen Normwerte um mehr als + 2 SD übersteigt, sollte das IGF-I/IGFBP-3-Verhältnis in die Überlegungen zu einer Dosisanpassung einbezogen werden.

Ein Beginn der Behandlung mit HUMATROPE kurz vor Einsetzen der Pubertät wird bei Kindern mit Kleinwuchs aufgrund einer intrauterinen Wachstumsverzögerung und bei Kindern mit SHOX-Mangel nicht empfohlen, da die Erfahrungen begrenzt sind.

Ein Teil des Zugewinns an Körpergröße durch die Wachstumshormonbehandlung von kleinwüchsigen Kindern infolge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA) kann teilweise verloren gehen, wenn die Behandlung vor Erreichen der Endgröße beendet wird.

Pankreatitis

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

Progression einer Skoliose bei Kindern

Bei jedem Kind kann es während einer Phase schnellen Wachstums zur Progression einer Skoliose kommen. Während einer Behandlung muss auf Anzeichen einer Skoliose geachtet werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die gleichzeitig Somatropin erhalten, kann eine Dosisanpassung des Insulins und/oder anderer antihyperglykämischer Arzneimittel erforderlich sein.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Glukokortikoiden hemmt die wachstumsfördernde Wirkung von HUMATROPE. 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, die Östrogene einnehmen, kann eine höhere Dosis Wachstumshormon erforderlich sein, um das Behandlungsziel zu erreichen (siehe Abschnitt 4.4).

Somatropin kann die Enzymaktivität des menschlichen Cytochrom P450 (CYP)-Systems erhöhen und zu verringerten Plasmakonzentrationen und verminderter Wirksamkeit von Arzneimitteln führen, die durch CYP3A metabolisiert werden, wie z. B. Sexualhormone, Kortikosteroide, Cyclosporin und Antikonvulsiva.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fortpflanzungsstudien bei Tieren wurden mit HUMATROPE nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob HUMATROPE nach Verabreichung an schwangere Frauen eine Schädigung des Fetus hervorrufen kann oder ob die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigt wird. HUMATROPE sollte Schwangeren nur wenn unbedingt notwendig gegeben werden.

Mit HUMATROPE wurden keine klinischen Studien bei stillenden Müttern durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch ausgeschieden werden, sollte HUMATROPE nur mit Vorsicht an Stillende verabreicht werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zu Nebenwirkungen und ihren Häufigkeiten basiert auf klinischen Studien und Spontanberichten.

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeit gegen das Lösungsmittel (Metacresol/Glycerol): 1 % – 10 %
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff: Häufigkeit nicht bekannt (Kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

Endokrine Erkrankungen

Hypothyreose 1 % – 10 %

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gynäkomastie: 0,1 % – 1 %

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Leichte Hyperglykämien: 1 % bei Kindern, 1 % – 10 % bei Erwachsenen

Typ 2 Diabetes mellitus: 0,1 % – 1 % bei Kindern; Spontanfälle bei Erwachsenen wurden mit unbekannter Häufigkeit berichtet

Insulinresistenz

Erkrankungen des Nervensystems

Benigne intrakranielle Hypertension: 0,01 % – 0,1 %

Kopfschmerzen: > 10 % bei Erwachsenen
Schlaflosigkeit: < 0,01 % bei Kindern, 1 % – 10 % bei Erwachsenen

Parästhesien: 0,01 % – 0,1 % bei Kindern, 1 % – 10 % bei Erwachsenen

Karpaltunnelsyndrom: 1 % – 10 % bei Erwachsenen

Gefäßkrankungen

Arterielle Hypertonie: < 0,01 % bei Kindern, 1 % – 10 % bei Erwachsenen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Dyspnoe: 1 % – 10 % bei Erwachsenen

Schlafapnoe: 1 % – 10 % bei Erwachsenen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Lokale Muskelschmerzen (Myalgie): 1 % – 10 % bei Erwachsenen, 0,01 % – 0,1 % bei Kindern

Gelenkschmerzen und -veränderungen (Arthralgie): > 10 % bei Erwachsenen

Progression einer Skoliose: 1 % – 10 % bei Kindern

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Schwäche: 0,1 % – 1 %

Schmerzen (Reaktion) an der Injektionsstelle: 1 % – 10 %

Ödeme (lokal und generalisiert): 1 % – 10 % bei Kindern, 10 % bei Erwachsenen

Untersuchungen

Glukosurie: < 0,01 % bei Kindern, 0,01 % – 0,1 % bei Erwachsenen

Kinder und Jugendliche

In klinischen Prüfungen entwickelten etwa 2 % der Patienten mit Wachstumshormon-Mangel Antikörper gegen Wachstumshormon. In Prüfungen zum Ullrich-Turner-Syndrom, in denen höhere Dosen gegeben werden, entwickelten bis zu 8 % der Patienten Antikörper gegen Wachstumshormon. Die Bindungskapazität dieser Antikörper war gering, und die Wachstumsrate wurde nicht nachteilig beeinflusst. Eine Bestimmung der Wachstumshormon-Antikörper sollte bei jedem Patienten, der nicht auf die Therapie anspricht, durchgeführt werden.

Zu Beginn der Therapie wurden leichte passagere Ödeme beobachtet.

Bei einer kleinen Anzahl von Kindern, die mit Wachstumshormon behandelt wurden, wurde über das Auftreten von Leukämie berichtet. Es gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass eine Wachstumshormontherapie die Häufigkeit von Leukämien bei Patienten ohne prädisponierende Faktoren erhöht.

Erwachsene

Bei Patienten, die im Erwachsenenalter einen Wachstumshormon-Mangel entwickelten, traten Ödeme, Myalgien sowie Arthralgien und Gelenkveränderungen in der Regel zu Beginn der Therapie auf und waren meist passager.

Erwachsene Patienten, die wegen eines Wachstumshormon-Mangels seit der Kind-

heit mit Wachstumshormon behandelt wurden, berichteten seltener über Nebenwirkungen als Patienten, die einen Wachstumshormon-Mangel erst im Erwachsenenalter entwickelten.

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 anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Eine kurzfristige Überdosierung kann initial zu Hypoglykämie und anschließend zu reaktiver Hyperglykämie führen. Eine Langzeitüberdosierung kann Zeichen einer Akromegalie induzieren. Dies steht im Einklang mit den bekannten Auswirkungen überhöhter Ausschüttung endogenen Wachstumshormons.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysenvorderlappen-Hormone und deren Analoga,
ATC-Code: H01AC01

Somatropin ist ein gentechnisch hergestelltes Polypeptid mit 191 Aminosäureresten und einem Molekulargewicht von 22.125 Dalton. Die Aminosäuresequenz ist identisch mit der Sequenz des menschlichen Wachstumshormons hypophysären Ursprungs. Es wird in einem *Escherichia coli*-Stamm synthetisiert, der durch Hinzufügen des Gens für humanes Wachstumshormon modifiziert wurde.

HUMATROPE entspricht in seiner biologischen Wirkung dem Wachstumshormon hypophysären Ursprungs. Die sichtbarste Wirkung von HUMATROPE ist, dass es das Wachstum an den Epiphysen der langen Röhrenknochen stimuliert.

Außerdem fördert es die zelluläre Proteinsynthese sowie Stickstoffretention.

HUMATROPE stimuliert den Fettstoffwechsel: es erhöht die freien Fettsäuren im Plasma sowie HDL-Cholesterin und erniedrigt das Gesamtcholesterin im Plasma.

HUMATROPE hat einen günstigen Einfluss auf die Körperzusammensetzung bei Patienten mit Wachstumshormon-Mangel. Fetteinlagerungen im Körper werden verringert und die Muskelmasse wird vergrößert. Eine Langzeitbehandlung bei Patienten mit Wachstumshormon-Mangel führt zu einer Erhöhung der Knochendichte.

HUMATROPE kann eine Insulinresistenz induzieren. Hohe Dosen von humanem

Wachstumshormon können die Glukosetoleranz beeinträchtigen.

Bisher verfügbare Daten aus klinischen Studien bei Patienten mit Ullrich-Turner-Syndrom zeigen einen durchschnittlichen Zugewinn an Körpergröße von $3,3 \pm 3,9$ cm über die prognostizierte Körperendgröße hinaus. Einige Patienten sprachen jedoch gar nicht auf die Therapie an.

In einer klinischen Prüfung zeigten SGA-Patienten (durchschnittliches Alter $9,5 \pm 0,9$ Jahre), die 2 Jahre lang mit HUMATROPE in einer Dosierung von $0,067$ mg/kg/Tag behandelt wurden, während der Behandlung einen durchschnittlichen Zugewinn der Körpergrößen SDS von 1,2. Die Ergebnisse, die in dieser klinischen Prüfung mit HUMATROPE erzielt wurden, sind mit denen vergleichbar, die für andere Präparate mit rekombinantem Wachstumshormon beschrieben wurden.

Kinder und Jugendliche

Eine offene, multizentrische Beobachtungsstudie GeNeSIS (Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study) wurde als ein Sicherheits-Überwachungsprogramm nach Erteilung der Zulassung eingerichtet. Pädiatrische Daten zum Zugewinn an Körperendgrößen SDS in den zugelassenen Indikationen sind: Wachstumshormon-Mangel, $1,39 \pm 1,14$; Ullrich-Turner-Syndrom, $0,95 \pm 0,82$; Wachstumsstörungen infolge eines SHOX-Mangels, $0,86 \pm 0,91$; Kleinwuchs als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA), $1,11 \pm 0,96$ und Wachstumsverzögerung aufgrund chronischer Niereninsuffizienz, $0,88 \pm 0,81$ nach jeweils $6,0 \pm 3,7$; $6,4 \pm 3,3$; $4,7 \pm 2,6$; $5,4 \pm 3,0$ und $5,8 \pm 2,8$ Jahren Behandlung mit Somatropin.

Ergebnisse der Langzeit-Beobachtungsstudie (GeNeSIS) über die Somatropin-Behandlung von Kindern und Jugendlichen beinhalteten Daten von 22.311 Somatropin-behandelten Patienten (63,0% Wachstumshormon-Mangel, 12,7% idiopathischer Kleinwuchs, 8,4% Ullrich-Turner-Syndrom, 5,7% Kinder mit Kleinwuchs als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung, 2,6% SHOX-Mangel, 0,4% chronische Niereninsuffizienz, 5,5% andere und 1,7% unbekannt) und waren im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Somatropin. Die wichtigsten Sicherheitsziele der Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2, de novo Krebserkrankungen und Mortalität wurden im Vergleich mit aktuellen Registerdaten der Allgemeinbevölkerung beurteilt. Achtzehn der 21.448 mit Somatropin behandelten Patienten, die in die Analyse eingeschlossen werden konnten, entwickelten im Verlauf der Studie einen Typ 2 Diabetes mellitus; allerdings berichteten 13 der 18 Patienten über zuvor existierende Diabetes-Risikofaktoren. Die standardisierte Inzidenzrate (95% CI) für Typ 2 Diabetes mellitus bei mit Somatropin behandelten Kindern war signifikant erhöht [$3,77$ (2,24 bis 5,96)], jedoch gilt die Inzidenz von 16,8 Fällen auf 100.000 Patientenjahre der Exposition als seltenes Ereignis. Die standardisierte Inzidenzrate (95% CI) für alle primären Krebserkrankungen bei Patienten ohne Krebsvorgeschichte betrug $0,71$ (0,39 bis 1,20),

basierend auf 14 Fällen. Unter den mit Somatropin behandelten Patienten wurden 45 Todesfälle berichtet.

Die standardisierte Sterblichkeitsrate (95% CI), basierend auf 42 Todesfällen unter den Patienten, die während der Studie eine Nachuntersuchung hatten, betrug $0,6$ (0,4 bis 0,8) Gesamtmortalität kombiniert für alle Kleinwuchs Diagnosen. Nur die diagnostischen Subgruppen von Patienten mit einer Vorgeschichte eines organisch bedingten Wachstumshormonmangels, insbesondere infolge einer früheren Malignität, wiesen eine signifikant erhöhte Sterblichkeitsrate auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Dosis von 100 µg/kg führt bei erwachsenen männlichen Probanden zu Serumspitzenspiegeln (C_{max}) von etwa 55 ng/ml, einer Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von fast vier Stunden und einer maximalen Absorption ($AUC_{[0 \text{ bis } \infty]}$) von etwa 475 ng · h/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

HUMATROPE ist ein mittels rekombinanter Technologie hergestelltes humanes Wachstumshormon. Aus subchronischen toxikologischen Studien wurden keine schwerwiegenden Ereignisse berichtet. Langzeit-Karzinogenitätsstudien und Fertilitätsstudien am Tier wurden mit diesem humanen Wachstumshormon (HUMATROPE) nicht durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine durch HUMATROPE induzierte Mutagenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zylinderampullen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:
Mannitol, Glycerin, Dinatriumhydrogenphosphat $7 \text{ H}_2\text{O}$ und verdünnte Phosphorsäure und Natriumhydroxid.

Fertigspritzen mit Lösungsmittel:
Glycerol, Metacresol (Ph.Eur.), Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure und Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Aufgrund fehlender Kompatibilitätsstudien darf das Präparat nicht mit anderen Produkten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor Zubereitung: 3 Jahre

Nach Zubereitung kann das Produkt maximal 28 Tage bei $2-8^\circ\text{C}$ aufbewahrt werden. Täglich nicht länger als 30 min bei Raumtemperatur aufbewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2-8^\circ\text{C}$).
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HUMATROPE ist in den folgenden Packungsgrößen erhältlich:

HUMATROPE für Pen 6 mg:
1 Zylinderampulle (Typ-I-Glas) mit 6 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

und 3,17 ml Lösungsmittel in 1 Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Gummistopfen.
Packungsgrößen: 1, 5 und 10.

HUMATROPE für Pen 12 mg:
1 Zylinderampulle (Typ-I-Glas) mit 12 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 3,15 ml Lösungsmittel in 1 Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Gummistopfen.
Packungsgrößen: 1, 5 und 10.

HUMATROPE für Pen 24 mg:
1 Zylinderampulle (Typ-I-Glas) mit 24 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 3,15 ml Lösungsmittel in 1 Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Gummistopfen.
Packungsgrößen: 1, 5 und 10.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisung für die Herstellung und Handhabung:

Zubereitung: Jede HUMATROPE Zylinderampulle wird mit der beigefügten Lösungsmittel-Fertigspritze zubereitet. Für die Zubereitung wird die gefüllte Fertigspritze mit der Zylinderampulle verbunden und dann der Inhalt der gefüllten Fertigspritze vollständig in die Zylinderampulle injiziert. Durch die Nadel der Fertigspritze wird der Flüssigkeitsstrahl gegen die Glaswand der Zylinderampulle gerichtet. Anschließend bewegt man die Zylinderampulle vorsichtig zehnmals auf und ab, bis der Inhalt vollständig gelöst ist. NICHT SCHÜTTELN! Die fertige Lösung muss klar sein und frei von Schwebeteilchen. Falls die Lösung trübe ist oder Schwebeteilchen enthält, DARF sie NICHT injiziert werden.

HUMATROPE für Pen Zylinderampullen können mit kompatiblen Pen-Injektionssystemen, die ein CE-Kennzeichen tragen, verwendet werden. Beim Einsetzen der Zylinderampulle, Anbringen der Nadel und der Injektion von HUMATROPE muss der Anleitung des Herstellers des jeweiligen Pens gefolgt werden.

Die Lösungsmittelfertigspritze darf nur einmal verwendet werden. Es sollte nach dem Gebrauch weggeworfen werden. Für jede Anwendung von HUMATROPE sollte eine sterile Nadel verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Str. 2-4
61352 Bad Homburg
Tel.: 06172/273 2222
Fax: 06172/273 2030

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

HUMATROPE für Pen 6 mg
Zul.-Nr. 31247.00.00
HUMATROPE für Pen 12 mg
Zul.-Nr. 31247.01.00
HUMATROPE für Pen 24 mg
Zul.-Nr. 31247.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Juni 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
9. Juli 2007

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. ANGABEN LAUT GESETZ ZUR VERBESSERUNG DER BEKÄMPFUNG DES DOPINGS IM SPORT

Die Anwendung von HUMATROPE kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Ein Fehlgebrauch zu Dopingzwecken kann eine Gesundheitsgefährdung verursachen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt