

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Skytrofa 3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Skytrofa 3,6 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Skytrofa 4,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Skytrofa 5,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Skytrofa 6,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Skytrofa 7,6 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Skytrofa 9,1 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Skytrofa 11 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Skytrofa 13,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Skytrofa besteht aus Somatotropin, das über einen patentierten TransCon-Linker vorübergehend mit einem Methoxypropylglykol(mPEG)-Träger konjugiert ist. Die Angabe der Stärke von Skytrofa bezieht sich immer auf die Menge des Somatotropin-Anteils.

Skytrofa 3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 3 mg Somatotropin* entsprechend 8,6 mg Lona-pegsomatropin und 0,279 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatotropin**-Protein 11 mg/ml.

Skytrofa 3,6 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 3,6 mg Somatotropin* entsprechend 10,3 mg Lona-pegsomatropin und 0,329 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatotropin**-Protein 11 mg/ml.

Skytrofa 4,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 4,3 mg Somatotropin* entsprechend 12,3 mg Lona-pegsomatropin und 0,388 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatotropin**-Protein 11 mg/ml.

Skytrofa 5,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 5,2 mg Somatotropin* entsprechend 14,8 mg Lona-pegsomatropin und 0,464 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatotropin**-Protein 11 mg/ml.

Skytrofa 6,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 6,3 mg Somatotropin* entsprechend 18 mg Lona-pegsomatropin und 0,285 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatotropin**-Protein 22 mg/ml.

Skytrofa 7,6 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 7,6 mg Somatotropin* entsprechend 21,7 mg Lona-pegsomatropin und 0,338 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatotropin**-Protein 22 mg/ml.

Skytrofa 9,1 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 9,1 mg Somatotropin* entsprechend 25,9 mg Lona-pegsomatropin und 0,4 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatotropin**-Protein 22 mg/ml.

Skytrofa 11 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 11 mg Somatotropin* entsprechend 31,4 mg Lona-pegsomatropin und 0,479 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatotropin**-Protein 22 mg/ml.

Skytrofa 13,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 13,3 mg Somatotropin* entsprechend 37,9 mg Lona-pegsomatropin und 0,574 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatotropin**-Protein 22 mg/ml.

* Die Angabe der Stärke bezieht sich auf die Menge des Somatotropin-Anteils ohne Berücksichtigung des mPEG-Linkers.

** Hergestellt in *Escherichia coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Injektion).

Weißes bis weißliches Pulver.

Das Lösungsmittel ist eine klare und farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD]).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten mit Qualifikation und Erfahrung in der Diagnose und Behandlung pädiatrischer Patienten mit GHD eingeleitet und überwacht werden.

Die Menge und Konzentration von Lona-pegsomatropin wird immer in mg Somatotropin angegeben und bezieht sich auf den Somatotropin-Anteil ohne den mPEG-Linker, um Medikationsfehler bei der Umstellung von einer täglich anzuwendenden Somatotropin-Therapie zu vermeiden.

Dosierung

Die Dosierung und Verabreichung ist individuell für jeden Patienten festzulegen.

Startdosis

Die empfohlene Startdosis von Skytrofa beträgt einmal wöchentlich 0,24 mg Somatotropin/kg Körpergewicht. Die sich daraus ergebenden, empfohlenen Stärken der Startdosis für verschiedene Gewichtsbereiche sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Bei Verordnung einer anderen Dosis als 0,24 mg Somatotropin/kg/Woche ist bei der Berechnung der wöchentlichen Gesamtdosis (in mg Somatotropin) und Auswahl der entsprechenden Dosisstärke wie folgt vorzugehen:

- Wöchentliche Gesamtdosis (mg Somatotropin) = verordnete Dosis (mg Somatotropin/kg) × Körpergewicht des Patienten (kg)
- Runden Sie die wöchentliche Gesamtdosis (mg Somatotropin) auf die nächstliegende Dosisstärke auf oder ab und beachten Sie dabei die Behandlungsziele und das klinische Ansprechen.

Startdosen für Patienten, die von Somatotropin-Arzneimitteln mit täglicher Dosierung umgestellt werden

Bei der Umstellung der Therapie von täglich angewendetem Somatotropin auf einmal wöchentlich angewendetes Lona-pegsomatropin sollten zwischen der letzten einmal täglichen Dosis Somatotropin und der ersten Dosis Lona-pegsomatropin mindestens 8 Stunden liegen.

Bei der Umstellung der Behandlung eines Kindes von täglich angewendetem Somatotropin kann der Arzt die Startdosis unter Berücksichtigung der aktuellen Somatotropin-Dosis, des individuellen klinischen Ansprechens und der klinischen Überlegungen für den jeweiligen Patienten anpassen.

Bei Kindern, deren Behandlung von täglich angewendetem Somatotropin-Arzneimitteln auf eine wöchentliche Dosis von 0,24 mg Somatotropin/kg Körpergewicht oder höher umgestellt wird, beträgt die empfohlene Startdosis von Lona-pegsomatropin 0,24 mg

Somatropin/kg Körpergewicht (siehe Tabelle 1).

Bei Kindern, deren Behandlung von täglich angewendeten Somatropin-Arzneimitteln auf eine wöchentliche Dosis von unter 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht umgestellt wird, ist die zuvor verordnete wöchentliche Dosis als empfohlene Startdosis von Lonapegsomatropin zu verwenden (siehe die oben angegebene Gleichung).

Dosistitration

Die Dosis von Lonapegsomatropin ist für jeden Patienten auf der Grundlage des klinischen Ansprechens, von Nebenwirkungen und/oder bei außerhalb des Zielbereichs liegenden Konzentrationen des Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) im Serum individuell anzupassen. Die verfügbaren Somatropin-Dosisstärken sind in Abschnitt 1 aufgeführt.

Die durchschnittlichen SDS-Werte (standard deviation score) des IGF-1 (aus Messungen 4–5 Tage nach der Verabreichung) können als Orientierung für die Dosistitration dienen (siehe Tabelle 2). Nach Beginn der Behandlung mit Lonapegsomatropin bzw. nach jeder Dosisänderung ist mindestens 2 Wochen abzuwarten, bevor der sich daraus ergebende IGF-1-SDS-Wert ermittelt wird. Bei Dosisanpassungen muss versucht werden, durchschnittliche IGF-1-SDS-Werte im Normalbereich anzustreben, also zwischen -2 und + 2 (bevorzugt nahe 0 SDS).

Die IGF-1-SDS-Werte können im Zeitverlauf schwanken. Aus diesem Grund wird eine Routinekontrolle der IGF-1-SDS-Werte im Serum über den gesamten Behandlungsverlauf empfohlen, insbesondere während der Pubertät.

Siehe Tabelle 2

Bewertung der Behandlung

Eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit sollte in Abständen von etwa 6 bis 12 Monaten erwogen werden. Hierzu können auxologische Parameter, Biochemie (IGF-1, Hormone, Glukosespiegel und Lipidspiegel) sowie der Pubertätsstatus herangezogen werden. Während der Pubertät sind häufigere Bewertungen in Betracht zu ziehen.

Die Behandlung sollte in folgenden Fällen abgesetzt werden: bei Patienten mit einem annualisierten Längenwachstum von < 2 cm/Jahr, nach Erreichen der endgültigen Körperlänge, bei einem SDS des Längenwachstums von unter + 1 nach dem ersten Behandlungsjahr oder wenn das Knochenalter bei > 14 Jahre (Mädchen) oder > 16 Jahre (Jungen) liegt, was dem Verschluss der Epiphysenfugen entspricht.

Nach dem Verschluss der Epiphysenfugen ist der Bedarf des Patienten für eine Behandlung mit Wachstumshormon klinisch neu zu bewerten.

Orale Östrogentherapie

Patientinnen, die eine orale östrogenhaltige Therapie erhalten, benötigen zum Erreichen des Behandlungsziels möglicherweise eine höhere Dosis des Wachstumshormons (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1 Empfohlene Dosis nach Körpergewicht des Patienten bei verordneten Dosen von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche

Gewicht (kg)	Dosisstärke von Somatropin
11,5–13,9	3 mg
14–16,4	3,6 mg
16,5–19,9	4,3 mg
20–23,9	5,2 mg
24–28,9	6,3 mg
29–34,9	7,6 mg
35–41,9	9,1 mg
42–50,9	11 mg
51–60,4	13,3 mg
60,5–69,9	15,2 mg (unter Verwendung von zwei Zweikammerpatronen von je 7,6 mg)
70–84,9	18,2 mg (unter Verwendung von zwei Zweikammerpatronen von je 9,1 mg)
85–100	22 mg (unter Verwendung von zwei Zweikammerpatronen von je 11 mg)

Tabelle 2 Empfohlene Anpassungen der Somatropindosisstärke nach Kategorien des durchschnittlichen IGF-1-SDS

Bereich des durchschnittlichen IGF-1-SDS (gemessen an Tag 4–5 nach der Dosis)	Empfohlene Änderung der Somatropindosisstärke
> + 4	Um 3 Dosisstärken reduzieren
+ 3 bis + 4	Um 2 Dosisstärken reduzieren
+ 2 bis + 3	Um 1 Dosisstärke reduzieren
-2 bis + 2	Keine Änderung
< -2	Um 1 Dosisstärke erhöhen

Ausgelassene Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, ist sie so bald wie möglich und nicht später als 2 Tage nach dem verpassten Zeitpunkt zu verabreichen. Wenn mehr als 2 Tage verstrichen sind, ist die ausgelassene Dosis zu überspringen und die nächste Dosis zum regulär geplanten Zeitpunkt zu verabreichen. In beiden Fällen kann der Patient danach im regulären einmal wöchentlichen Verabreichungsrhythmus fortfahren.

Änderung des Verabreichungstags

Der Tag der wöchentlichen Injektion kann auf einen anderen Wochentag verlegt werden. Lonapegsomatropin kann 2 Tage vor oder 2 Tage nach dem ursprünglich geplanten Tag verabreicht werden. Es ist darauf zu achten, dass mindestens 5 Tage zwischen der letzten Dosis und dem ersten neuen wöchentlichen Verabreichungstag liegen.

Besondere Populationen

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine Daten über Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor; Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten über Patienten mit Leberfunktionsstörung vor; Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lonapegsomatropin bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Die Injektion ist einmal wöchentlich subkutan im Abdomen, Gesäß oder Oberschenkel zu verabreichen. Zur Vermeidung einer Fettgewebeatrophie ist der Verabreichungsort zu variieren.

Vor der Verabreichung von Lonapegsomatropin ist das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bestimmungsgemäß mit dem mitgelieferten Lösungsmittel zu rekonstituieren. Lonapegsomatropin ist mithilfe des Skytrofa Auto-Injector zu verabreichen. Patient und Pflegeperson müssen eine Einweisung erhalten, damit sie den Verabreichungsablauf mithilfe des Geräts verstehen, bevor ihnen die (Selbst-) Injektion von Lonapegsomatropin erlaubt werden kann.

Die rekonstituierte Lösung muss farblos und klar bis opaleszierend sowie frei oder nahezu frei von sichtbaren Partikeln sein (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Anleitung am Ende der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

Somatropin darf nicht angewendet werden, wenn Anzeichen für die Aktivität eines Tumors vorliegen (siehe Abschnitt 4.4). Intrakranielle Tumoren müssen vor Beginn einer Therapie mit Wachstumshormon inaktiv sein und die Antitumortherapie muss abgeschlossen sein. Die Behandlung ist abzusetzen,

wenn Anzeichen von Tumorwachstum vorliegen.

Patienten mit einer akuten kritischen Erkrankung, bei denen Komplikationen nach einer offenen Herzoperation, einem Eingriff am Abdomen, mehrfachem Unfalltrauma, akuter respiratorischer Insuffizienz oder ähnliche Zustände vorliegen, dürfen nicht mit Lonapegsomatropin behandelt werden (zu Patienten unter Substitutionstherapie siehe Abschnitt 4.4).

Lonapegsomatropin darf nicht zur Wachstumsförderung bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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.

Akute kritische Erkrankung

Bei kritisch erkrankten Erwachsenen, bei denen Komplikationen nach einer offenen Herzoperation, einem Eingriff am Abdomen, mehrfachem Unfalltrauma oder akuter respiratorischer Insuffizienz vorlagen, war die Mortalität bei Patienten, die mit 5,3 mg oder 8 mg Somatropin täglich (d. h. 37,1 – 56 mg/Woche) behandelt wurden, höher als bei Patienten, die Placebo erhielten (42% gegenüber 19%). Da über die Sicherheit einer Substitutionstherapie mit Wachstumshormon bei akut kritisch erkrankten Patienten keine Daten vorliegen, ist der Nutzen einer Fortführung der Behandlung mit Lonapegsomatropin in dieser Situation gegen das bestehende potenzielle Risiko abzuwägen. Bei allen Patienten, die eine andere oder ähnliche akute kritische Erkrankung entwickeln, ist der mögliche Nutzen der Behandlung mit Lonapegsomatropin gegen das bestehende potenzielle Risiko abzuwägen.

Neubildungen

Bei Patienten mit vorbestehender Malignität ist besondere Aufmerksamkeit auf Anzeichen und Symptome eines Rezidivs zu richten. Patienten mit vorbestehenden Tumoren oder GHD nach einer intrakraniellen Läsion sind regelmäßig auf Progression oder Rezidiv der Grunderkrankung zu untersuchen.

Bei Patienten, die eine Krebserkrankung im Kindesalter überlebt haben, wurde über ein erhöhtes Risiko einer zweiten Neubildung bei Patienten berichtet, die nach ihrer ersten Neubildung mit Wachstumshormon behandelt wurden. Intrakranielle Tumoren, insbesondere Meningiome, waren die häufigste Form der zweiten Neubildung bei Patienten, deren Kopf gegen die erste Neubildung mit Bestrahlung behandelt wurde.

Überempfindlichkeit

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Lonapegsomatropin wurde über anaphylaktische Reaktionen einschließlich Angioödem berichtet. Patienten und Pflegepersonen sind darüber zu unterrichten, dass derartige Reaktionen auftreten können, insbesondere nach der ersten Dosis, und dass bei Auftreten einer plötzlichen schwerwiegenden

Überempfindlichkeitsreaktion umgehend ärztlicher Rat eingeholt werden muss.

Im Falle des Auftretens einer Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Lonapegsomatropin abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Benigne intrakranielle Hypertonie

In Fällen schwerer oder wiederkehrender Ataxie, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen wird eine Funduskopie zur Abklärung eines Papillenödems empfohlen. Wenn ein Papillenödem bestätigt wird, ist an die Diagnose einer benignen intrakraniellen Hypertonie zu denken und gegebenenfalls die Behandlung mit Wachstumshormon abzusetzen. Derzeit liegen für spezifische Empfehlungen hinsichtlich der Fortführung der Wachstumshormonbehandlung bei Patienten mit einer überstandenen intrakraniellen Hypertonie keine ausreichenden Daten vor. Wenn die Behandlung mit Wachstumshormon wiederaufgenommen wird, ist eine sorgfältige Überwachung auf Symptome der intrakraniellen Hypertonie notwendig. Zu Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen während der Behandlung wird eine Funduskopie empfohlen.

Insulinsensitivität

Wachstumshormon kann die Insulinsensitivität senken. Bei Patienten mit Diabetes mellitus muss nach Beginn einer Therapie mit Lonapegsomatropin möglicherweise die Insulindosis angepasst werden. Patienten mit Diabetes mellitus, Glukoseintoleranz oder zusätzlichen Risikofaktoren für Diabetes mellitus sind während der Lonapegsomatropin-Therapie engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Hypoadrenalismus

Der Beginn einer Behandlung mit Wachstumshormon kann zur Hemmung der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 (11 β HSD-1) und zu verminderten Konzentrationen von Kortisol im Serum führen. Dadurch kann ein zuvor undiagnostizierter zentraler (sekundärer) Hypoadrenalismus manifest werden und eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie notwendig werden. Darüber hinaus kann bei Patienten, die bereits eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie bei diagnostiziertem Hypoadrenalismus erhalten, nach dem Beginn einer Behandlung mit Lonapegsomatropin eine Erhöhung der Erhaltungs- oder Stressdosis erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schilddrüsenfunktion

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Umwandlung von T4 in T3, was eine verminderte Konzentration von T4 im Serum und eine erhöhte Konzentration von T3 im Serum zur Folge haben kann. Aus diesem Grund sollte bei allen Patienten eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion stattfinden. Bei Patienten mit Hypopituitarismus, die eine Standard-Substitutionstherapie erhalten, muss die mögliche Wirkung der Behandlung mit Lonapegsomatropin auf die Schilddrüsenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Hüftkopflösung

Bei Patienten mit endokrinen Erkrankungen einschließlich GHD kommt es häufiger als in

der Gesamtpopulation zu Hüftkopflösungen (Epiphyseolysis capitis femoris). Kinder mit persistenten Hüft-/Knieschmerzen und/oder schleppendem Gang während der Behandlung mit Lonapegsomatropin sind klinisch zu untersuchen.

Skoliose

Bei jedem Kind, das schnell wächst, kann es zur Progression einer Skoliose kommen. Da die Behandlung mit Wachstumshormon das Wachstum beschleunigt, ist der Patient unter der Behandlung auf Anzeichen und Progression einer Skoliose zu überwachen. Es ist jedoch nicht erwiesen, dass die Behandlung mit Wachstumshormon die Inzidenz oder den Schweregrad einer Skoliose erhöht (siehe Abschnitt 4.8).

Pankreatitis

Bei Kindern, die unter der Behandlung mit Wachstumshormon über unerklärliche Abdominalschmerzen klagen, sollte an eine Pankreatitis gedacht werden, obwohl diese eher selten auftritt.

Prader-Willi-Syndrom

Lonapegsomatropin wurde bei Patienten mit dem Prader-Willi-Syndrom nicht geprüft. Lonapegsomatropin ist nicht für die Langzeitbehandlung pädiatrischer Patienten mit Wachstumsstörung aufgrund eines genetisch bestätigten Prader-Willi-Syndroms indiziert, wenn nicht gleichzeitig ein GHD diagnostiziert wurde. Es liegen Berichte über plötzlichen Tod nach der Aufnahme einer Therapie mit Wachstumshormon bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom vor, bei denen einer oder mehrere der folgenden Risikofaktoren vorlagen: starke Adipositas, Obstruktion der oberen Luftwege oder Schlafapnoe in der Vorgeschichte oder unidentifizierte Atemwegsinfektion.

Leukämie

Bei einer kleinen Anzahl von GHD-Patienten, von denen einige mit Somatropin behandelt wurden, wurde eine Leukämie berichtet. Es liegt jedoch keine Evidenz vor, dass die Inzidenz von Leukämien bei mit Wachstumshormon Behandelten ohne prädisponierende Faktoren erhöht ist.

Anwendung zusammen mit oraler östrogenhaltiger Therapie

Oral verabreichtes Östrogen beeinflusst das Ansprechen des IGF-1 auf Wachstumshormon. Wenn eine weibliche Patientin, die Lonapegsomatropin anwendet, eine orale östrogenhaltige Therapie beginnt, muss die Lonapegsomatropin-Dosis möglicherweise erhöht werden, um die IGF-1-Konzentrationen im Serum im altersspezifischen Normalbereich zu halten (siehe Abschnitt 4.2). Wenn im gegenteiligen Fall eine weibliche Patientin, die Lonapegsomatropin anwendet, eine orale östrogenhaltige Therapie absetzt, muss die Lonapegsomatropin-Dosis möglicherweise verringert werden, um einen Überschuss an Wachstumshormon und/oder Nebenwirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Antikörper

Bei einigen Patienten wurden Antikörper gegen Lonapegsomatropin beobachtet. Keine dieser Antikörper waren neutralisierend und es bestanden keine ersichtlichen klini-

schon Auswirkungen. Bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, sind jedoch Antikörpertests in Erwägung zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Behandlung mit Glukokortikoiden

Die gleichzeitige Behandlung mit Glukokortikoiden hemmt die wachstumssteigernden Wirkungen von Lonapegsomatropin. Bei Patienten mit einem Mangel an adrenocorticotropem Hormon (ACTH) ist die Glukokortikoid-Substitutionstherapie sorgfältig anzupassen, um wachstumsmindernde Effekte zu vermeiden, und bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, ist das Wachstum sorgfältig zu überwachen, um eine mögliche Auswirkung der Glukokortikoidbehandlung auf das Wachstum zu beurteilen.

Wachstumshormon vermindert die Umwandlung von Kortison in Kortisol und kann einen zuvor unentdeckten zentralen Hypoadrenalismus manifest werden lassen oder die Wirkung niedriger Glukokortikoid-Substitutionsdosen aufheben (siehe Abschnitt 4.4).

Über Cytochrom P450 verstoffwechselte Verbindungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Lonapegsomatropin durchgeführt. Daten aus Wechselwirkungsstudien mit Somatropin bei Kindern und Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel und gesunden älteren Männern legen nahe, dass die Verabreichung von Somatropin die Elimination von Verbindungen, die bekanntermaßen über die Isoformen des Enzyms Cytochrom P450, insbesondere CYP3A und CYP1A2, verstoffwechselt werden, erhöhen kann. Die Elimination von Verbindungen, deren Verstoffwechslung über CYP3A4 (z. B. Sexualhormone, Kortikosteroide, Antikonvulsiva und Ciclosporin) oder CYP1A2 (z. B. Theophyllin) stattfindet, könnte erhöht sein, sodass die Exposition gegenüber diesen Verbindungen vermindert ist. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist unbekannt.

Insulin und/oder andere blutzuckersenkende Arzneimittel

Bei Patienten mit medikamentös (z. B. mit Antihyperglykämika) behandeltem Diabetes mellitus ist möglicherweise eine Anpassung der Dosis des Insulins und/oder des oralen blutzuckersenkenden Arzneimittels erforderlich, wenn eine Therapie mit Lonapegsomatropin begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Schilddrüsenhormone

Da Wachstumshormon die extrathyreoidale Umwandlung von T4 in T3 erhöht, ist möglicherweise eine Anpassung der Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Östrogentherapie

Bei weiblichen Patientinnen, die eine orale östrogenhaltige Therapie erhalten, ist zum Erreichen des Behandlungsziels möglicherweise eine höhere Dosis von Wachstumshormon erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lonapegsomatropin bei Schwangeren vor. In veröffentlichten Studien zur Anwendung von kurz wirksamem Somatropin bei Schwangeren über mehrere Jahrzehnte wurde kein arzneimittelbezogenes Risiko von schweren Geburtsfehlern, Fehlgeburten oder negative Ausgänge bei Mutter oder Fötus identifiziert.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Skytrofa während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über das Vorhandensein von Lonapegsomatropin in der Muttermilch oder die Wirkung auf gestillte Neugeborene/Kinder vor. Da Lonapegsomatropin nicht oral aufgenommen wird, ist eine unerwünschte Wirkung auf gestillte Neugeborene/Kinder unwahrscheinlich.

Skytrofa kann bei strenger Indikationsstellung während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die Wirkung von Lonapegsomatropin auf die Fertilität vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Fertilität vor (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Lonapegsomatropin waren Kopfschmerzen (11,1 %), Arthralgie (4,6 %), sekundäre Hypothyreose (2,6 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (1,6 %). Im Allgemeinen waren diese Reaktionen eher vorübergehender Natur; der Schweregrad war leicht bis mittelschwer.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die unter der Behandlung mit Lonapegsomatropin aufgetreten sind. Die Nebenwirkungen sind nach den Systemorganklassen der MedDRA-Klassifikation und nach folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) sowie nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Es ist möglich, dass Patienten Antikörper gegen Lonapegsomatropin entwickeln. Der Anteil der Patienten, bei denen zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung Bindungsantikörper nachgewiesen wurden, war gering (6,3 %), und kein Patient

Tabelle 3 Häufigkeit von Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion ^b
Endokrine Erkrankungen		Sekundäre Hypothyreose	Sekundäre Nebennierenrindensuffizienz
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie	Skoliose Arthritis Wachstumsschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	

^a Zu Reaktionen an der Injektionsstelle gehören Hyperämie, Atrophie an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle und lokalisierendes Ödem. Die Reaktionen an der Injektionsstelle, die nach Anwendung von Lonapegsomatropin beobachtet wurden, waren in der Regel leichter und vorübergehender Natur.

^b Im Zusammenhang mit Lonapegsomatropin berichtete anaphylaktische Reaktionen schlossen Angioödem ein (siehe Abschnitt 4.4).

hatte neutralisierende Antikörper. Es wurde kein erkennbarer Zusammenhang zwischen Anti-Lonapegsomatropin-Bindungsantikörpern und unerwünschten Ereignissen oder Wirksamkeitsverlusten beobachtet. Im Falle eines ausbleibenden Ansprechens auf die Behandlung mit Lonapegsomatropin, das sich anderweitig nicht erklären lässt, sollte an einen Test auf Antikörper gegen Lonapegsomatropin gedacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen in Verbindung mit anderen Wachstumshormon-Arzneimitteln

Zusätzlich zu den oben genannten wurden die nachstehenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei anderen Arzneimitteln, die Wachstumshormon enthielten, berichtet. Die Häufigkeiten dieser unerwünschten Ereignisse sind auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar (sofern nicht anders angegeben).

- Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Leukämie (siehe Abschnitt 4.4)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Abschnitt 4.4)
- Erkrankungen des Nervensystems: benigne intrakranielle Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4), Parästhesie
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Myalgie
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Gynäkomastie (Häufigkeit: gelegentlich)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Hautausschlag, Urtikaria und Pruritus
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: peripheres Ödem, Gesichtsoedem

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine akute Überdosis könnte zunächst zu Hypoglykämie und nachfolgend zu Hyperglykämie führen. Eine langfristige Überdosierung könnte zu Anzeichen und Symptomen von Gigantismus führen.

Maßnahmen

Die Behandlung ist unterstützend und orientiert sich an den Symptomen. Es gibt kein Antidot für Überdosen von Somatotropin. Es wird empfohlen, nach einer Überdosis die Schilddrüsenfunktion zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und

Analoga, Somatotropin und Somatotropinrezeptoragonisten, ATC-Code: H01AC09.

Wirkmechanismus

Lonapegsomatropin ist ein lang wirksames „Prodrug“ von Somatotropin. Lonapegsomatropin besteht aus der Muttersubstanz Somatotropin, die über einen patentierten Trans-Con-Linker vorübergehend mit einem Methoxypolyethylenglykol-Träger (4 x 10 kDa mPEG) konjugiert ist. Der Träger übt eine abschirmende Wirkung gegen die renale Ausscheidung und die rezeptorvermittelte Elimination von Lonapegsomatropin aus. Nach der subkutanen Verabreichung setzt Lonapegsomatropin durch selbsttätige Spaltung des Trans-Con-Linkers das vollständig wirksame Somatotropin frei. Dieses Somatotropin (191 Aminosäuren) hat bei einmal wöchentlich subkutaner Injektion dieselbe Wirkungsweise und Verteilung wie täglich verabreichtes Somatotropin.

Somatropin bindet an einen dimeren hGH-Rezeptor in der Zellmembran der Zielzellen und löst eine intrazelluläre Signaltransduktion sowie verschiedene pharmakodynamische Wirkungen aus. Somatotropin hat direkte Wirkungen auf Gewebe und Stoffwechsel sowie über IGF-1 vermittelte indirekte Wirkungen wie die Stimulation der Differenzierung und Proliferation von Chondrozyten, die Stimulation der Glukoseabgabe aus der Leber, der Proteinsynthese und der Lipolyse. Somatotropin stimuliert das Skelettwachstum bei Kindern und Jugendlichen mit GHD aufgrund von Wirkungen auf die Wachstumsfugen (Epiphysenfugen) der Knochen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Aus Lonapegsomatropin freigesetztes Somatotropin erzeugt ein dosislineares IGF-1-Ansprechen, wobei eine Dosisänderung von 0,02 mg Somatotropin/kg eine ungefähre Änderung des durchschnittlichen wöchentlichen SDS-Werts (standard deviation score) von IGF-1 von 0,17 zur Folge hat.

Im Fließgleichgewicht ergaben sich etwa 2 Tage nach der Verabreichung die SDS-Höchstwerte von IGF-1 und die wöchentlichen SDS-Durchschnittswerte von IGF-1 traten etwa 4,5 Tage nach Verabreichung ein (Abbildung 1). Die SDS-Werte von IGF-1

lagen bei GHD-Patienten zu den meisten Zeitpunkten während der Woche im Normalbereich, ähnlich wie bei einer täglichen Verabreichung von Somatotropin.

Siehe Abbildung 1

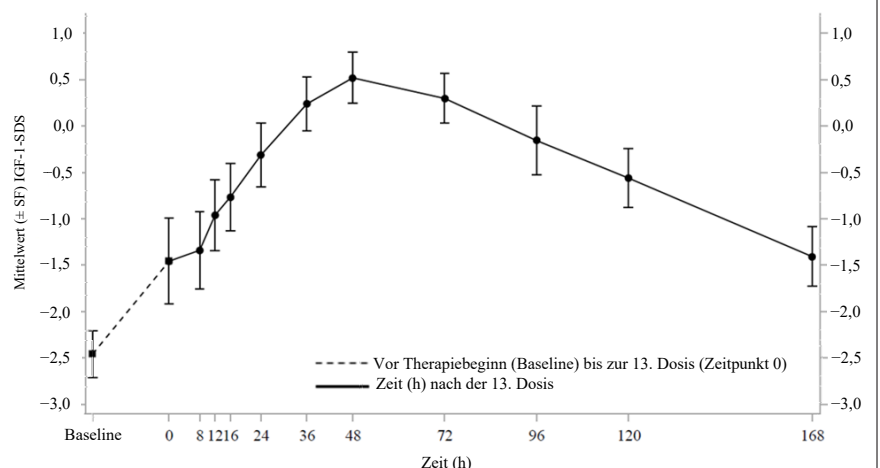
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von einmal wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin wurden in klinischen Studien der Phase 3 mit 306 pädiatrischen GHD-Patienten untersucht.

In einer 52-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten klinischen Parallelgruppenstudie der Phase 3 wurden 161 behandlungsnaive, präpubertäre Kinder mit GHD zu einmal wöchentlich Lonapegsomatropin (N = 105) oder täglich Somatotropin (N = 56) randomisiert, wobei beide Gruppen eine wöchentliche Gesamtdosis von 0,24 mg/Somatotropin/kg erhielten. Das Alter der Patienten lag zwischen 3,2 und 13,1 Jahren mit einem Mittelwert von 8,5 Jahren. Die Mehrzahl (N = 132 (82%)) der Patienten waren männlich. Der mittlere SDS-Wert der Körperlänge bei Baseline betrug -2,93. Primärer Wirksamkeitseindpunkt war das annualisierte Längenwachstum (AHV, annualised height velocity) in Woche 52. Die Behandlung mit Lonapegsomatropin einmal wöchentlich über 52 Wochen ergab ein nicht unterlegenes AHV im Vergleich mit einmal täglich verabreichtem Somatotropin (Tabelle 4). Außerdem waren die Veränderungen beim SDS-Wert der Körperlänge (Veränderung gegenüber Baseline) bei einmal wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin tendenziell größer als bei einmal täglich verabreichtem Somatotropin (Tabelle 4). Die Veränderungen beim AHV und beim SDS-Wert der Körperlänge waren von Woche 26 bis zum Ende der Studie in Woche 52 mit Lonapegsomatropin tendenziell größer als bei Somatotropin.

Der Mittelwert (SA) des Verhältnisses von Knochenalter zu chronologischem Alter verbesserte sich in beiden Armen ähnlich von Baseline bis Woche 52: von 0,69 (0,16) auf 0,75 (0,15) bei einmal wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin und von

Abbildung 1 Mittelwert (± SF) von IGF-1-SDS im Fließgleichgewicht bei Kindern mit GHD nach Verabreichung von Lonapegsomatropin 0,24 mg Somatotropin/kg/Woche



0,70 (0,14) auf 0,76 (0,14) bei täglich verabreichtem Somatotropin.

Siehe Tabelle 4

In einem offenen Verlängerungszeitraum wiesen Patienten, deren Behandlung mit Lonapegsomatropin fortgesetzt wurde, zwischen Baseline und Woche 104 eine Zunahme des SDS-Werts der Körperlänge von 1,61 auf. Patienten, deren Behandlung in Woche 52 von einmal täglich Somatotropin auf Lonapegsomatropin umgestellt wurde, erreichten zwischen Baseline und Woche 104 eine Zunahme des SDS-Werts der Körperlänge um 1,49.

Belegende Daten

Daten aus zusätzlichen klinischen Studien mit Lonapegsomatropin belegen ebenfalls die langfristige klinische Wirksamkeit der Behandlung mit Lonapegsomatropin.

In einer 26-wöchigen, einarmigen, offenen klinischen Studie zur Untersuchung von Lonapegsomatropin entsprechend 0,24 mg Somatotropin/kg/Woche mit 146 pädiatrischen GHD-Patienten zwischen 1 und 17 Jahren, von denen 143 vorher eine tägliche Behandlung mit Somatotropin für im Mittel (SA) 1,1 (0,7) Jahre erhalten hatten, betrug das mittlere (SA) annualisierte Längenwachstum 9 (2,7) cm/Jahr und die mittlere (SA) Veränderung des SDS-Werts der Körperlänge gegenüber der Studien-Baseline 0,28 (0,25). Die Meinung der Patienten und Pflegepersonen wurde in Woche 13 ausgewertet, wobei 84 % der Patienten und 90 % der Pflegepersonen einmal wöchentlich verabreichtes Lonapegsomatropin dem vorangegangenen einmal täglich verabreichten Somatotropin vorzogen.

Siehe Tabelle 5

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik nach der Verabreichung von Lonapegsomatropin wurde bei 73 gesunden Erwachsenen in 2 Studien nach einer einzelnen Dosis ermittelt. Zusätzlich wurde die PK bei pädiatrischen GHD-Patienten in 2 Studien mithilfe intensiver Probennahme in Woche 13 bei 11 Teilnehmern und mit sparsamer Probennahme bei 109 Teilnehmern untersucht. Die demografischen Daten für die in die pharmakokinetische Beurteilung von Lonapegsomatropin aufgenommenen Teilnehmer sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Siehe Tabelle 6

Resorption

Nach der subkutanen Verabreichung setzt Lonapegsomatropin in kontrollierter Weise über eine Kinetik der ersten Ordnung Somatotropin frei.

Bei pädiatrischen GHD-Patienten betrug nach der subkutanen Verabreichung einer Dosis Lonapegsomatropin entsprechend 0,24 mg Somatotropin/kg/Woche die beobachtete mittlere (VK%) Spitzenkonzentration (C_{max}) von Lonapegsomatropin im Serum im Fließgleichgewicht 1 230 (86,3) ng Somatotropin/ml bei einer medianen T_{max} von 25 Stunden und die C_{max} für freigesetztes Somatotropin betrug 15,2 (83,4) ng/ml mit einer medianen Zeit bis C_{max} von 12 Stunden. Der Mittelwert (VK%) der Somatotropin-Exposition

Tabelle 4 Wachstum und IGF-1-Ansprechen in Woche 52 bei pädiatrischen, behandlungsnaiven Patienten mit GHD (Intention-to-treat-Analyse)

	Einmal wöchentlich Lonapegsomatropin (N = 105) (0,24 mg Somatotropin/kg/Woche)	Täglich Somatotropin (N = 56) (0,24 mg Somatotropin/kg/Woche)	Schätzung des Behandlungsunterschieds (Lonapegsomatropin minus Somatotropin)
AHV (cm/Jahr), ^a LS-Mittel (95%-KI)	11,2 (10,7 – 11,6)	10,3 (9,7 – 10,9)	0,9 ^b (0,2 – 1,5)
SDS der Körperlänge, Änderung gegenüber Baseline, ^c LS-Mittel (95%-KI)	1,10 (1,02 – 1,18)	0,96 (0,85 – 1,06)	0,14 ^d (0,03 – 0,26)
Kategorie des IGF-1-SDS, ^e %			Nicht analysiert
< 0	23,1 %	40,7 %	
0 bis + 2	69,2 %	57,4 %	
+ 2 bis + 3	7,7 %	1,9 %	
> + 3	0	0	

- ^a AHV: Die Schätzwerte für LS-Mittel und 95%-KI entstammen einem ANCOVA-Modell, in dem das Alter bei Baseline, Wachstumshormon-Spitzenwerte (logarithmisch umgerechnet) bei Stimulationstest, Körperlängen-SDS bei Baseline und durchschnittlicher SDS der elterlichen Körperlänge als Kovariaten sowie die Behandlung und das Geschlecht als Faktoren eingesetzt wurden. Auf fehlende Daten wird mit einer Methode für multiple Imputation geschlossen.
- ^b p = 0,0088 (2-seitig) für Überlegenheit
- ^c SDS der Körperlänge, Änderung gegenüber Baseline: Die Schätzwerte für LS-Mittel und 95%-KI entstammen einem ANCOVA-Modell, in dem das Alter bei Baseline, Wachstumshormon-Spitzenwerte (logarithmisch umgerechnet) bei Stimulationstest und Körperlängen-SDS bei Baseline als Kovariaten sowie die Behandlung und das Geschlecht als Faktoren eingesetzt wurden.
- ^d p = 0,0149 (2-seitig)
- ^e Durchschnittlicher Wert in Woche 52

Tabelle 5 Durchschnittliche IGF-1-SDS-Werte bei Baseline und in Woche 26 bei pädiatrischen, vorbehandelten Patienten mit GHD (Intention-to-treat-Analyse)

Kategorie des durchschnittlichen IGF-1-SDS	Baseline (N = 143) n (%)	Woche 26 (N = 139) n (%)
< 0	37 (25,9)	13 (9,4)
0 bis + 2	74 (51,7)	71 (51,1)
+ 2 bis + 3	27 (18,9)	33 (23,7)
> + 3	5 (3,5)	22 (15,8)

Tabelle 6 Demografie der Teilnehmer an der pharmakokinetischen Beurteilung von Lonapegsomatropin

Kategorie	Gesunde Erwachsene	Kinder mit GHD
N	73	109
männlich/weiblich	55/19	87/22
Ureinwohner Amerika oder Alaska	0	0
Asiatisch	10	1
Schwarz oder Afroamerikanisch	13	2
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikinseln	0	0
Weiß	49	104 (11 mit intensiver PK-Probennahme)
Andere/Mehrere	1	2
Hispanisch oder lateinamerikanisch	23	5
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	50	104

über das einwöchige Dosisintervall (Fläche unter der Kurve) betrug 500 (83,8) h*ng/ml. Eine Akkumulation von Lonapegsomatropin oder Somatotropin nach wiederholter Dosisverabreichung wurde nicht beobachtet.

Bei pädiatrischen GHD-Patienten wurden die Injektionsstellen zwischen Abdomen, Gesäß und Oberschenkel abgewechselt. Es wurde kein erkennbarer Zusammenhang zwischen der Verabreichungsstelle und der Somatotropin-Exposition beobachtet.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Lonapegsomatropin nach subkutaner Verabreichung wurde nicht untersucht.

Verteilung

Bei pädiatrischen GHD-Patienten betrug das mittlere (VK%) scheinbare Verteilungsvolumen von Lonapegsomatropin nach der subkutanen Verabreichung von 0,24 mg Somatotropin/kg/Woche im Fließgleichgewicht 0,13 (109) l/kg. Für aus Lonapegsomatropin freigesetztes Somatotropin wird ein ähnliches Verteilungsvolumen erwartet wie für endogenes Wachstumshormon.

Elimination

Stoffwechsel

Die Verstoffwechslung von Somatotropin umfasst den Proteinkatabolismus sowohl in der Leber als auch in den Nieren.

Ausscheidung

Bei pädiatrischen GHD-Patienten betrug die mittlere (VK%) scheinbare Clearance von Lonapegsomatropin nach der subkutanen Verabreichung von 0,24 mg Somatotropin/kg/Woche im Fließgleichgewicht 3,2 (67) ml/h/kg mit einer mittleren (\pm SA) beobachteten Halbwertszeit von 30,7 (\pm 12,7) Stunden. Die scheinbare Halbwertszeit von Somatotropin, das aus Lonapegsomatropin freigesetzt wird, lag bei etwa 25 Stunden.

Besondere Populationen

Es wurden keine geschlechtsspezifischen Pharmakokinetikstudien mit Lonapegsomatropin durchgeführt. Die verfügbare Literatur lässt darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von Somatotropin im männlichen und weiblichen Körper ähnlich ist.

Gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse haben Alter, Geschlecht, Ethnie und Körpergewicht keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik.

Es wurden keine Studien mit Lonapegsomatropin bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerer Leber- und Nierendysfunktion wurde eine Verringerung der Somatotropin-Clearance nach der täglichen Verabreichung von Somatotropin beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Verringerung ist unbekannt. Es wird erwartet, dass die Pharmakokinetik des mPEG-Trägers von Lonapegsomatropin von der Nierenfunktion abhängig ist, aber dies wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht.

Lonapegsomatropin wurde bei Patienten im Alter von unter 6 Monaten nicht geprüft (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Karzinogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizitätsstudien an Ratten und die histopathologische Beurteilung der Reproduktionsorgane von Affen, die Lonapegsomatropin subkutan in Dosen von bis zu dem 20-Fachen der klinischen Dosis von

0,24 mg Somatotropin/kg/Woche erhalten hatten, ergaben keine Nebenwirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder auf die Reproduktionsorgane. Da die Exposition der Ratten durch Antikörperbildung vermindert war, können hinsichtlich der Relevanz für die menschliche Fertilität keine gesicherten Schlüsse gezogen werden.

Keine embryonalen oder fetalen Entwicklungstoxizitäten traten bei Ratten auf, die Lonapegsomatropin subkutan in Dosen von bis zu dem 13-Fachen der klinischen Dosis von 0,24 mg Somatotropin/kg/Woche erhielten. Aufgrund der intermittierenden Exposition können hinsichtlich der embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten keine gesicherten Schlüsse gezogen werden.

Eine Studie zur embryofetalen Entwicklungstoxizität an Kaninchen hat fetale Abnormitäten und eine embryofetale Mortalität beim 1,5-Fachen bzw. 6-Fachen der klinischen Dosis von 0,24 mg Somatotropin/kg/Woche ergeben, möglicherweise hervorgerufen durch maternale Toxizität. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unsicher.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten ergaben sich keine Nebenwirkungen auf das trächtige/säugende Muttertier oder die Entwicklung des Konzepts und des Jungtiers nach Exposition des Muttertiers gegenüber subkutanen Dosen eines strukturell verwandten, vorübergehend PEGylierten Somatotropin-Prodrugs in einer Dosis von bis zu dem 13-Fachen der klinischen Dosis von 0,24 mg Somatotropin/kg/Woche von der Einnistung bis zum Abstillen.

mPEG-Exposition

Beim etwa 10-Fachen der menschlichen Exposition gegenüber der mPEG-Komponente von Lonapegsomatropin tritt nach einem Jahr Exposition eine Vakuolisierung in Plexus-choroideus-Epithelzellen von Javaneraffen auf. Beim etwa 34-Fachen der menschlichen Exposition gegenüber mPEG wurde ein leichter Anstieg der Anzahl der Tiere mit Vakuolen in den Plexus-choroideus-Epithelzellen beobachtet. Die Vakuolisierung ging nicht mit unerwünschten morphologischen Veränderungen oder klinischen Anzeichen einher. Die Vakuolisierung der Zellen gilt als adaptive Reaktion. Sie wird daher nicht als mögliche Nebenwirkung beim Menschen unter der therapeutischen Dosis angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

- Bernsteinsäure
- Trehalose-Dihydrat (Ph. Eur.)
- Trometamol

Lösungsmittel

- 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

Ungeöffnet

3 Jahre bei Lagerung in Kühlschrank (2 °C–8 °C).

Alternativ kann Skytrofa für bis zu 6 Monate bei Temperaturen \leq 30 °C gelagert werden. Innerhalb der 6 Monate kann das Arzneimittel wieder in die Kühlung (2 °C–8 °C) gebracht werden.

Das Datum, wann das Arzneimittel zum ersten Mal aus dem Kühlschrank genommen wurde, ist auf dem Umkarton zu notieren. Nach Ablauf von 6 Monaten ist das Arzneimittel zu verwerfen.

Nach der Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels vor der Anwendung ist für eine Lagerung bis zu 4 Stunden bei Temperaturen \leq 30 °C belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unmittelbar nach der Rekonstitution angewendet werden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen Dauer und Bedingungen der Lagerung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 4 Stunden bei Temperaturen \leq 30 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu alternativen Lagerungsbedingungen bei Temperaturen \leq 30 °C siehe Abschnitt 6.3.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glaspatrone (Typ-I-Glas) mit zwei Kammern, die durch einen Gummistopfen (Brombutyl) getrennt sind. Die Patrone wird an einem Ende durch einen Gummistopfen (Brombutyl) und am anderen Ende durch eine Gumiabdeckscheibe (Brombutyl) verschlossen. Die Patrone ist in einem Nadeladapter aus Kunststoff montiert.

Jede Packung enthält 4 Einzeldosis-Zweikammerpatronen, die in Einzelblisterpackungen verpackt sind, und 6 Einweg-Injektionsnadeln 0,25 mm \times 4 mm (31 G \times 5/32"). Jede Zweikammerpatrone trägt ein Etikett mit einem Farbcode, der aus zweifarbigen Balken besteht, die durch den Autoinjektor eingelesen werden, um die richtigen Rekonstitutionseinstellungen auszuwählen. Die Erkennungsfarben für die Stärke sind auf dem Umkarton und der Blisterpackungsfolie angegeben und sollten beachtet werden, um die einzelnen Stärken voneinander zu unterscheiden.

Skytrofa 3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 3 mg Somatotropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,279 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Pa-

trone ist gelb/grün (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist helles Apricot.

Skytrofa 3,6 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 3,6 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,329 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist gelb/cyan (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Cyan.

Skytrofa 4,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 4,3 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,388 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist gelb/pink (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Dunkelgrau.

Skytrofa 5,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 5,2 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,464 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist grün/pink (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Gelb.

Skytrofa 6,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 6,3 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,285 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist cyan/gelb (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Orange.

Skytrofa 7,6 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 7,6 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,338 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist cyan/pink (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Dunkellila.

Skytrofa 9,1 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 9,1 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,4 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist pink/gelb (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Goldbraun.

Skytrofa 11 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 11 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,479 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Pa-

trone ist pink/grün (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Dunkelblau.

Skytrofa 13,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 13,3 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,574 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist pink/cyan (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Dunkelrot.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Wenn das Arzneimittel gekühlt aufbewahrt wird, lassen Sie es 15 Minuten vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.

Jede Zweikammerpatrone mit Skytrofa enthält das Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt und darf nur zusammen mit den mitgelieferten Injektionsnadeln und dem Skytrofa Auto-Injector verwendet werden. Der Skytrofa Auto-Injector ist in dieser Packung nicht enthalten. Das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung muss mit dem mitgelieferten Lösungsmittel in einem Skytrofa Auto-Injector rekonstituiert werden, nachdem die Nadel an der Zweikammerpatrone angebracht wurde.

Die rekonstituierte Lösung muss farblos und klar bis opaleszierend sowie frei oder nahezu frei von sichtbaren Partikeln sein. Die Lösung darf gelegentlich Luftblasen enthalten. Wenn die Lösung Partikel enthält, darf sie nicht injiziert werden.

Nach der Rekonstitution wird Skytrofa mit dem Skytrofa Auto-Injector subkutan verabreicht (die Dosierung erfolgt automatisch).

Skytrofa wird als volle Einzeldosis verabreicht, also vollständig verbraucht.

Lesen Sie vor der Anwendung die Gebrauchsanleitung für die Vorbereitung von Skytrofa am Ende der Packungsbeilage und die Gebrauchsanleitung, die dem Skytrofa Auto-Injector beiliegt.

Beseitigung

Der Patient ist anzuweisen, die Patrone und die Injektionsnadel nach jeder Injektion zu entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S
 Tuborg Boulevard 12
 DK-2900 Hellerup
 Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1607/001
 EU/1/21/1607/002
 EU/1/21/1607/003
 EU/1/21/1607/004
 EU/1/21/1607/005

EU/1/21/1607/006
 EU/1/21/1607/007
 EU/1/21/1607/008
 EU/1/21/1607/009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 11. Januar 2022.

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt