

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humatrope[®] 6 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Humatrope[®] 12 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Humatrope[®] 24 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Humatrope 6 mg	1 Zylinderampulle enthält 6 mg Somatropin. Nach Zubereitung enthält sie 2,08 mg/ml
Humatrope 12 mg	1 Zylinderampulle enthält 12 mg Somatropin. Nach Zubereitung enthält sie 4,17 mg/ml
Humatrope 24 mg	1 Zylinderampulle enthält 24 mg Somatropin. Nach Zubereitung enthält sie 8,33 mg/ml

Somatropin wird in *Escherichia coli* Zellen durch rekombinierte 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 Wachstumsstörung, bei denen die normale endokrine Wachstumshormonsekretion vermindert ist.

Humatrope ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von kleinwüchsigen Kindern mit Turner Syndrom, das durch eine Chromosomenanalyse bestätigt wurde.

Humatrope ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Wachstumsverzögerungen 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 ebenfalls 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 Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel.

Patienten mit schwerem Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter sind solche, die eine bekannte hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung und einen bekannten Mangel an zumindest einem hypophysären Hormon (ausgenommen Prolaktin) aufweisen. Diese Patienten sollten sich einer dynamischen Untersuchung unterziehen, um eine Wachstumsstörung zu diagnostizieren oder auszuschließen. Bei Patienten, bei denen bereits im Kindesalter ein isolierter Wachstumshormonmangel vorhanden war (kein Hinweis auf eine hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung, oder nach kranialer Bestrahlung), werden zwei dynamische Untersuchungen empfohlen. Davon ausgenommen sind solche Patienten, die niedrige IGF-I-Konzentrationen haben (<-2 SDS), bei denen ein Test ausreichend ist. Der Grenzwert für die dynamische Untersuchung sollte dabei genau eingehalten werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis und das Anwendungsschema sollten individuell bestimmt werden. Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Wachstumshormonmangel bei Kindern

Die empfohlene Dosis beträgt 0,025 - 0,035 mg/kg Körpergewicht subkutan pro Tag. Dies entspricht ungefähr 0,7 - 1,0 mg/m² Körperoberfläche pro Tag.

Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 0,15 – 0,30 mg pro Tag. Eine geringere Anfangsdosis kann bei älteren und übergewichtigen Patienten erforderlich sein.

Diese Dosis sollte schrittweise entsprechend den Bedürfnissen und dem klinischen Ansprechen des Patienten und den Serum-IGF-I-Konzentrationen gesteigert werden.

Die tägliche Dosis sollte normalerweise 1 mg nicht übersteigen.

IGF-I-Konzentrationen sollten unter dem Höchstwert des altersspezifischen normalen Bereiches gehalten werden. Es sollte die minimale effektive Dosis verwendet werden. Mit zunehmendem Alter kann die benötigte Dosis abnehmen.

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 Östrogentherapie, bei Männern eher die Gefahr einer Überdosierung.

Bei persistierenden Ödemen oder schweren Parästhesien sollte die Dosis von Somatropin verringert werden, um die Entwicklung eines Karpal-Tunnelsyndroms zu verhindern (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Turner-Syndrom

Die empfohlene Dosis beträgt 0,045 - 0,050 mg/kg Körpergewicht pro Tag und sollte als subkutane Injektion vorzugsweise am Abend verabreicht werden.

Dies entspricht einer Dosis von etwa 1,4 mg/m² pro Tag.

Präpubertäre Kinder mit chronischer Niereninsuffizienz

Die empfohlene Dosis beträgt 0,045 - 0,050 mg/kg Körpergewicht pro Tag und sollte als subkutane Injektion verabreicht werden.

Kinder mit SHOX-Mangel

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

Kinder, die infolge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung mit Kleinwuchs geboren wurden (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 (siehe 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, bedingt durch den Schluss der Epiphysenfugen, die Wachstumsgeschwindigkeit < 2 cm/Jahr beträgt und, falls eine Bestätigung erforderlich ist, das Knochenalter > 14 Jahre bei Mädchen oder > 16 Jahre bei Knaben ist.

Art der Anwendung

Humatrope wird nach der Zubereitung subkutan verabreicht.

Um eine Fettgewebsatrophie zu vermeiden, sollte die subkutane Applikationsstelle regelmäßig gewechselt werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Somatropin darf nicht bei Anzeichen von Tumoraktivität angewendet werden. Bevor eine Wachstumshormon-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Die Behandlung muss bei Anzeichen von Tumorwachstum abgebrochen werden.

Humatrope darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen m-Kresol oder Glycerol nicht mit dem beigegefügt Lösungsmittel zubereitet werden.

Humatrope darf nicht zur Förderung des Längenwachstums bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewandt werden.

Eine Wachstumshormon-Therapie darf bei Patienten nicht eingeleitet werden, bei denen eine intensivmedizinische Behandlung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen bzw. im Bauchraum oder nach Polytrauma erforderlich ist sowie 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 Tageshöchstdosis darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten, die als Kinder mit Wachstumshormon bis zum Erreichen der endgültigen Körpergröße behandelt wurden, müssen nach Epiphysenfugenschluss noch einmal auf Wachstumshormonmangel untersucht werden, bevor eine Ersatztherapie mit den für Erwachsene empfohlenen Dosen begonnen wird.

Die Diagnose und Therapie mit Humatrope sollte von Ärzten begonnen und überwacht werden, die entsprechend in Diagnose und Therapie von Patienten mit Wachstumshormonmangel ausgebildet und erfahren sind.

Es gibt bisher keine Anhaltspunkte, dass ein Wachstumshormonersatz das Wiederauftreten oder das erneute Wachstum von intrakraniellen Neoplasmen beeinflusst. Patienten mit einer Hypophysenerkrankung in der Anamnese sollten im Rahmen der klinischen Routine einer regelmäßigen bildgebenden Untersuchung der Hypophyse unterzogen werden. Bei diesen Patienten wird eine Eingangsuntersuchung empfohlen, bevor sie mit der Wachstumshormonersatztherapie beginnen.

Nach Überleben einer Krebserkrankung im Kindesalter, wurde bei mit Somatropin behandelten Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Zweittumors (gutartig oder bösartig) berichtet. Insbesondere intrakranielle Neoplasien waren die häufigsten dieser Zweittumore.

Falls schwere oder wiederholte Kopfschmerzen, Sehprobleme, Übelkeit und/oder Erbrechen auftreten, wird eine Fundoskopie auf ein Papillenödem empfohlen. Wird dies bestätigt, soll die Diagnose einer benignen intrakraniellen Hypertonie in Erwägung gezogen und die Therapie, falls angebracht, abgebrochen werden.

Derzeit gibt es zu wenig Erfahrung, um bei Patienten, die intrakraniellen Überdruck hatten, eine Anleitung für die klinische Entscheidung zu geben. Bei einer Wiederaufnahme der Therapie mit Wachstumshormon ist eine sorgfältige Überwachung auf Anzeichen eines intrakraniellen Überdrucks notwendig.

Bei Patienten mit endokrinen Störungen, also auch Wachstumshormon-Mangel, kommt es häufiger zu Epiphysenlösungen im Bereich des Hüftkopfes. Daher soll jedes mit Wachstumshormon behandelte Kind, das zu hinken beginnt, untersucht werden.

Wachstumshormon erhöht die extrathyroidale Umsetzung von T4 zu T3 und kann so vorliegenden Hypothyreoidismus aufdecken. Die Schilddrüsenfunktion sollte daher bei allen Patienten überwacht werden.

Bei Patienten mit Hypophysenunterfunktion muss die Standard-Substitutionstherapie engmaschig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Somatropin angewandt wird.

Bei Kindern soll die Behandlung bis zum Ende des Wachstums fortgesetzt werden. Ebenso soll die empfohlene Dosis wegen des potentiellen Risikos einer Akromegalie, Hyperglykämie und Glukosurie nicht überschritten werden.

Vor Beginn einer Behandlung mit Somatropin wegen einer Wachstumsverzögerung aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz sollten die Patienten zur Bestätigung einer Wachstumsstörung ein Jahr lang überwacht worden sein. Ebenso sollte eine konservative Behandlung der Niereninsuffizienz bereits stattgefunden haben und während der Behandlung mit Wachstumshormon aufrechterhalten werden (inkl. Kontrolle auf Azidose bzw. Nebenschilddrüsenüberfunktion und Ernährungsstatus für ein Jahr vor der Behandlung). Nach einer Nierentransplantation sollte die Behandlung mit Somatropin beendet werden.

Die Auswirkungen einer Wachstumshormongabe auf die Genesung wurden in 2 Placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 522 erwachsenen Patienten untersucht. Bei diesen Patienten war eine intensivmedizinische Behandlung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen oder im Bauchraum, bzw. nach Polytrauma, erforderlich, oder die Patienten litten unter akuter respiratorischer Insuffizienz. Bei den Patienten, die mit Wachstumshormon behandelt wurden (Dosierung 5,3 – 8 mg/Tag), lag die Mortalität im Vergleich zur Placebogruppe höher (41,9% gegenüber 19,3%). Die Sicherheit einer weiteren Wachstumshormonbehandlung von Patienten mit einer Substitutionstherapie in den zugelassenen Indikationen, die solche Krankheitsbilder entwickelten, konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Daher ist bei Patienten, bei denen intensivmedizinische Behandlung erforderlich ist, der potentielle Nutzen einer derartigen Weiterbehandlung 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 Östrogentherapie 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 Verabreichung des Östrogens geändert wird (oral zu transdermal oder umgekehrt), muss die Wachstumshormon-Dosis neu angepasst werden. Mit der Zeit kann besonders bei Männern eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Wachstumshormon beobachtet werden (bestimmt durch die 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 aufwiesen: Adipositas permagna, obere Atemwegsobstruktionen oder Schlafapnoe in der Anamnese, oder nicht erkannte Atemwegsinfektionen.

Da Somatropin die Insulinsensitivität verringern kann, soll der Patient hinsichtlich einer möglichen Glucose-Intoleranz überwacht werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann eine Anpassung der Insulindosis nach Beginn der Somatropintherapie notwendig werden. Patienten mit Diabetes oder Glukoseintoleranz müssen während einer Somatropintherapie engmaschig 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.

Es gibt keine Langzeiterfahrungen bei der Behandlung von Erwachsenen.

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

Bei Kindern mit Kleinwuchs infolge 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 Glucosetoleranztest (oGTT) durchgeführt werden. Bei manifestem 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 Diabeteseinstellung begonnen werden. Eine Erhöhung der Insulindosis kann notwendig sein.

Bei Kindern mit Kleinwuchs 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 infolge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA) und bei Kindern mit SHOX-Mangel aufgrund begrenzter Erfahrungen nicht empfohlen.

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 Somatotropin-Behandlung Bauchschmerzen haben.

Voranschreiten einer bestehenden Skoliose bei Kindern

Während beschleunigten Wachstums kann eine bestehende Skoliose bei Kindern voranschreiten. Anzeichen einer Skoliose sollen während der Behandlung beobachtet 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 mit Somatotropin behandelt werden, kann eine Anpassung der Dosierung von Insulin- und/oder anderer Antidiabetika notwendig 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 unter oraler Östrogen- und Progesterontherapie kann eine höhere Dosis des Wachstumshormons erforderlich sein, um das Behandlungsziel zu erreichen (siehe Abschnitt 4.4).

Somatropin kann die Cytochrom P450 (CYP)-Enzym-Aktivität beim Menschen erhöhen und zu reduzierten Plasmakonzentrationen und verminderter Wirksamkeit von durch CYP3A metabolisierten Arzneimitteln, wie Sexualhormonen, Kortikosteroiden, Ciclosporin und Antikonvulsiva führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine Reproduktionsstudien mit Humatrope an Tieren durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Humatrope fötale Schäden bei Gabe an Schwangere hervorrufen kann, oder ob es die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann. Humatrope sollte Schwangeren nur dann verabreicht werden, wenn es unbedingt notwendig ist.

Es gibt keine Untersuchungen mit Humatrope bei Stillenden. Es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch abgegeben werden, sollte Humatrope nur unter besonderer Vorsicht an Stillende verabreicht werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeit gegen das Lösungsmittel (m-Kresol/Glycerol): 1% - 10 %

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff: Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Diabetes mellitus Typ 2: 0,1 % - 1 % bei Kindern; Fälle bei Erwachsenen wurden spontan mit unbekannter Häufigkeit berichtet

Insulinresistenz

Erkrankungen des Nervensystems

Benigne intrakranielle Hypertonie: 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

Gefäßerkrankungen

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 Knochenerkrankungen

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

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

Vorschreiten einer bestehenden 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 Untersuchungen an Wachstumshormonmangelpatienten entwickelten etwa 2% dieser Patienten Antikörper gegen Wachstumshormon. Bei Untersuchungen an Patienten mit Turner Syndrom (mit höheren Dosen) entwickelten bis zu 8% der Patienten Antikörper gegen Wachstumshormon. Die Bindungskapazität dieser Antikörper war gering und führte nicht zu einer Hemmung des Wachstums. Patienten, die auf eine Therapie nicht ansprechen, sollten auf Antikörper gegen Wachstumshormon untersucht werden.

Zu Beginn der Behandlung wurden vorübergehend leichte Ödeme beobachtet.

Es wurde eine kleine Anzahl von Leukämiefällen bei Kindern beobachtet, die mit Wachstumshormon behandelt worden waren. Es gibt jedoch keinerlei Hinweise, dass die Häufigkeit von Leukämie während einer Wachstumshormonbehandlung bei Personen ohne prädisponierende Faktoren erhöht ist.

Erwachsene

Patienten, die erst im Erwachsenenalter einen Wachstumshormonmangel entwickelten, berichteten im frühen Stadium der Therapie über Ödeme, Muskel- und Gelenkschmerzen, die im weiteren Verlauf meistens zurückgingen.

Erwachsene Patienten, die wegen eines Wachstumshormonmangels seit der Kindheit mit Wachstumshormon behandelt wurden, berichteten seltener über Nebenwirkungen als Patienten, die einen Wachstumshormonmangel 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Eine kurzfristige Überdosierung kann zu Hypoglykämie und anschließend zu Hyperglykämie führen. Eine Langzeitüberdosierung kann Zeichen einer Akromegalie induzieren. Dies entspricht der bekannten Wirkung einer überhöhten Ausschüttung des endogenen humanen Wachstumshormons.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code: H01A C01

Somatropin ist ein mittels rekombinanter Gentechnik hergestelltes Polypeptidhormon. Es besteht aus 191 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 22.125 Dalton. Die Aminosäuresequenz ist identisch mit der des menschlichen Wachstumshormons. Humatrope wird in einem Escherichia coli-Stamm produziert, der durch das Hinzufügen des Gens für menschliches Wachstumshormon modifiziert wurde.

Humatrope entspricht in seiner biologischen Wirkung dem Wachstumshormon hypophysären Ursprungs.

Die Hauptwirkung von Humatrope ist die Stimulierung der Wachstumszonen der großen Knochen. Zusätzlich fördert es die zelluläre Proteinsynthese und die Stickstoffspeicherung.

Humatrope stimuliert den Lipidmetabolismus: es erhöht die Plasmafettsäuren und HDL-Cholesterin und verringert das Gesamtplasmacholesterin.

Die Humatrope-Therapie wirkt positiv auf die Konstitution bei Patienten mit Wachstumshormonmangel, indem sie die Körperfettreserven verringert und die magere Körpermasse erhöht. Die Langzeittherapie erhöht die mineralische Knochendichte.

Humatrope kann eine Insulinresistenz hervorrufen. Hohe Dosen Wachstumshormon können die Glucosetoleranz beeinträchtigen.

Daten klinischer Studien bei Turner-Patienten zeigen, dass eine durchschnittliche Erhöhung der vorausgesagten Körpergröße von $3,3 \pm 3,9$ cm eintritt. Einige Patienten sprechen jedoch nicht auf die Therapie an.

In einer klinischen Prüfung zeigten Patienten mit Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA) (mittleres Alter $9,5 \pm 0,9$ Jahre), die 2 Jahre mit Humatrope in einer Dosierung von $0,067$ mg/kg/Tag behandelt wurden, unter Therapie einen mittleren Zugewinn der Körpergröße 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 sind für die zugelassenen Indikationen:

Wachstumshormonmangel $1,39 \pm 1,14$; Turner-Syndrom $0,95 \pm 0,82$; Kleinwuchs infolge eines SHOX-Mangels (SHOX-D) $0,86 \pm 0,91$; Kleinwuchs als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA) $1,11 \pm 0,96$ sowie Wachstumsverzögerung aufgrund chronischer Niereninsuffizienz (CRI) $0,88 \pm 0,81$ nach jeweils $6,0 \pm 3,7$; $6,4 \pm 3,3$; $4,7 \pm 2,6$; $5,4 \pm 3,0$ bzw. $5,8 \pm 2,8$ Jahren Behandlung mit Somatropin.

Die Ergebnisse aus der Langzeitbeobachtungsstudie (GeNeSIS) über die Somatropinbehandlung bei Kindern und Jugendlichen beinhalteten Daten von 22.311 mit Somatropin behandelten Patienten (63,0 % Wachstumshormonmangel; 12,7 % idiopathischer Kleinwuchs; 8,4 % Turner-Syndrom; 5,7 % Kinder mit Kleinwuchs als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA); 2,6 % SHOX-Defizienz; 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 Typ 2 Diabetes mellitus, de novo Krebserkrankungen sowie Mortalität wurden im Vergleich zu aktuellen Registerdaten der Allgemeinbevölkerung beurteilt. 18 der 21.448 mit Somatropin behandelten Patienten, die für die Analyse geeignet waren, entwickelten im Verlauf der Studie einen Typ 2 Diabetes mellitus, allerdings hatten 13 der 18 Patienten über zuvor vorhandene Diabetes-Risikofaktoren berichtet.

Die standardisierte Inzidenzrate (95 % KI) für Typ 2 Diabetes mellitus bei mit Somatropin behandelten Kindern war signifikant erhöht [$3,77$ ($2,24$ bis $5,96$)], eine Inzidenz von 16,8 Fällen auf 100.000 Patientenjahre der Exposition gilt jedoch als seltenes Ereignis. Die standardisierte Inzidenzrate (95 % KI) für alle primären Krebserkrankungen bei Patienten ohne Krebsvorgeschichte betrug $0,71$ ($0,39$ bis $1,20$), basierend auf 14 Fällen. Es wurden 45 Todesfälle bei den mit Somatropin behandelten Patienten berichtet.

Die standardisierte Sterblichkeitsrate (95 % KI), basierend auf 42 Todesfällen unter den Patienten, die während der Studie eine Nachuntersuchung hatten, betrug $0,6$ ($0,4$ bis $0,8$) für die Gesamtmortalität bei allen diagnostizierten Formen des Kleinwuchses. Nur die diagnostischen Untergruppen von Patienten mit einer Vorgeschichte von organisch bedingtem Wachstumshormonmangel – insbesondere aufgrund früherer Malignität – wiesen eine signifikant erhöhte Sterblichkeitsrate auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei erwachsenen männlichen Freiwilligen ergab eine Dosis von $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ einen Serumspitzenspiegel (C_{max}) von etwa $55 \text{ ng}/\text{ml}$, eine Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von nahezu 4 Stunden und eine $\text{AUC}_{[0-\infty]}$ von ungefähr $475 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Humatrope ist mittels rekombinanter Gentechnik hergestelltes menschliches Wachstumshormon. Es gab bei subchronischen toxikologischen Untersuchungen keine schwerwiegenden Ereignisse. Es wurden keine Langzeitstudien bezüglich Karzinogenität und Fortpflanzungsbeeinträchtigung an Tieren durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine durch Humatrope induzierte Mutagenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zylinderampullen: Mannitol, Glycin, Natriummonohydrogenphosphat; Phosphorsäure und Natriumhydroxid.

Lösungsmittelspritze: Glycerol, Metacresol, Wasser für Injektionszwecke; Salzsäure und Natriumhydroxid.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nach der Zubereitung: das Produkt kann bis zu 28 Tage bei 2°C - 8°C aufbewahrt werden. Täglich nicht länger als 30 Minuten bei Raumtemperatur aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Humatrope ist in den folgenden Packungsgrößen erhältlich:

Humatrope 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 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 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: Der Inhalt jeder Zylinderampulle soll mittels beigefügter Lösungsmittelspritze zubereitet werden. Zur Zubereitung wird die Zylinderampulle auf die vorgefüllte Lösungsmittelspritze aufgesetzt und dann der gesamte Inhalt der vorgefüllten Lösungsmittelspritze in die Zylinderampulle injiziert. Über die Nadel der Lösungsmittelspritze wird das Lösungsmittel gegen die Glaswand der Zylinderampulle geführt. Danach soll die Zylinderampulle sanft 10-mal geschwenkt werden bis der Inhalt vollständig aufgelöst ist. NICHT SCHÜTTELN. Die entstandene Lösung muss klar und frei von

sichtbaren Teilchen sein. Falls die Lösung trübe ist oder sichtbare Partikel enthält, DARF die Lösung NICHT injiziert werden.

Humatrope Zylinderampullen können mit geeigneten, CE-zertifizierten Pen-Injektionssystemen verwendet werden. Den Anweisungen des Pen-Herstellers zum Einsetzen der Zylinderampulle, Aufsetzen der Nadel und zur Applikation der Humatrope-Injektion ist unbedingt Folge zu leisten.

Die Lösungsmittelspritze darf nur einmal verwendet werden. Nach Verwendung entsorgen. Bei jeder Verabreichung von Humatrope muss eine sterile Nadel verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Ges.m.b.H., Erdberger Lände 26A, 1030 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Humatrope 6 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Z.-Nr.: 1-21767

Humatrope 12 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Z.-Nr.: 1-21768

Humatrope 24 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Z.-Nr.: 1-21766

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Jänner 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Juni 2007

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig