

ANHANG III

UEBERARBEITETE ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS DES REFERENZ-MITGLIEDSTAATES

Anmerkung: Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 7(5) Widerspruchsverfahren für Genotropin und verwandte Arzneimittel angehängt wurde. Dieser Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Aufsichtsbehörden der Mitgliedsstaaten die Produktinformation gegebenenfalls überarbeiten. Aus diesem Grunde kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Produktmerkmale nicht dem endgültigen Text entspricht.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung>

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Somatropin (INN), menschliches Wachstumshormon, Ursprung: rekombinante DNA, produziert in E.coli

<Entsprechend zu vervollständigen>

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. <Die Zweikammer-Zylinderampulle enthält ein weißes Pulver in der vorderen Kammer und eine klare Lösung in der hinteren Kammer.>

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kinder:

Kleinwuchs durch fehlende oder unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon, Kleinwuchs infolge eines Ullrich-Turner-Syndroms oder chronischer Niereninsuffizienz.

Wachstumsstörung (aktuelle Körpergröße SDS < -2,5 und elternbezogene Zielgröße SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < -2,0 SD betrugen und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeit < 0 SDS im letzten Jahr).

Prader-Willi-Syndrom (PWS), zur Verbesserung des Wachstums und der Körperzusammensetzung. Die Diagnose des PWS sollte durch geeignete genetische Tests bestätigt sein.

Erwachsene:

Substitution von Wachstumshormon (WH) bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel. Patienten mit schwerem WH-Mangel werden definiert als Patienten mit einer bekannten Erkrankung des hypothalamo-hypophysären Systems und mindestens einem weiteren Hormonausfall der Hypophyse, außer Prolaktin. Bei diesen Patienten sollte ein dynamischer Test durchgeführt werden, um einen WH-Mangel zu diagnostizieren oder auszuschließen. Bei Patienten, bei denen ein isolierter WH-Mangel bereits während der Kindheit festgestellt wurde (keine Anzeichen einer hypothalamo-hypophysären Erkrankung, keine kraniale Bestrahlung), werden zwei dynamische Tests empfohlen. Ausgenommen sind Patienten mit niedrigen Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) - Konzentrationen (< - 2 Standardabweichungen [SD]), bei denen ein Test ausreicht. Für den dynamischen Test sollte ein strikter Grenzwert festgesetzt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung und Anwendung von <Phantasiebezeichnung> sollte für jeden einzelnen Patienten individuell abgestimmt sein.

Die Injektion sollte subkutan erfolgen und die Injektionsstelle täglich gewechselt werden, um eine Lipatrophie im Bereich der Einstichstelle zu vermeiden.

Wachstumsstörungen bei unzureichender Wachstumshormonausschüttung bei Kindern: 0,025 - 0,035 mg/kg Körpergewicht täglich oder 0,7 - 1,0 mg/m² Körperoberfläche täglich.

Auch höhere Dosen können erforderlich sein.

Prader-Willi-Syndrom, zur Verbesserung des Wachstums und der Körperzusammensetzung bei Kindern: 0,035 mg/kg Körpergewicht täglich oder 1,0 mg/m² Körperoberfläche täglich.

Die tägliche Dosis von 2,7 mg sollte nicht überschritten werden. Die Behandlung sollte nicht durchgeführt werden bei Kindern mit einer Wachstumsgeschwindigkeit von weniger als 1 cm pro Jahr und wenn die Epiphysenfugen fast geschlossen sind.

Wachstumsstörungen beim Ullrich-Turner-Syndrom: 0,045 - 0,050 mg/kg Körpergewicht täglich oder 1,4 mg/m² Körperoberfläche täglich.

Wachstumsstörungen bei chronischer Niereninsuffizienz: 0,045- 0,050 mg/kg Körpergewicht täglich oder 1,4 mg/m² Körperoberfläche täglich. Höhere Dosen können erforderlich sein, wenn die Wachstumsgeschwindigkeit zu gering ist. Nach 6-monatiger Behandlung kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Wachstumsstörung bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen

Wachstumsverzögerung (SGA): Die empfohlene Dosierung beträgt in der Regel 0,035 mg/kg Körpergewicht/Tag (1 mg/m² Körperoberfläche/Tag) bis zum Erreichen der Endgröße (siehe 5.1 „Pharmakologische Eigenschaften“). 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 Jungen ist.

Dosierungsempfehlung für Kinder:

	mg/kg Körpergewicht tägliche Dosis	mg/m² Körperoberfläche tägliche Dosis
Wachstumshormonmangel bei Kindern	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Prader-Willi-Syndrom bei Kindern	0,035	1,0
Wachstumsstörungen beim Ullrich-Turner-Syndrom	0,045 - 0,050	1,4
Wachstumsstörungen bei chronischer Niereninsuffizienz	0,045 - 0,050	1,4
Kleinwüchsige Kinder mit SGA	0,035	1,0

Bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel: Die Behandlung sollte mit einer niedrigen Dosis beginnen, 0,15 – 0,3 mg täglich. Die Dosis sollte entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten (Bestimmung der IGF-I-Konzentration) schrittweise erhöht werden. Das Behandlungsziel sollte eine IGF-I-Konzentration innerhalb von 2 Standardabweichungen (SD) des für das jeweilige Lebensalter korrigierten Mittelwertes gesunder Erwachsener sein. Patienten mit normalen IGF-I-Konzentrationen zu Beginn der Behandlung sollten *<Phantasiebezeichnung>* in einer solchen Dosis erhalten, daß der IGF-I-Spiegel im oberen Bereich des Normbereichs liegt und +2 SD nicht übersteigt. Die klinische Wirkung und mögliche Nebenwirkungen können als Orientierung bei der Dosistitration einbezogen werden. Die tägliche Erhaltungsdosis ist selten höher als 1,0 mg. 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 Östrogensatztherapie, bei Männern eher die Gefahr einer Überdosierung. Die geeignete WH-Dosis sollte deshalb alle 6 Monate kontrolliert werden. Die normale physiologische Sekretion von Wachstumshormon nimmt mit dem Alter ab, die benötigte Dosis kann ggf. entsprechend reduziert werden. Die minimal effektive Dosis sollte appliziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

<Phantasiebezeichnung> sollte nicht angewendet werden, wenn Anzeichen einer Tumoraktivität vorliegen.

Eine Tumorbehandlung muß abgeschlossen sein, bevor eine Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> beginnt.

<Phantasiebezeichnung> sollte bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen nicht zur Verbesserung der Körpergröße eingesetzt werden.

Patienten mit Komplikationen infolge einer akuten kritischen Erkrankung nach großen operativen Eingriffen am offenen Herzen bzw. im Abdominalbereich, infolge von Polytrauma, akuter respiratorischer Insuffizienz oder ähnlichen Komplikationen sollten mit <Phantasiebezeichnung> nicht behandelt werden. (Für Patienten unter Substitutionstherapie siehe 4.4 "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung".)

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Diagnose und die Therapie mit <Phantasiebezeichnung> sollten durch Ärzte veranlasst und überwacht werden, die in der Diagnosestellung und Betreuung von Patienten der vorliegenden Indikationen entsprechend qualifiziert und erfahren sind.

Anmerkung: gilt nicht für Miniquick

In sehr seltenen Fällen trat eine Myositis auf, die in Zusammenhang mit dem Konservierungsmittel m-Cresol stehen könnte. Im Falle einer Myalgie oder starken Schmerzen an der Injektionsstelle sollte das Bestehen einer Myositis bedacht und bei positivem Befund <Phantasiebezeichnung> ohne m-Cresol verwendet werden.

Somatropin kann eine Insulinresistenz und in Einzelfällen eine Hyperglykämie hervorrufen. Daher sollte auf Anzeichen einer Glucoseintoleranz geachtet werden. In Einzelfällen hatte eine Somatropin-Behandlung die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 zur Folge. In den meisten dieser Fälle waren jedoch bei diesen Patienten besondere Risikofaktoren vorhanden, wie z.B. Adipositas (auch adipöse Patienten mit Prader-Willi-Syndrom), familiäre Prädisposition, Steroidbehandlung oder eine vorbestehende gestörte Glucosetoleranz. Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus ist gegebenenfalls nach Beginn der Behandlung mit Somatropin die Dosis des Antidiabetikums anzupassen.

Unter Behandlung mit Somatropin wurde eine erhöhte Konversion von T_4 in T_3 festgestellt. Dies kann eine Verringerung von T_4 und eine Erhöhung von T_3 im Serum bewirken. Jedoch blieben die peripheren Schilddrüsenhormonspiegel im allgemeinen innerhalb der Normbereiche für Gesunde. Die Wirkung von Somatropin auf die Schilddrüsenhormonspiegel kann jedoch klinisch relevant werden bei Patienten mit zentraler subklinischer Hypothyreose, die theoretisch eine Hypothyreose entwickeln könnten. Dagegen könnte bei Patienten unter Substitutionstherapie mit Thyroxin eine leichte Hyperthyreose auftreten. Kontrollen der Schilddrüsenfunktion werden daher nach Beginn der Behandlung mit Somatropin und nach jeder Dosisänderung besonders empfohlen.

Patienten mit Wachstumshormonmangel infolge einer Tumorbehandlung sollten regelmäßig auf ein Tumor-Rezidiv untersucht werden.

Bei Patienten mit endokrinen Störungen, einschließlich Wachstumshormonmangel, kann eine Epiphysenlösung im Bereich des Hüftgelenks häufiger als in der Normalpopulation vorkommen. Jedes Kind, bei dem während der Behandlung mit Somatropin ein Hinken einsetzt, sollte klinisch untersucht werden.

Bei Auftreten schwerer oder rezidivierender Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen wird eine Funduskopie zur Erkennung eines Papillenödems empfohlen. Nach Bestätigung dieses Befundes muß eine benigne intrakranielle Hypertension in Betracht gezogen werden. Falls notwendig, muß die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> unterbrochen werden. Verbindliche

Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung nach Abklingen der Symptome können derzeit nicht gegeben werden. Klinische Erfahrungen zeigen jedoch, daß häufig die Behandlung fortgeführt werden kann, ohne daß erneut eine intrakranielle Hypertension auftritt. Falls die <Phantasiebezeichnung>-Behandlung wieder aufgenommen wird, sollte auf jeden Fall sorgfältig auf die beschriebenen Symptome einer intrakraniellen Hypertension geachtet werden.

Erfahrungen mit Patienten über 60 Jahren sind begrenzt.

Bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom sollte die Behandlung immer in Kombination mit einer kalorienreduzierten Diät durchgeführt werden.

Eine Skoliose kommt bei PWS-Patienten häufig vor. Diese kann bei allen Kindern mit schnellem Längenwachstum voranschreiten. Eine Skoliose sollte während der Behandlung überwacht werden. Jedoch gibt es bis jetzt keine Hinweise, daß eine Behandlung mit Wachstumshormon den Schweregrad oder die Inzidenz einer Skoliose erhöht.

Erfahrungen bei der Langzeitbehandlung von Erwachsenen und von Patienten mit Prader-Willi-Syndrom sind begrenzt.

Bei kleinwüchsigen Kindern (SGA) sollten andere medizinische Gründe oder Behandlungen, welche die Wachstumsstörung verursachen könnten, vor einer Therapie mit <Phantasiebezeichnung> ausgeschlossen werden.

Bei kleinwüchsigen Kindern (SGA) wird empfohlen, die Nüchtern-Insulin- und –Blutzuckerwerte vor Beginn der Behandlung und danach jährlich zu kontrollieren. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus (Diabetes in der Familienanamnese, Übergewicht, schwere Insulinresistenz, Acanthosis nigricans) sollte ein oraler Glucosetoleranztest (oGTT) durchgeführt werden. Bei gesicherter Diagnose eines Diabetes mellitus sollte kein Wachstumshormon verabreicht werden.

Bei kleinwüchsigen Kindern (SGA) wird empfohlen, den IGF-I-Spiegel vor Beginn der Behandlung und danach zweimal jährlich zu messen. Falls der IGF-I-Spiegel wiederholt die auf das Alter und das Pubertätsstadium bezogenen Normwerte um $+2$ SD übersteigt, kann das Verhältnis IGF-I : IGFBP-3 bei Überlegungen zur Dosisanpassung berücksichtigt werden.

Erfahrungen mit einem Behandlungsbeginn bei kleinwüchsigen Kindern (SGA) nahe dem Pubertätsbeginn sind begrenzt. Daher wird ein Therapiestart nahe dem Pubertätsbeginn nicht empfohlen. Erfahrungen bei Patienten mit Silver-Russell-Syndrom sind begrenzt.

Der Gewinn an Körperhöhe, der durch die Behandlung von kleinwüchsigen Kindern (SGA) mit Wachstumshormon erzielt wurde, kann teilweise wieder verloren gehen, wenn die Behandlung vor Erreichen der Endgröße beendet wird.

Bei chronischer Niereninsuffizienz sollte die Nierenfunktion unter 50 % der Norm liegen, bevor eine Therapie mit Wachstumshormon begonnen wird. Vor Beginn einer Behandlung sollte über 1 Jahr verfolgt werden, ob eine Wachstumsstörung vorliegt. Dabei sollte die konservative Therapie der Niereninsuffizienz (einschließlich Kontrolluntersuchungen auf Azidose, Hyperparathyreoidismus und des Ernährungsstatus) begonnen und während der Therapie mit <Phantasiebezeichnung> fortgesetzt werden.

Nach erfolgter Nierentransplantation ist die Behandlung einzustellen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die mit <Phantasiebezeichnung> behandelt wurden, ist die Auswirkung auf die Körperendgröße noch nicht bekannt.

Die Wirkungen von <Phantasiebezeichnung> auf die Genesung Schwerkranker wurden in zwei placebokontrollierten Studien mit 522 erwachsenen Patienten mit Komplikationen nach großen operativen Eingriffen am offenen Herzen bzw. im Abdominalbereich, nach Polytrauma oder akuter respiratorischer Insuffizienz untersucht. Die Sterblichkeit war in der Gruppe unter einer täglichen

Dosierung von 5,3 bzw. 8 mg <Phantasiebezeichnung> höher als in der Placebogruppe, und zwar 42% vs. 19%. Aufgrund dieser Erkenntnis sollten solche Patienten nicht mit <Phantasiebezeichnung> behandelt werden. Über die Unbedenklichkeit einer Fortsetzung der Substitutionsbehandlung bei akut kritisch Kranken liegen keine Erkenntnisse vor; daher ist der erwartete Nutzen einer Weiterbehandlung sorgfältig gegen das mögliche Risiko abzuwägen. Bei Patienten mit ähnlichen akuten kritischen Erkrankungen sollte bei einer Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> der erwartete Nutzen gegen das mögliche Risiko abgewogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine an erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel durchgeführte Untersuchung über Wechselwirkungen zeigt, daß unter Somatropin die Plasma-Clearance von Substanzen, die bekanntlich durch Zytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert werden, beschleunigt sein kann. Die Clearance von Substanzen, die durch Zytochrom P450 3A4 metabolisiert werden (z.B. Sexualsteroid, Kortikosteroide, Antikonvulsiva und Cyclosporin), kann besonders beschleunigt sein, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln dieser Substanzen führen kann. Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnis ist unbekannt. Siehe auch Abschnitt 4.4 bezüglich Diabetes mellitus und Hypothyreose sowie Abschnitt 4.2 bezüglich oraler Östrogensatztherapie.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Über die Anwendung bei Schwangeren liegen keine klinischen Erfahrungen vor. Die Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen sind unvollständig. Bei Eintritt einer Schwangerschaft sollte die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> unterbrochen werden.

Bei einer normalen Schwangerschaft erfolgt nach der 20. Woche ein merklicher Abfall der Hypophysen-Wachstumshormonspiegel. Diese werden um Woche 30 nahezu vollständig ersetzt durch Wachstumshormone aus der Plazenta. Es ist somit unwahrscheinlich, daß Frauen mit Wachstumshormonmangel im dritten Trimenon der Schwangerschaft weiterhin eine Substitutionsbehandlung mit Somatropin benötigen.

Es ist nicht bekannt, ob Somatropin in die Muttermilch übergeht. Die Resorption von intaktem Somatropin im Gastrointestinaltrakt des Säuglings ist extrem unwahrscheinlich.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die aktive Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen wurden nicht beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Charakteristisch bei Patienten mit Wachstumshormonmangel ist ein extrazelluläres Volumendefizit. Nach Beginn der Behandlung mit Somatropin wird dieses Defizit schnell korrigiert. Bei erwachsenen Patienten zeigen sich häufig Nebenwirkungen aufgrund einer Wasserretention, wie periphere Ödeme, Steifheit in den Extremitäten, Arthralgie, Myalgie und Parästhesie. Diese Nebenwirkungen sind im allgemeinen mild bis moderat, treten innerhalb der ersten Behandlungsmonate auf und klingen spontan oder bei Dosisreduzierung wieder ab.

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist abhängig von der verabreichten Dosis und dem Alter der Patienten und steht möglicherweise im umgekehrten Zusammenhang mit dem Alter der Patienten bei Einsetzen des Wachstumshormonmangels. Bei Kindern treten solche Nebenwirkungen gelegentlich auf.

Bei Kindern treten häufig vorübergehende lokale Hautreaktionen an der Injektionsstelle auf.

Gelegentlich traten bei erwachsenen Patienten auch Fälle eines Karpaltunnelsyndroms auf.

Seltene Fälle eines Diabetes mellitus Typ 2 und einer benignen intrakraniellen Hypertension (siehe 4.4) wurden berichtet.

Eine Antikörperbildung gegen Somatropin wurde bei ca. 1% der Patienten beobachtet. Die Bindungskapazität dieser Antikörper war gering, und ihre Bildung wurde nicht mit klinischen Veränderungen in Zusammenhang gebracht.

Tumorerkrankungen, gut- und bösartige

Sehr selten (<1/10 000): Leukämie.

Störungen des Immunsystems

Häufig (>1/100, <1/10): Antikörperbildung.

Endokrine Störungen

Selten (>1/10 000, <1/1000): Diabetes mellitus Typ II.

Störungen des Nervensystems

Häufig (>1/100, <1/10): Bei Erwachsenen: Parästhesie.

Gelegentlich (>1/1000, <1/100): Bei Erwachsenen: Karpaltunnelsyndrom; Bei Kindern: Parästhesie.

Selten (>1/10 000, <1/1000): Benigne intrakranielle Hypertension.

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig (>1/100, < 1/10): Bei Kindern: vorübergehende lokale Hautreaktionen.

Funktionsstörungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen

Häufig (>1/100, <1/10): Bei Erwachsenen: Steifheit in den Extremitäten, Arthralgie, Myalgie.

Gelegentlich (>1/1000, < 1/100): Bei Kindern: Steifheit in den Extremitäten, Arthralgie, Myalgie.

Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Injektionsstelle

Häufig (>1/100, <1/10): Bei Erwachsenen: Periphere Ödeme.

Gelegentlich (>1/1000, <1/100): Bei Kindern: Periphere Ödeme.

Über eine Senkung des Serumcortisolspiegels durch Somatropin, möglicherweise durch Wirkung auf Transportproteine oder durch eine erhöhte hepatische Clearance, wurde berichtet. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist wahrscheinlich unbedeutend. Dennoch sollte eine Therapie mit Kortikosteroiden optimiert werden, bevor mit der <Phantasiebezeichnung>-Behandlung begonnen wird.

Sehr seltene Fälle von Leukämien wurden bei Kindern mit Wachstumshormonmangel unter Somatropin-Behandlung berichtet, jedoch ist die Häufigkeit des Auftretens offensichtlich vergleichbar mit der bei Kindern ohne Wachstumshormondefizit.

4.9 Überdosierung

Fälle von Überdosierung oder Vergiftung wurden nicht berichtet.

Eine akute Überdosierung könnte anfänglich eine Hypoglykämie und im weiteren Verlauf eine Hyperglykämie bewirken. Bei chronischer Überdosierung könnten die bekannten Symptome einer Akromegalie auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Hypophysen-Hypothalamushormone

ATC-Code: H01AC 01

Somatropin, ein hochwirksames Stoffwechsellhormon, spielt eine wichtige Rolle beim Fett-, Kohlenhydrat- und Proteinmetabolismus. Bei Kindern mit Mangel an endogenem Wachstumshormon stimuliert Somatropin das Längenwachstum und beschleunigt die Wachstumsrate. Bei Kindern und Erwachsenen steigert Somatropin die Stickstoffretention, stimuliert das Wachstum der Skelettmuskulatur und die Fettmobilisation und sorgt somit für eine normale Körperzusammensetzung. Somatropin wirkt besonders intensiv auf das viszerale Fettgewebe. Neben einer Steigerung der Lipolyse verringert Somatropin die Ablagerung von Triglyzeriden in den Fettdepots. Somatropin erhöht die Konzentration des IGF-I (Insulin-like Growth Factor I) sowie des IGFBP-3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3) im Serum.

Ferner zeigte Somatropin folgende Wirkungen:

- Fettstoffwechsel: Somatropin vergrößert die Zahl der LDL-Rezeptoren in der Leber und verändert das Profil der Blutfette und Lipoproteine. Bei Patienten mit Wachstumshormonmangel reduziert Somatropin normalerweise die Serum-LDL und das Apolipoprotein B. Auch kann es zu einer Senkung des Gesamtcholesterinspiegels im Serum kommen.
- Kohlenhydratstoffwechsel: Somatropin erhöht zwar den Insulinspiegel, der Nüchtern-Blutzucker bleibt im allgemeinen aber unverändert. Bei Kindern mit Hypopituitarismus kann nüchtern eine Hypoglykämie auftreten, die aber durch Somatropin behoben wird.
- Wasser- und Mineralstoffwechsel: Wachstumshormonmangel geht einher mit verringertem Plasma- und extrazellulärem Volumen. Beide Volumina erhöhen sich sehr schnell nach Beginn einer Behandlung mit Somatropin. Ferner stimuliert Somatropin die Natrium-, Kalium- und Phosphatretention.
- Knochenmetabolismus: Somatropin beschleunigt den Knochenumbau. Patienten mit Wachstumshormonmangel und Osteopenie zeigten nach einer Langzeitbehandlung mit Somatropin eine Erhöhung des Knochenmineralgehalts und der Knochendichte an gewichtsbelasteten Stellen.
- Körperliche Leistungsfähigkeit: Nach Langzeitbehandlung mit Somatropin nehmen Muskelkraft und -leistungsfähigkeit zu. Somatropin erhöht zudem die Herzleistung; der Mechanismus ist aber noch unklar. Eine Verringerung des peripheren Gefäßwiderstands könnte zu diesem Effekt beitragen.

In klinischen Studien wurden bei kleinwüchsigen Kindern (SGA) Dosierungen von 0,033 und 0,067 mg/kgKG/Tag bis zum Erreichen der Endgröße verabreicht. Bei 56 Patienten, die kontinuierlich behandelt wurden und (fast) ihre Endgröße erreicht haben, betrug der Größenzuwachs seit Behandlungsbeginn im Mittel +1,90 SD (0,033 mg/kgKG/Tag) bzw. +2,19 SD (0,067 mg/kgKG/Tag). Daten aus der Literatur von unbehandelten Kindern (SGA), die kein spontanes frühes Aufholwachstum aufwiesen, lassen ein spontanes spätes Aufholwachstum von +0,5 SD erwarten. Sicherheitsdaten bei Langzeitanwendung sind noch begrenzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Wachstumshormonmangel beträgt die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Gabe von Somatropin ca. 80%. Nach einer subkutanen Somatropin-

Gabe von 0,035 mg/kg KG bewegen sich die Plasmawerte $C_{\max}$ zwischen 13-35 ng/ml und $t_{\max}$ zwischen 3-6 Stunden.

Elimination:

Die mittlere Halbwertszeit von Somatropin nach intravenöser Gabe liegt bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel bei ca. 0,4 Stunden. Nach subkutaner Verabreichung ergeben sich jedoch Halbwertszeiten von 2-3 Stunden. Diese Differenz beruht wahrscheinlich auf einer langsamen Absorption an der Injektionsstelle.

Subpopulationen:

Die absolute Bioverfügbarkeit von Somatropin ist nach subkutaner Gabe offensichtlich weitgehend geschlechtsunabhängig.

Über die Pharmakokinetik von Somatropin bei älteren Menschen und Kindern, bei unterschiedlichen Rassen, sowie bei Patienten mit Nieren-, Leber- oder Herzinsuffizienz, liegen keine oder nur unzureichende Erkenntnisse vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur allgemeinen Toxizität, lokalen Verträglichkeit und Reproduktionstoxizität erbrachten keine Hinweise auf klinisch relevante Effekte.

Untersuchungen in vitro und in vivo zu Genmutationen und Induktion von Chromosomenaberrationen verliefen negativ.

Eine erhöhte Chromosomenfragilität wurde nach Zugabe des Radiomimetikums Bleomycin in einer in-vitro-Studie mit Lymphozyten von Patienten nach Somatropin-Langzeitbehandlung festgestellt. Die klinische Bedeutung ist unklar.

Eine weitere Studie mit Lymphozyten von Patienten nach Somatropin-Langzeitbehandlung zeigte keine erhöhte Chromosomenanomalie.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

<Entsprechend zu vervollständigen>

6.2 Inkompatibilitäten

<Entsprechend zu vervollständigen>

6.3 Dauer der Haltbarkeit

<Entsprechend zu vervollständigen>

6.4 Besondere Lagerungshinweise

<Entsprechend zu vervollständigen>

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

<Entsprechend zu vervollständigen>

6.6 Hinweise für die Handhabung

<Entsprechend zu vervollständigen>

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION