

### **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 Norditropin 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 DER ARZNEIMITTEL

<Phantasiebezeichnung>

## 2. QUANTITATIVE UND QUALITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

<Entsprechend zu vervollständigen>

Humanes Wachstumshormon, Ursprung: rekombinante DNA, gentechnisch hergestellt aus E. coli MC 1061.

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

## 3. DARREICHUNGSFORM

<Entsprechend zu vervollständigen>

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Bei Kindern

Kleinwuchs aufgrund ungenügender oder fehlender Sekretion von Wachstumshormon.

Kleinwuchs bei Mädchen aufgrund einer Gonadendysgenese (Ullrich-Turner-Syndrom).

Kleinwuchs bei präpubertären Kindern aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung.

Kleinwuchs (aktuelle Körpergröße SDS < -2,5 und elternbezogene Zielgröße SDS < -1) infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA = Small for Gestational Age) bei Kindern, deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < -2,0 SDS betragen und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeits-SDS < 0 im letzten Jahr).

#### Bei Erwachsenen

Ausgeprägter Wachstumshormonmangel bei Patienten mit bekannter hypothalamisch-hypophysärer Erkrankung (eine weitere Hypothalamus-Hypophysenachse außer Prolaktin ist betroffen), nachgewiesen in zwei Stimulationstests. Eine angemessene Substitutionstherapie der anderen betroffenen Hormonachsen sollte zuvor eingeleitet worden sein.

Wachstumshormonmangel seit der Kindheit, bestätigt durch zwei Stimulationstests.

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

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

<Phantasiebezeichnung> ist verschreibungspflichtig und sollte nur von Ärzten mit speziellen Kenntnissen in dem jeweiligen Anwendungsgebiet verschrieben werden.

Im Allgemeinen wird die tägliche subkutane Injektion am Abend empfohlen. Die Injektionsstelle sollte zur Verhinderung eines Fettgewebsschwunds regelmäßig gewechselt werden.

### **Allgemein empfohlene Dosierung:**

#### **Substitution bei Kindern mit:**

##### *Wachstumshormoninsuffizienz*

25 -35 µg pro kg Körpergewicht pro Tag  
(oder 0,7-1,0 mg pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag).  
Entsprechend 0,07 - 0,1 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag  
(oder 2-3 I.E. pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag).

##### Ullrich-Turner-Syndrom

50 µg pro kg Körpergewicht pro Tag  
(oder 1,4 mg pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag).  
Entsprechend 0,14 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag  
(oder 4,3 I.E. pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag).

##### chronischen Nierenerkrankungen

50 µg pro kg Körpergewicht pro Tag  
(oder 1,4 mg pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag).  
Entsprechend 0,14 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag  
(oder 4,3 I.E. pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag).

##### Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA = Small for Gestational Age)

35 µg pro kg Körpergewicht pro Tag  
(oder 1 mg pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag).  
Entsprechend 0,1 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag  
(oder 3 I.E. pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag).

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

Die Behandlung sollte nach dem ersten Therapiejahr beendet werden, wenn der SDS der Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb von +1 liegt.

Die Behandlung sollte beendet werden, wenn die Wachstumsgeschwindigkeit < 2 cm/Jahr beträgt und, falls eine Bestätigung erforderlich ist, das Knochenalter > 14 Jahre bei Mädchen oder > 16 Jahre bei Jungen beträgt, was einem Schluss der Wachstumsfugen entspricht.

#### **Substitution bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel:**

Die Dosierung muss dem Bedarf des einzelnen Patienten entsprechend festgelegt werden.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit einer niedrigen Dosis von 0,15 - 0,3 mg pro Tag (entsprechend 0,45 - 0,9 I.E. pro Tag) zu beginnen. Es wird empfohlen, die Dosierung allmählich in monatlichen Intervallen zu erhöhen, abhängig davon, wie der Patient auf die Therapie anspricht und welche Arzneimittelnebenwirkungen bei ihm auftreten. Der IGF-I-Spiegel (insulin-like growth factor) im Serum kann als Kontrollwert zur Dosisfindung herangezogen werden.

Der Wachstumshormonbedarf nimmt mit zunehmendem Alter ab. Die Erhaltungsdosis ist von Patient zu Patient unterschiedlich, sie überschreitet jedoch selten 1,0 mg pro Tag (entsprechend 3 I.E. pro Tag).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Jeglicher Hinweis auf einen aktiven malignen Tumor.

Intrakranielle Neoplasmen müssen inaktiv und die antitumoröse Therapie vor Behandlungsbeginn abgeschlossen sein.

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Überempfindlichkeit gegen Somatropin oder einen der Hilfsstoffe.

Die Behandlung von Kindern mit Kleinwuchs aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung mit *<Phantasiebezeichnung>* sollte im Falle einer Nierentransplantation abgebrochen werden.

#### 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder, die mit *<Phantasiebezeichnung>* behandelt werden, sollten regelmäßig von Kinderärzten mit besonderen Kenntnissen in Endokrinologie untersucht werden. Generell sollte die Behandlung mit *<Phantasiebezeichnung>* nur von Ärzten mit besonderen Kenntnissen über Wachstumshormonmangel und dessen Behandlung durchgeführt werden. Dies gilt auch für die Behandlung des Kleinwuchses bei Ullrich-Turner-Syndrom, bei chronischen Nierenerkrankungen und bei Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA). Langzeitdaten über die Auswirkung von humanem Wachstumshormon auf die Endkörpergröße bei Erwachsenen, die als Kind aufgrund von Ullrich-Turner-Syndrom mit *<Phantasiebezeichnung>* behandelt wurden, liegen nicht vor; bei Erwachsenen, die als Kind aufgrund chronischer Niereninsuffizienz mit Somatropin behandelt wurden, sind die erhältlichen Langzeitdaten begrenzt.

Bei Kindern ist eine wachstumsfördernde Wirkung nur bis zum Schluss der Epiphysenfugen zu erwarten.

Die Dosierung bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz sollte individuell und entsprechend der therapeutischen Antwort erfolgen. Die Wachstumsstörung aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz sollte, vor einer Therapie mit *<Phantasiebezeichnung>*, eindeutig durch eine mindestens einjährige Wachstumskontrolle unter optimaler Therapie der Nierenerkrankung diagnostiziert sein. Die konservative Behandlung einer Urämie mit üblicher Medikation bzw., falls erforderlich, Dialyse sollte unter der Therapie mit *<Phantasiebezeichnung>* fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen kommt es gewöhnlich im Krankheitsverlauf zu einer zunehmenden Verschlechterung der Nierenfunktion. Während der Behandlung mit *<Phantasiebezeichnung>* sollte auf eine rasche Abnahme der Nierenfunktion oder eine Zunahme der glomerulären Filtrationsrate als Ausdruck einer Hyperfiltration geachtet werden.

Bei Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA) sollten andere medizinische Gründe oder Behandlungen, die die Wachstumsstörung erklären könnten, vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden.

Bei Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA) wird empfohlen, die Nüchtern-Insulin- und -Blutzuckerspiegel vor Therapiebeginn zu messen und diese Untersuchungen jährlich zu wiederholen. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus (z.B.: familiäre Disposition für Diabetes, Adipositas, schwere Insulinresistenz, Acanthosis nigrans) sollte ein oraler Glucosetoleranztest (OGTT) durchgeführt werden. Falls ein manifester Diabetes auftritt, sollte kein Wachstumshormon verabreicht werden.

Bei Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA) wird empfohlen, den IGF-I-Spiegel vor Therapiebeginn und danach zweimal jährlich zu messen. Falls der IGF-I-Spiegel wiederholt die auf das Alter und das Pubertätsstadium bezogenen Normwerte um mehr als +2 SD übersteigt, kann das IGF-I/IGFBP-3-Verhältnis bei Überlegungen zur Dosisanpassung berücksichtigt werden.

Die Erfahrungen mit dem Therapiebeginn von Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA) nahe dem Pubertätsbeginn sind begrenzt. Daher wird ein Therapiestart nahe dem Pubertätsbeginn nicht empfohlen.

Die Erfahrungen bei Patienten mit Silver-Russell-Syndrom sind begrenzt.

Der Gewinn an Längenwachstum, der durch die Behandlung von Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA) mit Wachstumshormon erzielt wurde, kann teilweise verloren gehen, falls die Behandlung vor Erreichen der Endkörpergröße beendet wird.

Aufgrund des bekannten Einflusses von Somatotropin auf den Kohlenhydratstoffwechsel sollten die Patienten auf mögliche Anzeichen einer Glukose-Intoleranz beobachtet werden.

Der Thyroxinspiegel im Serum kann während der Behandlung mit *<Phantasiebezeichnung>* abfallen, da es peripher zu einer verstärkten Dejodierung von T4 zu T3 kommt.

Bei Patienten mit einer hypophysären Erkrankung kann sich eine Schilddrüsen-Unterfunktion entwickeln. Patientinnen mit einem Ullrich-Turner-Syndrom haben ein erhöhtes Risiko, eine primäre Schilddrüsen-Unterfunktion in Verbindung mit antithyroiden Antikörpern zu entwickeln.

Da eine Schilddrüsen-Unterfunktion mit der Wirkung von *<Phantasiebezeichnung>* interferieren kann, ist eine regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsenfunktion sowie ggf. eine Substitution mit Schilddrüsenhormon erforderlich.

Bei insulinpflichtigen Patienten muss evtl. die Insulindosierung nach Beginn der Behandlung mit *<Phantasiebezeichnung>* neu eingestellt werden.

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

In seltenen Fällen wurde bei Patienten mit Wachstumshormonmangel, von denen einige mit Somatotropin behandelt wurden, über Leukämie berichtet. Weltweite Untersuchungen während der letzten 10 Jahre haben gezeigt, dass durch eine Behandlung mit Somatotropin kein erhöhtes Risiko der Entstehung von Leukämie besteht. Patienten, die sich in kompletter Tumorremission befanden, zeigten unter Behandlung mit Wachstumshormon keine erhöhte Rezidivrate. Trotzdem sollten Patienten, die nach einer Tumorbehandlung vollständig geheilt sind, nach Beginn der Therapie mit *<Phantasiebezeichnung>* wiederholt auf ein Tumorrezidiv untersucht werden.

Eine Lösung der Femoralepiphyse kann bei Patienten mit endokrinen Funktionsstörungen häufiger auftreten. Bei kleinwüchsigen Patienten tritt die Legg-Calvé-Perthes Krankheit häufiger auf. Diese Krankheiten können sich durch die Entwicklung von Hinkbeschwerden oder Schmerzen im Bereich der Hüfte bzw. Knie zeigen. Ärzte und Eltern sollten auf diese Möglichkeit aufmerksam gemacht werden.

Eine Skoliose kann sich bei jedem Kind während schnellem Wachstum verschlechtern. Während der Behandlung sollten Anzeichen einer Skoliose kontrolliert werden. Es hat sich jedoch gezeigt, dass Wachstumshormon selbst die Anzahl der Neuerkrankungen von Skoliose oder deren Schweregrad nicht erhöht.

Bei schweren und wiederholten Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen ist eine Fundoskopie zum Ausschluss eines Papillenödems angeraten. Wird ein Papillenödem erkannt, sollte die Diagnose einer benignen intrakraniellen Hypertension erwogen und gegebenenfalls die Therapie mit Wachstumshormon unterbrochen werden. Im Moment gibt es nur unzureichende Erfahrungen zur klinischen Entscheidungsfindung für Patienten mit renormalisiertem intrakraniellen Hochdruck. Bei Fortsetzen oder Wiederbeginn der Therapie muss eine engmaschige Kontrolle auf Symptome einer intrakraniellen Hypertension durchgeführt werden.

Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen ist eine lebenslange Krankheit, die dementsprechend behandelt werden sollte. Dennoch liegen bisher wenig Erfahrungen zur Behandlung eines Wachstumshormonmangels bei Patienten vor, die älter als 60 Jahre sind bzw. bei Erwachsenen, die mehr als 5 Jahre mit Wachstumshormonen therapiert wurden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Eine Begleitmedikation mit Glukokortikoiden kann den wachstumsfördernden Effekt von *<Phantasiebezeichnung>* hemmen. Der Effekt von Wachstumshormon auf die Endkörpergröße kann

durch zusätzliche Therapie mit anderen Hormonen, z. B. Gonadotropin, Anabolika, Estrogen und Schilddrüsenhormonen, beeinflusst werden.

#### **4.6 Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit**

Über die Sicherheit der Therapie mit Somatotropin während der Schwangerschaft liegen bisher nur sehr wenige Erfahrungen vor. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Somatotropin in die Muttermilch übergeht.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen wird durch die Anwendung von *<Phantasiebezeichnung>* nicht beeinflusst.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Es kann zu Flüssigkeitsretention mit peripheren Ödemen und, speziell bei Erwachsenen, zu einem Karpaltunnelsyndrom kommen. Die Symptome sind in der Regel vorübergehend und dosisabhängig, könnten aber eine Dosisreduktion erforderlich machen. Bei Erwachsenen kann es zu leichten Gelenk- und Muskelschmerzen sowie Parästhesie kommen, diese Symptome klingen jedoch in der Regel von selbst ab.

Nebenwirkungen bei Kindern, die mit *<Phantasiebezeichnung>* behandelt wurden, sind selten. Die Datenbank für *<Phantasiebezeichnung>* enthält Daten über Kinder, die mit *<Phantasiebezeichnung>* bis zu 8 Jahre lang behandelt wurden. Über Kopfschmerzen wurde mit einer Inzidenz von 0,04 pro Patientenjahr berichtet.

Selten wurde die Bildung von Antikörpern gegen Somatotropin während der Behandlung mit Norditropin beobachtet. Die Titer- und Bindungskapazitäten dieser Antikörper waren sehr gering und ohne klinische Relevanz.

Während der Behandlung mit *<Phantasiebezeichnung>* kann es zu lokalen Hautreaktionen kommen.

In Einzelfällen ist eine benigne intrakranielle Hypertension aufgetreten.

#### **4.9 Überdosierung**

Informationen zu Überdosierung und Vergiftungen liegen nicht vor.

Eine akute Überdosierung kann initial zu einer Hypoglykämie und nachfolgend zu einer Hyperglykämie führen. Die abfallenden Glukosespiegel wurden biochemisch nachgewiesen, ohne klinische Anzeichen einer Hypoglykämie. Eine Langzeit-Überdosierung könnte Symptome, wie sie als Anzeichen einer Wachstumshormonübersekretion bekannt sind, induzieren.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

ATC Code: H 01 AC 01

Der arzneilich wirksame Bestandteil von *<Phantasiebezeichnung>* ist Somatotropin, ein mit Hilfe der rekombinanten DNA-Technologie hergestelltes humanes Wachstumshormon. Dieses anabolische Polypeptid besteht aus 191 Aminosäuren mit 2 Disulfid-Brücken. Die Molekularmasse beträgt etwa 22.000 Dalton.

Der Haupteffekt von *<Phantasiebezeichnung>* ist die Stimulation des Längenwachstums der Röhrenknochen sowie des körperlichen Wachstums. Neben dem wachstumsfördernden Effekt hat Somatotropin auch metabolische Effekte. Durch die Behandlung des Wachstumshormonmangels findet eine

Normalisierung der Körperzusammensetzung mit einem Zuwachs an fettfreier Masse und einer Abnahme der Fettmasse statt.

Die meisten Wirkungen von Wachstumshormon werden durch den insulinähnlichen Wachstumsfaktor (insulin-like growth factor I = IGF-I) vermittelt, welcher in den meisten Körpergeweben, überwiegend jedoch in der Leber produziert wird. Mehr als 90% des IGF-I sind an besondere Bindungsproteine gebunden (IGFBP), von welchen das IGFBP3 das bedeutendste ist.

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

Somatropin steigert den Knochenaufbau, wobei zusätzlich der Plasmaspiegel an biologischen Knochenmarkern ansteigt. Zu Beginn der Behandlung mit Somatropin nimmt bei Erwachsenen die Knochenmasse wegen einer verstärkten Knochenresorption leicht ab, eine längere Behandlung steigert jedoch die Knochenmasse.

In klinischen Studien wurden bei Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA) Dosierungen von 0,033 und 0,067 mg pro kg Körpergewicht pro Tag für die Behandlung bis zum Erreichen der Endgröße eingesetzt. Bei 56 Patienten, die kontinuierlich behandelt wurden und (fast) ihre Endgröße erreicht haben, betrug der durchschnittliche Größenzuwachs seit Beginn der Behandlung + 1,90 SDS (0,033 mg pro kg Körpergewicht pro Tag) bzw. + 2,19 SDS (0,067 mg pro kg Körpergewicht pro Tag). Daten aus der Literatur über unbehandelte Kinder mit Kleinwuchs infolge einer intrauterinen Wachstumsretardierung (SGA) ohne frühzeitiges spontanes Aufholwachstum lassen auf ein spätes spontanes Aufholwachstum von 0,5 SD schließen. Sicherheitsdaten bei Langzeitanwendung sind noch begrenzt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

*<Entsprechend zu vervollständigen>*

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

*<Entsprechend zu vervollständigen>*

# **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**

*<Entsprechend zu vervollständigen>*

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

*<Entsprechend zu vervollständigen>*

**9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

*<Entsprechend zu vervollständigen>*

**10. STAND DER INFORMATION**

*<Entsprechend zu vervollständigen>*