1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Genotropin® 5 mg/ml
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Genotropin® 12 mg/ml
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Genotropin 5 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, mit Konservierungsmittel
1 Zweikammerpatrone enthält 5,0 mg Somatropin*. Nach Rekonstitution beträgt die Konzentration von Somatropin 5,0 mg/ml.

Genotropin 12 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, mit Konservierungsmittel
1 Zweikammerpatrone enthält 12,0 mg Somatropin*. Nach Rekonstitution beträgt die Konzentration von Somatropin 12 mg/ml.

* hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia-coli*-Zellen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Die Zweikammerpatrone 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 (Wachstumshormonmangel, WH-Mangel), Kleinwuchs infolge eines Ullrich-Turner-Syndroms oder chronischer Niereninsuffizienz.

Kleinwuchs als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age, Geburtsgewichts- und/oder Geburtslängen-SDS bezogen auf das Gestationsalter unterhalb von - 2,0) bei Kindern mit einem aktuellen Körperhöhen-SDS (Standard Deviation Score) unterhalb von - 2,5 und mehr als 1,0 unterhalb des elterlichen Zielhöhen-SDS, die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeits-SDS < 0 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.

Beginn im Erwachsenenalter: Patienten mit schwerem WH-Mangel in Verbindung mit anderen Hormonausfällen infolge einer bekannten Erkrankung des hypothalamischen oder hypophysären Systems und mindestens einem bekannten Hormonausfall der Hypophyse, außer Prolactin. Bei diesen Patienten sollte ein angemessener dynamischer Test durchgeführt werden, um einen WH-Mangel zu diagnostizieren oder auszuschließen.

Beginn in der Kindheit: Patienten mit WH-Mangel in der Kindheit infolge von angeborenen, genetischen, erworbenen oder idiopathischen Ursachen. Bei Patienten, bei denen ein WH-Mangel bereits während der Kindheit festgestellt wurde, sollte nach Abschluss des Längenwachstums die Fähigkeit zur Wachstumshormonausschüttung erneut untersucht werden. Bei einigen Patienten besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit des fortbestehenden WH-Mangels, z. B. aufgrund einer angeborenen Ursache oder eines WH-Mangels zusätzlich zu einer hypophysären/hypothalamischen Erkrankung oder eines Schlaganfalls. Bei diesen Patienten sollte ein Insulin-like-Growth-Factor-I (IGF-I)-SDS < - 2 nach einer mindestens 4-wöchigen Pause der Wachstumshormon-Therapie als ausreichender Beleg eines ausgeprägten WH-Mangels angesehen werden.

Alle übrigen Patienten sollten einer IGF-I-Testung und einem Wachstumshormon-Stimulationstest unterzogen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung und Anwendung von Genotropin sollte für jeden einzelnen Patienten individuell abgestimmt werden.

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 bis 0,035 mg/kg Körpergewicht täglich oder 0,7 bis 1,0 mg/m² Körperoberfläche täglich.
Auch höhere Dosen können erforderlich sein.
Wenn ein WH-Mangel bereits während der Kindheit festgestellt wurde und ins Jugendalter hinein andauert, sollte die Behandlung mit dem Ziel fortgesetzt werden, eine vollständige körperliche (somatische) Entwicklung zu erreichen (z. B. Körperzusammensetzung, Knochenmasse). Für die Kontrolle der Therapieziele während der Übergangsphase dient als ein Parameter das Erreichen einer normalen maximalen Knochenmasse, definiert als ein T-Score > - 1 (z. B. standardisiert auf die durchschnittliche maximale

Knochenmasse eines Erwachsenen gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) unter Berücksichtigung von Geschlecht und ethnischer Herkunft). Dosierungsanleitung siehe unten im Abschnitt zu Erwachsenen.

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 bis 0,050 mg/kg Körpergewicht täglich oder 1,4 mg/m² Körperoberfläche täglich.

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

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/m^2 Körperoberfläche/Tag) bis zum Erreichen der Endhöhe (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlung sollte nach dem 1. 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

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

Bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel
Bei Patienten, die die Wachstumshormontherapie nach einem WH-Mangel in der Kindheit fortsetzen, wird empfohlen, die Behandlung mit einer Dosis von 0,2 bis 0,5 mg täglich neu aufzunehmen. Die Dosis sollte entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten basierend auf der Bestimmung der IGF-I-Konzentration schrittweise erhöht oder reduziert werden.
Bei Patienten, bei denen WH-Mangel erst im Erwachsenenalter festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einer niedrigen Dosis von 0,15 - 0,3 mg täglich beginnen. Die Dosis sollte entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten basierend auf der Bestimmung der IGF-I-Konzentration schrittweise erhöht werden.
In beiden Fällen sollte das Behandlungsziel 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 Genotropin 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. Es ist anerkannt, dass es Patienten mit WH-Mangel gibt, deren IGF-I-Spiegel sich trotz guter klinischer Wirkung nicht normalisieren und die daher keine Dosissteigerung benötigen. Die tägliche Erhaltungsdosis ist selten höher als 1,0 mg täglich. 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 Östrogenersatztherapie, 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 ist entsprechend niedriger. Bei Patienten über 60 Jahren sollte die Therapie mit einer Dosis von 0,1 - 0,2 mg täglich beginnen und entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten langsam erhöht werden. Die minimal effektive Dosis sollte appliziert werden. Die tägliche Erhaltungsdosis bei diesen Patienten ist selten höher als 0,5 mg täglich.

4.3 Gegenanzeigen

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

Somatropin darf nicht bei Vorliegen von etwaigen Anzeichen für eine Tumoraktivität angewendet werden. Bevor eine WH-Therapie begonnen werden kann, müssen intrakranielle Tumore inaktiv und eine Antitumorbehandlung abgeschlossen sein. Bei Anzeichen eines Tumorwachstums muss die Behandlung abgebrochen werden.

Genotropin sollte bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen nicht zur Verbesserung der Körperhöhe 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 Genotropin nicht behandelt werden (für Patienten unter Substitutionstherapie siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diagnose und Therapie mit Genotropin sollten durch Ärzte mit entsprechenden Qualifikationen und Erfahrung veranlasst und überwacht werden.

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

Die empfohlene Tageshöchstdosis darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Insulinsensitivität
Somatropin kann die Insulinsensitivität reduzieren. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist daher unter Umständen eine Anpassung der Insulindosis nach Beginn der Behandlung mit Somatropin erforderlich. Patienten mit Diabetes, Glukoseintoleranz oder anderen Risikofaktoren für Diabetes sollten während der Behandlung mit Somatropin engmaschig überwacht werden.

Schilddrüsenfunktion
Wachstumshormon erhöht die Umwandlung von T4 zu T3 außerhalb der Schilddrüse, was zu einer Verminderung von T4 und zu einer Erhöhung von T3 im Serum führen kann. Die peripheren Schilddrüsenhormonspiegel blieben zwar bei der Mehrzahl aller gesunden Probanden innerhalb des Normbereichs, es könnte jedoch theoretisch bei Patienten mit subklinischer Hypothyreose zu einer manifesten Hypothyreose kommen. Daher ist bei allen Patienten auf eine entsprechende Überwachung der Schilddrüsenfunktion zu achten. Bei Patienten mit Hypophysenunterfunktion unter einer Standardhormonersatztherapie muss die mögliche Wirkung der Wachstumshormontherapie auf die Schilddrüsenfunktion engmaschig überwacht werden.

Hypoadrenalismus
Der Beginn einer Somatropin-Therapie kann zu einer Hemmung der 11βHSD-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).

Anwendung unter oraler Östrogentherapie
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).

Patienten mit Wachstumshormonmangel infolge einer Tumorbehandlung sollten regelmäßig auf ein Tumor-Rezidiv untersucht werden. Es wurde unter Behandlung mit Somatropin bei Patienten nach in der Kindheit überstandener Krebserkrankung ein erhöhtes Risiko einer zweiten Neoplasie berichtet. Diese Zweittumoren waren am häufigsten intrakranielle Neoplasien, insbesondere Meningeome, nach Bestrahlung des Kopfes zur Behandlung der ersten Neoplasie.

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.

Benigne intrakranielle Hypertonie
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 Genotropin unterbrochen werden. Verbindliche Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung nach Abklingen der Symptome können derzeit nicht gegeben werden. Falls die Behandlung mit Wachstumshormonen wieder aufgenommen wird, sollte auf jeden Fall sorgfältig auf die beschriebenen Symptome einer intrakraniellen Hypertension geachtet werden.

Leukämie
Leukämie wurde bei einer geringen Anzahl von Patienten mit Wachstumshormonmangel beschrieben, von denen einige mit Somatropin behandelt worden waren. Es liegen jedoch keine Hinweise dafür vor, dass die Inzidenz von Leukämie bei mit Wachstumshormon behandelten Patienten ohne diesbezüglich prädisponierende Faktoren erhöht ist.

Antikörper
Wie bei allen Somatropin-haltigen Arzneimitteln kann es bei einem geringen Prozentsatz der Patienten zur Bildung von Antikörpern gegen Genotropin kommen. Genotropin löste bei etwa 1 % aller behandelten Patienten eine Bildung von Antikörpern aus. Das Bindungsvermögen dieser Antikörper ist gering, und es wurden keine Auswirkungen auf die Wachstumsrate festgestellt. Kontrollen auf Antikörper gegen Somatropin sollten bei allen Patienten mit einem aus anderen Gründen nicht erklärbaren Nichtansprechen auf die Behandlung durchgeführt werden.

Ältere Patienten
Erfahrungen mit Patienten über 80 Jahren sind begrenzt. Ältere Patienten können empfindlicher gegenüber Genotropin sein und deshalb anfälliger für die Entwicklung von Nebenwirkungen.

Patienten mit akuten kritischen Erkrankungen
Die Wirkungen von Genotropin 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 Genotropin höher als in der Placebo-Gruppe, und zwar 42 % vs. 19 %. Aufgrund dieser Erkenntnis sollten solche Patienten nicht mit Genotropin behandelt werden. Über die Unbedenklichkeit einer Fortsetzung der Substitutionsbehandlung mit Wachstumshormonen bei akut kritisch Kranken liegen keine Erkenntnisse vor, daher ist der erwartete Nutzen einer Weiterbehandlung sorgfältig gegen das mögliche Risiko abzuwägen.
Bei Patienten mit anderen oder ähnlichen akuten kritischen Erkrankungen sollte bei einer Behandlung mit Genotropin der erwartete Nutzen gegen das mögliche Risiko abgewogen werden.

Pankreatitis
Wenngleich eine Pankreatitis selten beobachtet wird, sollte bei Patienten unter Somatropin-Behandlung, insbesondere bei Kindern, die abdominale Schmerzen entwickeln, eine Pankreatitis in Erwägung gezogen werden.

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

Bei Kindern mit PWS wurde unter einer Wachstumshormontherapie über das Auftreten von Todesfällen berichtet, wobei gleichzeitig ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren vorlagen: ausgeprägte Adipositas mit einem Gewichtsindex > 200 % (Körpergewicht bezogen auf das mittlere Körpergewicht eines gleich großen Kindes in Prozent), respiratorische Störungen oder Schlafapnoen in der Anamnese und unerkannte Atemwegsinfektionen. Bei Patienten mit einem oder mehreren dieser Faktoren könnte ein erhöhtes Risiko bestehen.

Patienten mit PWS müssen vor Beginn einer Therapie mit Somatropin auf Anzeichen einer Obstruktion der oberen Atemwege, Schlafapnoen oder Atemwegsinfektionen untersucht werden.

Wenn sich aufgrund pathologischer Befunde der Verdacht auf eine Obstruktion der oberen Atemwege ergibt, muss das Kind vor Beginn der Wachstumshormontherapie an einen Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Arzt zur weiteren Diagnostik und Therapie des respiratorischen Problems überwiesen werden.

Schlafapnoen müssen vor Beginn der Wachstumshormontherapie durch anerkannte Methoden wie Polysomnographie oder nächtliche Oxymetrie untersucht und gegebenenfalls weiter überwacht werden.

Falls ein Patient während der Therapie mit Somatropin Anzeichen für eine Obstruktion der oberen Atemwege entwickelt (einschließlich beginnendes oder zunehmendes Schnarchen), muss die Therapie unterbrochen und erneut eine HNO-ärztliche Untersuchung durchgeführt werden.

Alle Patienten mit PWS müssen im Verdachtsfall auf Schlafapnoe-Anfälle überwacht werden.

Patienten müssen auf Anzeichen einer Atemwegsinfektion überwacht werden, die so früh wie möglich diagnostiziert und aggressiv behandelt werden muss.

Bei allen Patienten mit PWS muss vor und unter der Wachstumshormontherapie eine effektive Gewichtskontrolle erfolgen.

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.

Die Erfahrungen bei der Langzeitbehandlung von Erwachsenen und von Patienten mit PWS sind begrenzt.

Kleinwuchs als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA)
Bei kleinwüchsigen Kindern (SGA) sollten andere medizinische Gründe oder Behandlungen, welche die Wachstumsstörung verursachen könnten, vor einer Therapie mit Genotropin 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 2-mal jährlich zu messen. Falls der IGF-I-Spiegel wiederholt die auf das Alter und das Pubertätsstadium bezogenen Normwerte um mehr als
+ 2 SDS 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 Endhöhe beendet wird.

Chronische Niereninsuffizienz
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 eine konservative Therapie der Niereninsuffizienz (einschließlich Kontrolluntersuchungen auf Azidose, Hyperparathyreoidismus und des Ernährungsstatus) eingeleitet und während der Therapie mit Genotropin fortgesetzt werden.
Nach erfolgter Nierentransplantation ist die Behandlung einzustellen.
Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die mit Genotropin behandelt wurden, ist die Auswirkung auf die Körperendhöhe noch nicht bekannt.

Die Anwendung von Genotropin kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen, und eine Anwendung als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Natriumgehalt
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1mmol Natrium (23 mg) pro Dosis. Patienten unter einer natriumarmen Diät können informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Behandlung mit Glukokortikoiden hemmt die wachstumsfördernde Wirkung von Somatropin-haltigen Arzneimitteln. Bei Patienten mit einem adrenokortikotropem Hormon(ACTH)-Mangel sollte die Glukokortikoid-Substitutionstherapie sorgfältig angepasst werden, um eine hemmende Wirkung auf das Wachstum zu vermeiden. Bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Glukokortikoiden sollte daher das Wachstum sorgfältig überwacht werden, um so den möglichen Einfluss der Glukokortikoidtherapie auf das Wachstum bewerten zu können.

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).

Eine an erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel durchgeführte Untersuchung über Wechselwirkungen zeigt, dass unter Somatropin die Plasmaclearance von Substanzen, die bekanntlich durch Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert werden, beschleunigt sein kann. Die Clearance von Substanzen, die durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden (z. B. Sexualsteroide, Kortikosteroide, Antikonvulsiva und Ciclosporin), 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.

Bei Frauen unter oraler Östrogentherapie kann eine höhere Dosis des Wachstumshormons erforderlich sein, um das Behandlungsziel zu erreichen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Tierstudien sind zur Bestimmung der Wirkungen auf Schwangerschaft, embryofötale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung nicht ausreichend (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine klinischen Studien zur Anwendung während der Schwangerschaft vor. Somatropin-haltige Arzneimittel sind daher während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keinen entsprechenden Schwangerschaftsschutz verwenden, nicht zu empfehlen.

Stillzeit
Es wurden keine klinischen Studien mit Somatropin-haltigen Arzneimitteln bei stillenden Frauen durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Somatropin in die Muttermilch übergeht, allerdings ist eine Resorption von intaktem Protein aus dem Gastrointestinaltrakt des Säuglings äußerst unwahrscheinlich. Bei der Anwendung von Somatropin-haltigen Arzneimitteln bei stillenden Frauen ist daher entsprechende Vorsicht geboten.

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

Genotropin hat keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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, Gesichtsödem, Steifheit im Bewegungsapparat, Arthralgie, Myalgie und Parästhesie. Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen mild bis moderat, treten innerhalb der ersten Behandlungsmonate auf und klingen spontan oder nach 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.

Eine Antikörperbildung gegen Genotropin wurde bei ca. 1 % der Patienten beobachtet. Die Bindungskapazität dieser Antikörper war gering, und ihre Bildung wurde nicht mit klinischen Veränderungen in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und der Häufigkeit ihres Auftretens für Kinder und Erwachsene nach folgender Konvention geordnet: 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), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorgan-klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			(Kinder) Leukämie†			
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen						(Erwachsene und Kinder) Diabetes mellitus Typ 2
Erkrankungen des Nervensystems		(Erwachsene) Parästhesie* (Erwachsene) Karpaltunnel-syndrom	(Kinder) Benigne intrakranielle Hypertension (Kinder) Parästhesie*			(Erwachsene) Benigne intrakranielle Hypertension (Erwachsene und Kinder) Kopfschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes			(Kinder) Ausschlag** Pruritus** Urtikaria**			(Erwachsene) Ausschlag** Pruritus** Urtikaria**
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	(Erwachsene) Arthralgie*	(Erwachsene) Myalgie* (Erwachsene) Steifheit im Bewegungs-apparat* (Kinder) Arthralgie*	(Kinder) Myalgie*			(Kinder) Steifheit im Bewegungs-apparat*
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse			(Erwachsene und Kinder) Gynäkomastie			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	(Erwachsene) Periphere Ödeme*	(Kinder) Reaktionen an der Einstichstelle$	(Kinder) Periphere Ödeme*			(Erwachsene und Kinder) Gesichtsödem* (Erwachsene) Reaktionen an der Einstichstelle$
Untersuchungen						(Erwachsene und Kinder) Verminderter Serumcortisol-spiegel ‡

* Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen mild bis moderat, treten innerhalb der ersten Behandlungsmonate auf und klingen spontan oder nach 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.

** Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nach der Markteinführung.

$ Vorübergehende Reaktionen an der Einstichstelle bei Kindern wurden berichtet.

‡ Die klinische Bedeutung ist unklar.

† Berichtet bei Kindern mit Wachstumshormonmangel unter Somatropin-Behandlung, jedoch ist die Häufigkeit des Auftretens vergleichbar mit der bei Kindern ohne Wachstumshormondefizit.

Senkung des Serumcortisolspiegels
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 erst optimiert werden, bevor mit der Genotropin-Behandlung begonnen wird.

Prader-Willi-Syndrom
Nach Markteinführung wurden seltene Fälle von plötzlichem Tod bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom unter Somatropin-Behandlung berichtet, obwohl kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen werden konnte.

Leukämie
Bei Kindern mit Wachstumshormonmangel, von denen einige mit Somatropin behandelt worden waren und nach Markteinführung beobachtet wurden, wurden Fälle von Leukämie berichtet. Es gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass eine Wachstumshormontherapie die Häufigkeit von Leukämien bei Patienten ohne prädisponierende Faktoren, wie eine ZNS-Bestrahlung, erhöht.

Epiphysenlösung des Oberschenkelkopfs (Epiphyseolysis capitis femoris) und Legg-Calvé-Perthes-Krankheit
Bei Kindern, die mit Wachstumshormon behandelt wurden, wurden Fälle von Epiphysenlösung des Oberschenkelkopfs und Morbus Legg-Calvé-Perthes beobachtet. Eine Verschiebung der Oberschenkelkopfepiphyse kommt bei endokrinologischen Störungen häufiger vor, während Morbus Legg-Calvé-Perthes häufiger bei Kleinwuchs auftritt. Es ist jedoch nicht bekannt, ob diese beiden Krankheitsbilder unter der Somatropin-Therapie häufiger auftreten oder nicht. Bei Kindern mit Beschwerden oder Schmerzen im Bereich der Hüfte bzw. Knie sollten diese Möglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Andere Nebenwirkungen
Andere Nebenwirkungen sind als Klasseneffekte von Somatropin anzusehen, wie eine mögliche Hyperglykämie aufgrund verringerter Insulinsensitivität, erniedrigtes freies Thyroxin und benigne intrakranielle Hypertension.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome:
Eine akute Überdosierung könnte anfänglich zu Hypoglykämie und in weiterer Folge zu Hyperglykämie führen.

Bei chronischer Überdosierung könnten die bekannten Symptome eines Übermaßes an humanen Wachstumshormonen auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Somatropin, ein hochwirksames Stoffwechselhormon, 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 Triglyceriden 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 Knochenmineralgehaltes 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/kg KG/Tag bis zum Erreichen der Endhöhe verabreicht. Bei 56 Patienten, die kontinuierlich behandelt wurden und (fast) ihre Endhöhe erreicht haben, betrug der Zuwachs an Körperhöhe seit Behandlungsbeginn im Mittel + 1,90 SD (0,033 mg/kg KG/Tag) bzw. + 2,19 SD (0,067 mg/kg KG/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.

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 und 35 ng/ml und t_{max} zwischen 3 und 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 bis 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 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver (vordere Kammer): Glycin (E 640), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), Natriumdihydrogenphosphat (E 339), Dinatriumhydrogenphosphat (E 339).
Lösungsmittel (hintere Kammer): Wasser für Injektionszwecke, Metacresol, Mannitol (Ph. Eur.) (E 421).

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, dürfen diese Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Rekonstitution
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 28 Tage bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht kann die Lösung nach Rekonstitution bei 2 °C bis 8 °C für 28 Tage aufbewahrt werden. Andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen im Rahmen des Gebrauchs liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Rekonstitution
Im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C oder für maximal 1 Monat bei 25 °C oder darunter lagern. Zweikammerpatrone/Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution
Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren. Zweikammerpatrone/Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Zu den Aufbewahrungshinweisen der rekonstituierten Lösung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Zweikammerpatrone aus Glas (Ph. Eur. Typ-1) enthält das Pulver und 1 ml Lösungsmittel getrennt durch einen Brombutyl-Gummistopfen. Die Zweikammerpatrone ist an einem Ende mit einer Aluminiumkappe mit Brombutyl-Gummischeibe und am anderen Ende mit einem Brombutyl-Gummikolben verschlossen. Die Zweikammerpatrone ist zur Anwendung in dem wiederverwend-

baren Injektionsgerät Genotropin Pen 5 bzw. Genotropin Pen 12 vorgesehen oder sie befindet sich in einem Multidosis-GoQuick-Fertigpen.

Die Genotropin-Pens sind farbcodiert und müssen zur Abgabe der korrekten Dosis mit der passenden farbcodierten Genotropin-Zweikammerpatrone befüllt werden. Der grüne Genotropin Pen 5 muss mit der ebenfalls grünen Genotropin-5,0-mg-Patrone verwendet werden und der violette Genotropin Pen 12 mit der ebenfalls violetten Genotropin-12-mg-Patrone.

Der 5-mg-GoQuick-Fertigpen trägt einen grünen Farbcode und der 12 mg-GoQuick-Fertigpen einen violetten Farbcode.

Packungsgrößen

Genotropin 5 mg/ml
Packung mit 1 Zweikammerpatrone (N1)
Packung mit 5 Zweikammerpatronen (N2)
Bündelpackung mit 20 (4 x 5) Zweikammerpatronen
Packung mit 1 GoQuick-Fertigpen (N1)
Packung mit 5 GoQuick-Fertigpens (N2)

Genotropin 12 mg/ml
Packung mit 1 Zweikammerpatrone (N1)
Packung mit 5 Zweikammerpatronen (N2)
Packung mit 1 GoQuick-Fertigpen (N1)
Packung mit 5 GoQuick-Fertigpens (N2)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver darf nur mit dem beigefügten Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Zweikammerpatrone
Rekonstitution der Lösung durch Zusammenschrauben des Injektionsgerätes (Genotropin Pen 5 bzw. Genotropin Pen 12) oder des GoQuick-Fertigpens. Hierbei fließt das Lösungsmittel aus der hinteren Kammer in die vordere Kammer mit dem Pulver und löst dieses auf. Zum besseren Auflösen vorsichtig hin und her kippen. Nicht heftig schütteln, um eine Denaturierung des Wirkstoffs zu vermeiden. Die rekonstituierte Lösung ist nahezu farblos oder leicht opaleszierend. Die rekonstituierte Injektionslösung muss vor der Anwendung visuell geprüft werden. Nur klare, partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.

Eine ausführliche Anleitung zur Herstellung und Anwendung des rekonstituierten Arzneimittels findet sich in der Gebrauchsinformation im Abschnitt 3 „Wie wird Genotropin injiziert?“ und in der dazugehörigen Gebrauchsanweisung des Injektionsgerätes/Fertigpens.

Bei Verwendung eines Injektionsgerätes oder des GoQuick-Fertigpens sollte die Injektionsnadel vor der Rekonstitution aufgeschraubt werden.

Anleitung für die Beseitigung
Unverbrauchte Lösung oder Verbrauchsmaterial müssen entsprechend den örtlichen Bestimmungen entsorgt werden. Leere GoQuick-Fertigpens dürfen nicht wiederbefüllt werden. Sie sind ordnungsgemäß zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Genotropin 5 mg/ml
49530.00.00

Genotropin 12 mg/ml
30032.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Genotropin 5 mg/ml
Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Oktober 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. Juni 2010

Genotropin 12 mg/ml
Datum der Erteilung der Zulassung: 10. April 1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. Juni 2010

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

spcde-v40gt-pv-0