1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Saizen 8 mg/ml Injektionslösung in einer Patrone

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Patrone enthält 1,50 ml Lösung (12 mg Somatropin*) oder 2,50 ml Lösung (20 mg Somatropin*).
*rekombinantes humanes Wachstumshormon, hergestellt mittels rekombinanter DNA Technologie in Säugetierzellen

Ein ml Lösung enthält 8 mg Somatropin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Patrone.
Klare bis schwach opaleszierende Lösung mit einem pH-Wert von 5,6–6,6 und einer Osmolalität von 250–450 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Saizen ist indiziert zur Behandlung von:

Kinder und Jugendliche:

- Wachstumsstörung bei Kindern aufgrund verminderter oder fehlender Sekretion von endogenem Wachstumshormon.
- Wachstumsstörung bei Mädchen mit durch Chromosomenanalyse bestätigter Gonadendysgenesie (Turner Syndrom).
- Wachstumsstörung bei präpubertären Kindern aufgrund chronischer Niereninsuffizienz (CRF).
- Wachstumsstörungen (aktueller Größen-SDS < -2,5 und elterlicher Zielgrößen-SDS < -1) bei kleinwüchsigen Kindern, die bei Geburt eine zu geringe Körpergröße bezogen auf das Gestationsalter aufwiesen (SGA = Small for Gestational Age) mit einem Geburtsgewicht und/oder einer Geburtslänge unterhalb von -2,0 SD und die bis zum Alter von 4 Jahren oder zu einem späteren Zeitpunkt diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeits-SDS < 0 im letzten Jahr).

Erwachsene:

- Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel, der durch einen Stimulationstest auf Wachstumshormonmangel diagnostiziert wurde. Die Patienten müssen darüber hinaus folgende Kriterien erfüllen:
  - Beginn im Kindesalter:
    Patienten mit im Kindesalter diagnostiziertem Wachstumshormonmangel müssen erneut getestet werden. Ihr Wachstumshormonmangel muss vor Beginn der Behandlung mit Saizen erneut bestätigt sein.
  - Beginn im Erwachsenenalter:
    Einem Wachstumshormonmangel dieser Patienten muss eine Erkrankung des Hypothalamus oder der Hypophyse zugrunde liegen. Zusätzlich muss mindestens ein weiterer Hormonmangel (außer Prolaktinmangel) diagnostiziert und eine angemessene Substitutionstherapie eingeleitet worden sein, bevor die Substitutionstherapie mit Wachstumshormon beginnen darf.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Saizen 8 mg/ml ist zur Mehrfachanwendung bei einem bestimmten Patienten vorgesehen.

Dosierung
Es wird empfohlen, Saizen vor dem Schlafengehen nach folgendem Dosierungsschema zu verabreichen:

Kinder und Jugendliche:

Die Dosis von Saizen sollte für jeden Patienten anhand der Körperoberfläche oder des Körpergewichts individuell festgelegt werden.

- Wachstumsstörung aufgrund unzureichender Sekretion von körpereigenem Wachstumshormon:
  0,7-1,0 mg/m^2 Körperoberfläche pro Tag oder 0,025-0,035 mg/kg Körpergewicht pro Tag verabreicht durch subkutane Injektion.
- Wachstumsstörung bei Mädchen mit Gonadendysgenesie (Turner Syndrom):
  1,4 mg/m^2 Körperoberfläche pro Tag oder 0,045-0,050 mg/kg Körpergewicht pro Tag verabreicht durch subkutane Injektion.
  Die gleichzeitige Gabe von nicht-androgen wirksamen, anabolen Steroiden kann bei Patientinnen mit Turner Syndrom die Wirkung auf das Wachstum steigern.

- Wachstumsstörung bei präpubertären Kindern aufgrund chronischer Niereninsuffizienz (CRF):
  1,4 mg/m^2 Körperoberfläche pro Tag, entspricht ungefähr 0,045-0,050 mg/kg Körpergewicht pro Tag verabreicht durch subkutane Injektion.
- Wachstumsstörung bei Kindern, die bei Geburt eine kleine Körpergröße bezogen auf das Gestationsalter aufwiesen (SGA = Small for Gestational Age):
  Die empfohlene Tagesdosis beträgt 0,035 mg/kg Körpergewicht (oder 1 mg/m^2/Tag), verabreicht durch subkutane Injektion.

  Die Behandlung ist zu beenden, sobald der Patient eine zufrieden stellende Endgröße erreicht hat oder die Epiphysenfugen geschlossen sind.

  Bei Wachstumsstörungen bei kleinwüchsigen Kindern, die bei Geburt eine kleine Körpergröße bezogen auf das Gestationsalter aufwiesen (SGA = Small for Gestational Age) wird normalerweise empfohlen, die Behandlung bis zum Erreichen der Endgröße durchzuführen.

  Die Behandlung sollte nach dem ersten Therapiejahr beendet werden, wenn der SDS der Wachstumsgeschwindigkeit unter +1 liegt. Die Behandlung sollte beendet werden, wenn bedingt durch den Schluss der Epiphysenfugen, die Endgröße erreicht wurde (definiert als Wachstumsgeschwindigkeit < 2 cm/Jahr) und, sofern eine Bestätigung erforderlich ist, wenn das Knochenalter > 14 Jahre bei Mädchen oder > 16 Jahre bei Jungen beträgt.

Erwachsene:

- Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen
  Zu Beginn der Somatropin-Behandlung werden niedrige Dosen von 0,15-0,3 mg empfohlen, die täglich subkutan injiziert werden. Die Dosis muss schrittweise unter Kontrolle der Insulin-like Growth-Factor 1 (IGF-1)-Werte angepasst werden. Die empfohlene endgültige Wachstumshormondosis ist selten höher als 1,0 mg/Tag. Üblicherweise ist die niedrigste wirksame Dosis zu verabreichen.

  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 älteren oder übergewichtigen Patienten können niedrigere Dosierungen ausreichen.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen:
In Abschnitt 5.2 sind die derzeit vorliegenden Daten beschrieben, allerdings gibt es bislang noch keine Dosierungsempfehlung.

Art der Anwendung
Zur Anwendung der Saizen-Injektionslösung befolgen Sie bitte die Hinweise in der Gebrauchsinformation und in der Gebrauchsanleitung, die dem ausgewählten Injektor beiliegt: dem easypod-Autoinjektor oder dem aluetta Pen Autoinjektor.

Als Anwender für den easypod kommen in erster Linie Kinder ab einem Alter von 7 Jahren an bis hinzu Erwachsenen in Betracht. Die Anwendung der Autoinjektoren durch Kinder hat immer unter Aufsicht eines Erwachsenen zu erfolgen.

Hinweise zur Handhabung sind in Abschnitt 6.6 zu finden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

Somatropin darf nicht im Falle einer proliferativen oder präproliferativen diabetischen Retinopathie angewendet werden.

Patienten mit akuten schweren Erkrankungen, mit Komplikationen infolge einer Operation am offenen Herzen, eines abdominalchirurgischen Eingriffs, multipler Unfalltraumen, akuten Versagens der Atemfunktion oder ähnlicher Ereignisse dürfen nicht mit Somatropin behandelt werden.

Bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung sollte die Behandlung mit Somatropin zum Zeitpunkt der Nierentransplantation abgebrochen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung darf nur unter regelmäßiger Überwachung eines Arztes erfolgen, der in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Wachstumshormonmangel erfahren ist.

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

Neoplasie
Patienten mit einer in Remission befindlichen intra- oder extrakraniellen Neoplasie, die mit Wachstumshormon behandelt werden, müssen sorgfältig und in regelmäßigen Abständen ärztlich untersucht werden.

Patienten mit Wachstumshormonmangel aufgrund eines Hirntumors sollten häufig auf Progredienz oder Rezidiv der Grundkrankheit hin untersucht werden.

Bei Patienten, die in der Kindheit eine Krebserkrankung überlebt haben und nach ihrer primären Neoplasie mit Somatropin behandelt worden sind, wird über ein erhöhtes Risiko, eine Sekundäreneoplasie zu entwickeln, berichtet. Intrakranielle Tumoren, im Besonderen Meningiome, waren bei Patienten, die während ihrer ersten Krebserkrankung eine Strahlentherapie des Kopfes erhalten hatten, die häufigsten dieser Sekundärneoplasien.

Prader-Willi-Syndrom
Saizen ist nicht indiziert zur Langzeitbehandlung von pädiatrischen Patienten, die an Wachstumsstörungen aufgrund eines genetisch bestätigten Prader-Willi-Syndroms leiden, es sei denn, es wurde bei ihnen auch ein Wachstumshormonmangel diagnostiziert. Nach Einleitung einer Therapie mit Wachstumshormon liegen bei pädiatrischen Patienten mit Prader-Willi-Syndrom Berichte über Schlafapnoe und plötzlichen Herztod vor, die einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren aufwiesen: schwere Adipositas, Obstruktion der oberen Luftwege oder Schlafapnoe in der Anamnese oder nicht erkannte Atemwegsinfektionen.

Leukämie
Bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit Wachstumshormonmangel wurde eine Leukämie berichtet. Einige davon sind mit Somatropin behandelt worden. Jedoch gibt es keinen Hinweis darauf, dass die Leukämiehäufigkeit bei Personen ohne prädisponierende Faktoren, die Wachstumshormon erhalten, erhöht ist.

Insulinsensitivität
Da Somatropin die Insulinsensitivität herabsetzen kann, müssen Patienten auf Anzeichen einer Glukoseintoleranz untersucht werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann es erforderlich sein, die Insulin-Dosis nach Beginn der Therapie mit einem Arzneimittel, das Somatropin enthält, anzupassen. Patienten mit Diabetes oder Glukoseintoleranz müssen während einer Therapie mit Somatropin engmaschig überwacht werden.

Retinopathie
Bei Vorliegen einer stabilen nichtproliferativen Retinopathie muss die Substitutionstherapie mit Somatropin nicht abgebrochen werden.

Schilddrüsenfunktion
Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Umwandlung von T4 in T3 und kann so eine beginnende Hypothyreose demaskieren. Aus diesem Grunde sollte bei allen Patienten die Schilddrüsenfunktion überwacht werden. Bei Patienten mit Hypophyseninsuffizienz muss die Standard-Substitutionstherapie engmaschig kontrolliert werden, wenn eine Somatropintherapie erfolgt.

Benigne intrakranielle Hypertonie
Im Falle von schweren oder wiederholt auftretenden Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen wird eine Funduskopie zum Nachweis eines Papillenödems empfohlen. Wird der Verdacht auf ein Papillenödem bestätigt, sollte die Diagnose einer benignen intrakraniellen Hypertonie (oder Pseudotumor cerebri) in Betracht gezogen und, sofern angebracht, die Behandlung mit Saizen abgesetzt werden. Für die Behandlung von Patienten nach intrakranieller Hypertonie gibt es gegenwärtig keine verbindlichen Empfehlungen.

Falls die Behandlung mit Wachstumshormon wieder aufgenommen wird, ist eine sorgfältige Therapieüberwachung bezüglich des Auftretens von Symptomen einer intrakraniellen Hypertonie notwendig.

Pankreatitis
Obwohl selten vorkommend, sollte bei Patienten unter Somatropinbehandlung, speziell bei Kindern, die über Bauchschmerzen klagen, eine Pankreatitis in Betracht gezogen werden.

Skoliose
Es ist bekannt, dass Skoliose in einigen Patientengruppen, die mit Somatropin behandelt werden, häufiger vorkommt, beispielsweise beim Turner-Syndrom. Darüber hinaus kann schnelles Wachstum bei jedem Kind eine Progression der Skoliose verursachen. Es wurde nicht nachgewiesen, dass Somatropin die Häufigkeit oder Schwere der Skoliose erhöht. Zeichen von Skoliose sollten während der Behandlung überwacht werden.

Antikörper
Wie bei allen Somatropin-haltigen Produkten ist es möglich, dass ein kleiner Prozentsatz von Patienten unter der Therapie Antikörper gegen Somatropin entwickelt. Die Bindungskapazität dieser Antikörper ist gering und es gibt keine Auswirkungen auf die Wachstumsrate. Untersuchungen auf Somatropin-Antikörper sollten bei allen Patienten durchgeführt werden, die nicht auf die Therapie ansprechen.

Epiphysenverschiebung des Oberschenkelknochens und Osteonekrose bei pädiatrischen Patienten
Patienten mit endokrinen Störungen, einschließlich Wachstumshormonmangel (GHD), sowie Patienten mit raschem Wachstum haben im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung ein erhöhtes Risiko für eine Epiphysiolyse der Hüfte.
Bei Kindern, die mit Somatropin behandelt wurden, wurde über Fälle von Epiphysenverschiebung des Oberschenkelknochens oder Osteonekrose des Femurkopfs (einschließlich Legg-Calvé-Perthes-Syndrom) berichtet. Wachstumsschübe können das Risiko für Gelenkbeschwerden erhöhen. Das Hüftgelenk ist während der präpubertären Wachstumsschübe einer besonderen Beanspruchung ausgesetzt. Ärzte und Eltern sollten bei Kindern, die mit Saizen behandelt werden, darauf achten, ob ein Hinken oder Hüft- bzw. Knieschmerzen auftreten.

Wachstumsstörung aufgrund chronischer Niereninsuffizienz
Patienten mit Wachstumsstörung aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz sollten regelmäßig auf Progredienz einer renalen Osteodystrophie untersucht werden. Kinder mit fortgeschrittener renaler Osteodystrophie können an Epiphysenverschiebung des Oberschenkelknochens oder an avaskulärer Nekrose des Hüftkopfs leiden. Es ist noch unklar, ob diese Probleme durch eine Wachstumshormonbehandlung beeinflusst werden. Vor Beginn der Therapie sollten Röntgenaufnahmen der Hüfte angefertigt werden.

Bei Kindern, die an chronischer Niereninsuffizienz leiden, sollte die Behandlung erst nach Absinken der Nierenfunktion auf unter 50 % des Normalwertes eingeleitet werden. Zur Bestätigung einer Wachstumsstörung sollte das Wachstum vor Behandlungsbeginn ein Jahr lang beobachtet worden sein. Die konservative Behandlung der Niereninsuffizienz (was eine einjährige Kontrolle vor der Behandlung von Azidose, Hyperparathyroidismus und Ernährungsstatus beinhaltet) sollte eingeleitet worden sein und während der Behandlung aufrechterhalten werden. Erfolgt eine Nierentransplantation, ist die Behandlung mit Wachstumshormon zu beenden.

Kleinwüchsige SGA-Kinder
Bei kleinwüchsigen SGA-Kindern sollten andere medizinische Gründe oder Behandlungen, die die Wachstumsstörung erklären könnten, vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden.

Bei SGA-Patienten 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, erhöhter Body-Mass-Index, schwere Insulinresistenz, Acanthosis nigrans) sollte ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt werden. Falls ein manifester Diabetes auftritt, sollte kein Wachstumshormon verabreicht werden.

Bei SGA-Patienten 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 der IGF-I/IGFBP-3-Quotient bei Überlegungen zur Dosisanpassung herangezogen werden.

Die Erfahrungen mit einer Therapieeinleitung bei SGA-Patienten nahe dem Pubertätsalter sind begrenzt. Daher wird ein Therapiestart nahe dem Pubertätsalter nicht empfohlen.

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

Der Gewinn an Längenwachstum, der durch die Behandlung mit Somatropin bei kleinwüchsigen Kindern, die bei Geburt eine kleine Körpergröße bezogen auf das Gestationsalter aufwiesen (SGA), erzielt wurde, kann teilweise verloren gehen, falls die Behandlung vor Erreichen der endgültigen Körpergröße beendet wird.

Flüssigkeitsretention
Bei Erwachsenen ist während der Substitutionstherapie mit Wachstumshormon mit einer Flüssigkeitsretention zu rechnen.

Bei einem persistierenden Ödem oder schwerer Parästhesie sollte die Dosierung verringert werden, um die Entwicklung eines Karpaltunnelsyndroms zu vermeiden.

Akut auftretende schwere Erkrankungen
Bei allen Patienten, die akut schwer erkranken, ist der mögliche Nutzen der Behandlung mit Somatropin gegen das potenziell vorhandene Risiko abzuwägen.

Wechselwirkung mit Glucocorticoiden
Der Beginn einer Substitutionstherapie mit Wachstumshormon kann bei einigen Patienten eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz durch Reduktion der 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Aktivität, Typ 1 (11β-HSD1) demaskieren, einem Enzym das inaktives Cortison in Cortisol umwandelt und ein Glucocorticoidersatz kann notwendig sein. Die Anwendung von Somatropin bei Patienten unter Glucocorticoid-Therapie kann zur Manifestation eines Cortisolmangels führen. Eine Anpassung der Glucocorticoid-Dosis kann daher notwendig 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).

Allgemein
Die Injektionsstelle sollte laufend gewechselt werden, um eine Lipoatrophie zu vermeiden.

Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen ist ein lebenslanger Zustand und muss entsprechend behandelt werden. Erfahrungen bei Patienten über 60 Jahren sowie Erfahrungen zur Langzeitbehandlung sind jedoch begrenzt.

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

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Patrone, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".
Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden hemmt die wachstumsfördernden Wirkungen von Somatropin-haltigen Produkten. Patienten mit ACTH-Mangel müssen eine sorgfältige Anpassung ihrer Substitutionsbehandlung mit Glucocorticoiden erhalten, um einen inhibitorischen Effekt auf das Wachstumshormon zu vermeiden.

Wachstumshormon verringert die Konversion von Cortison zu Cortisol und kann einen bisher unentdeckten zentralen Hypoadrenalismus demaskieren oder niedrige Dosen einer Glucocorticoidsubstitution wirkungslos machen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Daten aus einer Interaktionsstudie, die bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel durchgeführt worden ist, weisen darauf hin, dass die Gabe von Somatropin die Clearance von Substanzen erhöhen kann, von denen bekannt ist, dass sie durch Cytochrom P450-Isoenzyme metabolisiert werden. Die Clearance von Substanzen, die von Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden (z. B. Sexualhormone, Kortikosteroide, Antikonvulsiva und Cyclosporin) ist möglicherweise besonders erhöht, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln dieser Substanzen führt. Die klinische Bedeutung davon ist unbekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Exposition während der Schwangerschaft vor. Aus Reproduktionsstudien bei Tieren mit Somatropin-haltigen Produkten ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko für den Embryo oder Foetus (siehe Abschnitt 5.3). Dennoch werden Somatropin-haltige Produkte während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung betreiben, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es wurden bisher keine Studien mit Somatropin bei stillenden Frauen durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Somatropin in die Muttermilch übergeht. Deshalb ist Vorsicht angezeigt, wenn Somatropin stillenden Müttern gegeben wird.

Fertilität

Präklinische Toxizitätsstudien zeigten, dass Somatropin zu keinen negativen Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität führte (siehe Abschnitt 5.3).

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

Somatropin-haltige Produkte haben keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei bis zu 10 % der Patienten kann es zu Hautrötung und Jucken an der Injektionsstelle kommen.

Während einer Substitutionsbehandlung mit Wachstumshormon bei Erwachsenen ist mit einer Flüssigkeitsretention zu rechnen. Ödeme, Gelenkschwellungen, Arthralgie, Myalgie und Parästhesien können klinische Manifestationen einer Flüssigkeitsretention sein. Diese Symptome/Zeichen sind jedoch dosisabhängig und normalerweise vorübergehender Natur.

Erwachsene Patienten mit schon im Kindesalter diagnostiziertem Wachstumshormonmangel berichteten weniger häufig über Nebenwirkungen als diejenigen, bei denen der Wachstumshormonmangel erst im Erwachsenenalter auftrat.

Ein kleiner Prozentsatz von Patienten kann Antikörper gegen Somatropin entwickeln. Sie haben sich bis jetzt als Antikörper mit geringer Bindungskapazität erwiesen und wurden - ausgenommen bei Patienten mit Gendeletionen - nicht mit einer Beeinträchtigung des Wachstums in Verbindung gebracht. In sehr seltenen Fällen, in denen Kleinwuchs durch eine Deletion innerhalb des Wachstumshormon-Genkomplexes bedingt ist, kann die Behandlung mit Wachstumshormon zur Bildung von Antikörpern führen, die das Wachstum beeinträchtigen.

Bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit Wachstumshormonmangel wurde über eine Leukämie berichtet. Einige davon sind mit Somatropin behandelt worden. Jedoch gibt es keinen Hinweis darauf, dass die Leukämiehäufigkeit bei Personen ohne prädisponierende Faktoren, die Wachstumshormon erhalten, erhöht ist.

Die nachfolgenden Definitionen beziehen sich auf die Angaben zu Häufigkeiten, die im Folgenden benutzt werden: 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 (Häufigkeiten aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die unerwünschten Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere gelistet.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen (vereinzelt), Karpaltunnel-Syndrom (bei Erwachsenen)	Idiopathische intrakranielle Hypertonie (benigne intrakranielle Hypertonie), Karpaltunnel-Syndrom (bei Kindern)		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Epiphysenverschiebung des Oberschenkelknochens (*Epiphysiolysis capitis femoris*) oder avaskuläre Nekrose des Femurkopfs (einschließlich Legg-Calvé-Perthes-Syndrom) (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Immunsystems				Lokale und generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen
Endokrine Erkrankungen			Hypothyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Bei Erwachsenen: Flüssigkeitsretention: periphere Ödeme, Steifheit, Arthralgie, Myalgie, Parästhesie.	Bei Kindern: Flüssigkeitsretention: periphere Ödeme, Steifheit, Arthralgie, Myalgie, Parästhesie.		Insulinresistenz kann zu Hyperinsulinismus und in seltenen Fällen zu Hyperglykämie führen.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle, lokale Lipoatrophie, die durch Wechsel der Injektionsstelle vermieden werden kann			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				Pankreatitis

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: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein Überschreiten der empfohlenen Dosen kann zu Nebenwirkungen führen. Überdosierung kann zu Hypoglykämie und in der Folge zu Hyperglykämie führen. Darüber hinaus kann es durch eine Somatropin-Überdosierung zu Anzeichen einer Flüssigkeitsretention kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga
ATC-Code: H01AC01

Saizen enthält rekombinantes humanes Wachstumshormon, das von gentechnisch modifizierten Säugetierzellen produziert wird.

Es ist ein Peptid aus 191 Aminosäuren, das mit dem humanen hypophysären Wachstumshormon sowohl im Hinblick auf die Aminosäuresequenz und -zusammensetzung identisch ist, als auch was die Peptidkartierung, den isoelektrischen Punkt, das Molekulargewicht, die Isomerenstruktur und die Bioaktivität betrifft.

Das Wachstumshormon wird von einer transformierten Mäusezelllinie synthetisiert, die durch Einfügen des Gens für hypophysäres Wachstumshormon modifiziert wurde.

Saizen ist ein anaboles und antikataboles Agens, das nicht nur Wirkungen auf das Wachstum, sondern auch auf die Körperzusammensetzung und den Stoffwechsel ausübt. Es interagiert mit spezifischen Rezeptoren verschiedener Zelltypen wie Muskelzellen, Leberzellen, Fettzellen, Lymphozyten und Zellen des hämatopoetischen Systems. Einige, aber nicht alle seiner Wirkungen werden durch eine andere Klasse von Hormonen, die Somatomedine (IGF-1 und IGF-2), vermittelt.

Abhängig von der Dosis bewirkt die Verabreichung von Saizen einen Anstieg an IGF-1, IGFBP-3, unveresterten Fettsäuren und Glyzerol, eine Senkung des Harnstoffgehalts im Blut und der Stickstoff-, Natrium- und Kalium-Ausscheidung im Urin. Die Dauer des Anstiegs der Wachstumshormon-Werte kann von Bedeutung sein, um das Ausmaß der Wirkung zu bestimmen. Eine relative Sättigung der Wirkungen von Saizen bei hohen Dosen ist wahrscheinlich. Dies gilt nicht für die Glykämie und die C-Peptid-Ausscheidung im Urin, die nur nach hohen Dosen (20 mg) signifikant erhöht sind.

In einer randomisierten klinischen Studie wurden präpubertäre Kinder mit Kleinwuchs aufgrund von SGA drei Jahre lang mit einer Dosierung von 0,067 mg/kg/Tag behandelt, wodurch ihr Größen-SDS im Mittel um +1,8 zunahm. Bei den Kindern, die über die drei Jahre hinaus keine weitere Behandlung erhielten, ging ein Teil des Behandlungserfolges verloren, aber die Patienten behielten nach Erreichen ihrer endgültigen Körpergröße einen signifikanten Zuwachs von +0,7 Größen-SDS (p< 0,01 im Vergleich zu den Ausgangswerten). Patienten, die nach einem variablen Beobachtungszeitraum einen zweiten Behandlungszyklus durchliefen, zeigten einen Gesamtzuwachs von +1,3 Größen-SDS nach Erreichen der endgültigen Körpergröße (p< 0,001 im Vergleich zu den Ausgangswerten). (Die mittlere kumulierte Behandlungsdauer in der letztgenannten Patientengruppe betrug 6,1 Jahre.). Die Zunahme des Größen-SDS (+1,3±1,1) nach Erreichen der Endkörpergröße in dieser Gruppe wich signifikant (p< 0,05) von der Zunahme des Größen-SDS ab, der in der ersten Patientengruppe nach durchschnittlich nur 3,0 Behandlungsjahren erreicht wurde (+0,7±0,8).

In einer zweiten klinischen Studie wurden über vier Jahre hinweg zwei verschiedene Dosierungsschemata untersucht. Eine Patientengruppe wurde zwei Jahre lang mit 0,067 mg/kg/Tag behandelt und danach weitere 2 Jahre ohne Behandlung beobachtet. Die zweite Patientengruppe erhielt 0,067 mg/kg/Tag im ersten und im dritten Jahr und keine Behandlung im zweiten und im vierten Jahr. Bei beiden Behandlungsschemata betrug die kumulierte, verabreichte Dosis während der Studiendauer von vier Jahren 0,033 mg/kg/Tag. Beide Patientengruppen zeigten eine vergleichbare Wachstumsbeschleunigung und eine signifikante Verbesserung des Größen-SDS um +1,55 (p< 0,0001) beziehungsweise +1,43 (p< 0,0001) am Ende der vierjährigen Studiendauer. Langzeitdaten zur Sicherheit sind bisher nur begrenzt verfügbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Dosen von bis zu 8 I.E. (2,67 mg) verläuft die Pharmakokinetik von Saizen linear. Bei höheren Dosen (60 I.E./20 mg) lässt sich ein gewisser Grad von Nicht-Linearität nicht ausschließen, jedoch ohne klinische Relevanz.

Nach einer intravenösen Gabe bei gesunden Probanden resultierte ein Steady-State-Verteilungsvolumen von etwa 7 l und eine metabolische Gesamt-Clearance von etwa 15 l/h, wobei die renale Clearance zu vernachlässigen ist. Das Arzneimittel weist eine Eliminationshalbwertszeit von 20 bis 35 min auf.

Nach subkutaner oder intramuskulärer Einzeldosis von Saizen ist - bedingt durch einen geschwindigkeitsbestimmenden Absorptionsprozess - die terminale Halbwertszeit wesentlich verlängert und beträgt etwa 2 bis 4 Stunden.

Die absolute Bioverfügbarkeit für beide Applikationswege liegt bei 70-90 %.

Maximale Wachstumshormon-Konzentrationen werden im Serum nach etwa 4 Stunden erreicht. Der Wachstumshormonspiegel erreicht innerhalb von 24 Stunden wieder den Ausgangswert, was darauf hinweist, dass keine Kumulation von Wachstumshormon durch wiederholte Gaben erfolgt.

Saizen Injektionslösung (5,83 und 8 mg/ml) ist bei subkutaner Applikation bioäquivalent im Vergleich zur gefriergetrockneten 8 mg-Formulierung.

Nierenfunktionsstörung
Es ist bekannt, dass die Somatropin-Clearance bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung reduziert ist.
Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist jedoch unbekannt.
Für präpubertäre Kinder mit Wachstumsstörung aufgrund chronischer Niereninsuffizienz, gibt es eine genaue Dosierungsempfehlung (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung
Die Somatropin-Clearance bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist reduziert. Es wurden keine Studien mit Saizen an Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt, daher ist die klinische Relevanz dieser Beobachtung unbekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die lokale Verträglichkeit von Saizen-Injektionslösung wurde bei der Injektion an Tieren in einer Konzentration von 8 mg/ml und bei Volumina von 1 ml/Injektionsstelle als gut bewertet und erwies sich als geeignet für die subkutane Anwendung.

Präklinische Daten basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuten und chronischen Toxizität und Genotoxizität wiesen auf kein spezielles Risiko für den Menschen hin. Formale Studien zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt. Dies ist aufgrund des Proteincharakters der Wirksubstanz und der bei genotoxischen Tests erzielten negativen Ergebnissen gerechtfertigt. Mögliche Effekte von Somatropin auf das Wachstum von vorhandenen Tumoren wurden in In-vitro- und In-vivo-Experi-

menten, in welchen u.a. Ratten eine Dosis von 15 mg/kg/Tag (mehr als das 120-fache der üblichen klinischen Tageshöchstdosis bei Erwachsenen bzw. das 60-fache bei Kindern) verabreicht wurde, untersucht. Diese Experimente ergaben, dass nicht zu erwarten ist, dass rekombinantes Wachstumshormon bei Patienten Tumoren verursacht oder stimuliert. Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten und Kaninchen mit Dosen bis zu 3,3 mg/kg/Tag (mehr als das 25-fache der üblichen klinischen Tageshöchstdosis bei Erwachsenen bzw. das 14-fache bei Kindern) wiesen weder auf nachteilige Wirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung noch auf die Entwicklung oder Fertilität der F1 Generation hin. Die Fertilität erwachsener männlicher und weiblicher Ratten wurde nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Poloxamer 188
Phenol (Ph. Eur.)
Citronensäure 2,5 % (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid-Lösung (10 %) (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Aufgrund fehlender Kompatibilitätsstudien darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Chemische, physikalische und mikrobiologische Anbruchstabilität konnte über einen Gesamtzeitraum von 28 Tagen bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen werden, davon kann an bis zu 7 Tagen die Temperatur 25 °C oder darunter betragen. Andere Lagerungszeiten und -bedingungen nach Anbruch liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die ungeöffnete Saizen-Patrone im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der ersten Injektion muss die Saizen-Patrone, der easypod Autoinjektor oder der aluetta Pen Autoinjektor, der die Saizen-Patrone enthält, für maximal 28 Tage im Kühlschrank gelagert werden (2 °C-8 °C), davon kann an bis zu 7 Tagen die Lagerung außerhalb des Kühlschranks bei einer Temperatur von 25 °C oder darunter erfolgen (siehe Abschnitt 6.3). Wenn eine Lagerung außerhalb des Kühlschranks an bis zu 7 Tagen erfolgt ist, muss die Saizen-Patrone in den Kühlschrank zurückgelegt und innerhalb von 28 Tagen nach der ersten Injektion verwendet werden.
Bei Verwendung des easypod Autoinjektors oder des aluetta Pen Autoinjektors verbleibt die Patrone im Autoinjektor.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Behältnis ist eine Patrone aus farblosem Typ 1-Glas, verschlossen mit einem Brombutylkautschukstopfen und einer Aluminium-Bördelkappe mit einer einfachen Brombutylkautschukeinlage. Die Glaspatrone, die 12 mg Somatropin enthält, ist durch ein farbiges Etikett (rot) gekennzeichnet. Die Glaspatrone, die 20 mg Somatropin enthält, ist durch ein farbiges Etikett (gelb) gekennzeichnet.

Saizen 8 mg/ml Injektionslösung in einer Patrone ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:
Packung mit 1 Patrone, mit jeweils 1,50 ml Lösung (12 mg Somatropin).
Packung mit 5 Patronen, mit jeweils 1,50 ml Lösung (12 mg Somatropin).
Packung mit 1 Patrone, mit jeweils 2,50 ml Lösung (20 mg Somatropin).
Packung mit 5 Patronen, mit jeweils 2,50 ml Lösung (20 mg Somatropin).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Patrone mit der Saizen 8 mg/ml-Lösung kann nur mit dem easypod-Autoinjektor oder dem aluetta Pen Autoinjektor angewendet werden.

Der aluetta Pen Autoinjektor und die Saizen Patronen sind in verschiedenen Ausführungen erhältlich. Jeder aluetta Pen Autoinjektor ist farbkodiert und muss, um die richtige Dosierung zu gewährleisten, mit der farblich passenden Saizen Patrone angewendet werden. Der aluetta Pen Autoinjektor 12 (rot) muss mit der 12 mg Somatropin enthaltenden Patrone (rot) angewendet werden. Der aluetta Pen Autoinjektor 20 (gelb) muss mit der 20 mg Somatropin enthaltenden Patrone (gelb) angewendet werden.

Zur Aufbewahrung von Injektoren, die eine Patrone enthalten, siehe Abschnitt 6.4.

Die Injektionslösung muss klar bis schwach opaleszierend, frei von Schwebstoffen und ohne sichtbare Zersetzungszeichen sein. Wenn die Lösung Partikel enthält, darf sie nicht injiziert werden.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Healthcare Germany GmbH
Waldstraße 3
64331 Weiterstadt
E-Mail: Medwiss.Service@merckgroup.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

78823.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

26.05.2011/24.08.2016

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.