1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Skytrofa 3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone
Skytrofa 3,6 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone
Skytrofa 4,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone
Skytrofa 5,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone
Skytrofa 6,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone
Skytrofa 7,6 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone
Skytrofa 9,1 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone
Skytrofa 11 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone
Skytrofa 13,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Skytrofa besteht aus Somatropin, das über einen patentierten TransCon-Linker vorübergehend mit einem Methoxypolyethylenglykol (mPEG)-Träger konjugiert ist. Die Angabe der Stärke von Skytrofa bezieht sich immer auf die Menge des Somatropin-Anteils.

Skytrofa 3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 3 mg Somatropin*, entsprechend 8,6 mg Lonapegsomatropin, und 0,279 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatropin**-Protein 11 mg/ml.

Skytrofa 3,6 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 3,6 mg Somatropin*, entsprechend 10,3 mg Lonapegsomatropin, und 0,329 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatropin**-Protein 11 mg/ml.

Skytrofa 4,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 4,3 mg Somatropin*, entsprechend 12,3 mg Lonapegsomatropin, und 0,388 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatropin**-Protein 11 mg/ml.

Skytrofa 5,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 5,2 mg Somatropin*, entsprechend 14,8 mg Lonapegsomatropin, und 0,464 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatropin**-Protein 11 mg/ml.

Skytrofa 6,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 6,3 mg Somatropin*, entsprechend 18 mg Lonapegsomatropin, und 0,285 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatropin**-Protein 22 mg/ml.

Skytrofa 7,6 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 7,6 mg Somatropin*, entsprechend 21,7 mg Lonapegsomatropin, und 0,338 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatropin**-Protein 22 mg/ml.

Skytrofa 9,1 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 9,1 mg Somatropin*, entsprechend 25,9 mg Lonapegsomatropin, und 0,4 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatropin**-Protein 22 mg/ml.

Skytrofa 11 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 11 mg Somatropin*, entsprechend 31,4 mg Lonapegsomatropin, und 0,479 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatropin**-Protein 22 mg/ml.

Skytrofa 13,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 13,3 mg Somatropin*, entsprechend 37,9 mg Lonapegsomatropin, und 0,574 ml Lösungsmittel. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration bezogen auf das Somatropin**-Protein 22 mg/ml.

* Die Angabe der Stärke bezieht sich auf die Menge des Somatropin-Anteils ohne Berücksichtigung des mPEG-Linkers.

** Hergestellt in *Escherichia-coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Injektion)

Weißes bis weißliches Pulver.

Das Lösungsmittel ist eine klare und farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Wachstumsstörung bei Kindern und Jugendlichen von 3 Jahren bis 18 Jahren aufgrund unzureichender Sekretion des endogenen Wachstumshormons (Wachstumshormonmangel [GHD]).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten mit Qualifikation und Erfahrung in der Diagnose und Behandlung pädiatrischer Patienten mit GHD eingeleitet und überwacht werden.

Die Menge und Konzentration von Lonapegsomatropin wird immer in mg Somatropin angegeben und bezieht sich auf den Somatropin-Anteil ohne den mPEG-Linker, um Medikationsfehler bei der Umstellung von einer täglich anzuwendenden Somatropin-Therapie zu vermeiden.

Dosierung

Die Dosierung und Verabreichung sind individuell für jeden Patienten festzulegen.

Startdosis

Die empfohlene Startdosis von Skytrofa beträgt einmal wöchentlich 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht. Die sich daraus ergebenen, empfohlenen Stärken der Startdosis für verschiedene Gewichtsbereiche sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1 Empfohlene Dosis nach Körpergewicht des Patienten bei verordneten Dosen von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche

Gewicht (kg)	Dosisstärke von Somatropin
11,5–13,9	3 mg
14–16,4	3,6 mg
16,5–19,9	4,3 mg
20–23,9	5,2 mg
24–28,9	6,3 mg
29–34,9	7,6 mg
35–41,9	9,1 mg
42–50,9	11 mg
51–60,4	13,3 mg
60,5–69,9	15,2 mg (unter Verwendung von zwei Zweikammerpatronen von je 7,6 mg)
70–84,9	18,2 mg (unter Verwendung von zwei Zweikammerpatronen von je 9,1 mg)
85 – 100	22 mg (unter Verwendung von zwei Zweikammerpatronen von je 11 mg)

Bei Verordnung einer anderen Dosis als 0,24 mg Somatropin/kg/Woche sollte die wöchentliche Gesamtdosis (in mg Somatropin) berechnet und die entsprechenden Dosisstärke wie folgt ausgewählt werden:

- Wöchentliche Gesamtdosis (mg Somatropin) = verordnete Dosis (mg Somatropin/kg) x Körpergewicht des Patienten (kg)
- Die wöchentliche Gesamtdosis (mg Somatropin) sollte an die nächstliegende Dosisstärke angepasst werden, wobei die Behandlungsziele und das klinische Ansprechen zu berücksichtigen sind.

Startdosen für Patienten, die von Somatropin-Arzneimitteln mit täglicher Anwendung umgestellt werden

Bei der Umstellung der Therapie von täglich angewendetem Somatropin auf einmal wöchentlich angewendetes Lonapegsomatropin sollten zwischen der letzten einmal täglichen Dosis Somatropin und der ersten Dosis Lonapegsomatropin mindestens 8 Stunden liegen.

Bei der Umstellung der Behandlung eines Kindes von täglich angewendetem Somatropin kann der Arzt die Startdosis unter Berücksichtigung der aktuellen Somatropin-Dosis, des individuellen klinischen Ansprechens und der klinischen Überlegungen für den jeweiligen Patienten anpassen.

Bei Kindern, deren Behandlung von täglich angewendeten Somatropin-Arzneimitteln auf eine wöchentliche Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht oder höher umgestellt wird, beträgt die empfohlene Startdosis von Lonapegsomatropin 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht (Tabelle 1).

Bei Kindern, deren Behandlung von täglich angewendeten Somatropin-Arzneimitteln auf eine wöchentliche Dosis unter 0,24 mg Somatropin/kg Körpergewicht umgestellt wird, ist die zuvor verordnete wöchentliche Dosis als empfohlene Startdosis von Lonapegsomatropin zu verwenden (siehe die oben angegebene Gleichung).

Dosistitration

Die Dosis von Lonapegsomatropin ist für jeden Patienten individuell anzupassen auf der Grundlage des klinischen Ansprechens, von Nebenwirkungen und/oder bei außerhalb des Zielbereichs liegenden Serumkonzentrationen des Insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Die verfügbaren Somatropin-Dosisstärken sind in Abschnitt 1 aufgeführt.

Die durchschnittlichen SDS-Werte (standard deviation score) des IGF-1 (aus Messungen 4–5 Tage nach der Verabreichung) können als Orientierung für die Dosistitration dienen (Tabelle 2). Nach Beginn der Behandlung mit Lonapegsomatropin bzw. nach je-

der Dosisänderung ist mindestens 2 Wochen abzuwarten, bevor der sich daraus ergebende IGF-1-SDS-Wert ermittelt wird. Bei Dosisanpassungen muss versucht werden, durchschnittliche IGF-1-SDS-Werte im Normalbereich anzustreben, also zwischen -2 und +2 (bevorzugt nahe 0 SDS).

Die IGF-1-SDS-Werte können im Zeitverlauf schwanken. Aus diesem Grund wird eine Routinekontrolle der IGF-1-SDS-Werte im Serum über den gesamten Behandlungsverlauf empfohlen, insbesondere während der Pubertät.

Tabelle 2 Empfohlene Anpassungen der Somatropindosisstärke nach Kategorien des durchschnittlichen IGF-1-SDS

Bereich des durchschnittlichen IGF-1-SDS (gemessen an Tag 4–5 nach der Dosis)	Empfohlene Änderung der Somatropindosisstärke
> +4	Um 3 Dosisstärken reduzieren
+3 bis +4	Um 2 Dosisstärken reduzieren
+2 bis +3	Um 1 Dosisstärke reduzieren
-2 bis +2	Keine Änderung
< -2	Um 1 Dosisstärke erhöhen

Bewertung der Behandlung

Eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit sollte in Abständen von etwa 6 bis 12 Monaten erwogen werden. Hierzu können auxologische Parameter, Biochemie (IGF-1, Hormone, Glukosespiegel und Lipidspiegel) sowie der Pubertätsstatus herangezogen werden. Während der Pubertät sind häufigere Bewertungen in Betracht zu ziehen.

Die Behandlung sollte in folgenden Fällen abgesetzt werden: bei Patienten mit einem annualisierten Längenwachstum < 2 cm/Jahr, nach Erreichen der endgültigen Körperlänge, bei einem SDS des Längenwachstums < +1 nach dem ersten Behandlungsjahr oder wenn das Knochenalter bei > 14 Jahre (Mädchen) oder > 16 Jahre (Jungen) liegt, was dem Verschluss der Epiphysenfugen entspricht.

Nach dem Verschluss der Epiphysenfugen ist der Bedarf des Patienten für eine Behandlung mit Wachstumshormon klinisch neu zu bewerten.

Orale Östrogentherapie

Patientinnen, die eine orale östrogenhaltige Therapie erhalten, benötigen zum Erreichen des Behandlungsziels möglicherweise eine höhere Dosis des Wachstumshormons (siehe Abschnitt 4.4).

Ausgelassene Dosis

Wurde eine Dosis ausgelassen, ist sie so bald wie möglich und nicht später als 2 Tage nach dem verpassten Zeitpunkt zu verabreichen. Sind mehr als 2 Tage verstrichen, ist die ausgelassene Dosis zu überspringen und die nächste Dosis zum regulär geplanten Zeitpunkt zu verabreichen. In beiden Fällen kann der Patient danach im regulären einmal wöchentlichen Verabreichungsrhythmus fortfahren.

Änderung des Verabreichungstags

Der Tag der wöchentlichen Injektion kann auf einen anderen Wochentag verlegt werden. Lonapegsomatropin kann 2 Tage vor oder 2 Tage nach dem ursprünglich geplanten Tag verabreicht werden. Es ist darauf zu achten, dass mindestens 5 Tage zwischen der letzten Dosis und dem ersten neuen wöchentlichen Verabreichungstag liegen.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine Daten über Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor; Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten über Patienten mit Leberfunktionsstörung vor; Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lonapegsomatropin bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Die Injektion ist einmal wöchentlich subkutan in den Bauch, Gesäß oder Oberschenkel zu verabreichen. Zur Vermeidung einer Lipoatrophie ist der Verabreichungsort zu variieren.

Vor der Verabreichung von Lonapegsomatropin ist das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung bestimmungsgemäß mit dem mitgelieferten Lösungsmittel zu rekonstituieren. Lonapegsomatropin ist mithilfe des Skytrofa Auto-Injector zu verabreichen. Patient und Betreuermüssen eine Einweisung erhalten, damit sie den Verabreichungsablauf mithilfe des Geräts verstehen, bevor ihnen die (Selbst-) Injektion von Lonapegsomatropin erlaubt werden kann.

Die rekonstituierte Lösung muss farblos und klar bis opaleszierend sowie frei oder nahezu frei von sichtbaren Partikeln sein (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Anleitung am Ende der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

Somatropin darf nicht angewendet werden, wenn Anzeichen für die Aktivität eines Tumors vorliegen (siehe Abschnitt 4.4). Intrakranielle Tumoren müssen vor Beginn einer Therapie mit Wachstumshormon inaktiv sein und die Antitumortherapie muss abgeschlossen sein. Die Behandlung ist abzusetzen, wenn Anzeichen von Tumorwachstum vorliegen.

Patienten mit einer akuten kritischen Erkrankung, bei denen Komplikationen nach einer offenen Herzoperation, einem Eingriff am Abdomen, mehrfachem Unfalltrauma, akuter respiratorischer Insuffizienz oder ähnliche Zustände vorliegen, dürfen nicht mit Lonapegsomatropin behandelt werden (zu Patienten unter Substitutionstherapie siehe Abschnitt 4.4).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Akute kritische Erkrankungen

Bei kritisch erkrankten Erwachsenen, bei denen Komplikationen nach einer offenen Herzoperation, einem Eingriff am Abdomen, mehrfachem Unfalltrauma oder eine akute respiratorische Insuffizienz vorlagen, war die Mortalität bei Patienten, die mit 5,3 mg oder 8 mg Somatropin täglich (d. h. 37,1-56 mg/Woche) behandelt wurden, höher als bei Patienten, die Placebo erhielten (42 % gegenüber 19 %). Da über die Sicherheit einer Substitutionstherapie mit Wachstumshormon bei akut kritisch erkrankten Patienten keine Daten vorliegen, ist der Nutzen einer Fortführung der Behandlung mit Lonapegsomatropin in dieser Situation gegen das bestehende potenzielle Risiko abzuwägen. Bei allen Patienten, die eine andere oder ähnliche akute kritische Erkrankung entwickeln, ist der mögliche Nutzen der Behandlung mit Lonapegsomatropin gegen das bestehende potenzielle Risiko abzuwägen.

Neoplasien

Bei Patienten mit vorbestehender Malignität ist besondere Aufmerksamkeit auf Anzeichen und Symptome eines Rezidivs zu richten.
Patienten mit vorbestehenden Tumoren oder GHD nach einer intrakraniellen Läsion sind regelmäßig auf Progression oder Rezidiv der Grunderkrankung zu untersuchen.
Bei Patienten, die eine Krebserkrankung im Kindesalter überlebt haben, wurde über ein erhöhtes Risiko einer zweiten Neoplasie bei Patienten berichtet, die nach ihrer ersten Neoplasie mit Wachstumshormon behandelt wurden. Intrakranielle Tumoren, insbesondere Meningiome, waren die häufigste Form der zweiten Neoplasie bei Patienten, deren Kopf gegen die erste Neoplasie mit Bestrahlung behandelt wurde.

Überempfindlichkeit

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Lonapegsomatropin wurde über anaphylaktische Reaktionen einschließlich Angioödem berichtet. Patienten und Betreueren sind darüber zu unterrichten, dass derartige Reaktionen auftreten können, insbesondere nach der ersten Dosis, und dass bei Auftreten einer plötzlichen schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion umgehend ärztlicher Rat einzuholen ist. Tritt eine Überempfindlichkeitsreaktion auf, muss die Anwendung von Lonapegsomatropin abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Benigne intrakranielle Hypertonie

In Fällen schwerer oder wiederkehrender Ataxie, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen wird eine Funduskopie zur Abklärung eines Papillenödems empfohlen. Wird ein Papillenödem bestätigt, ist an die Diagnose einer benignen intrakraniellen Hypertonie zu denken und gegebenenfalls die Behandlung mit Wachstumshormon abzusetzen. Derzeit liegen für spezifische Empfehlungen hinsichtlich der Fortführung der Wachstumshormonbehandlung bei Patienten mit einer überstandenen intrakraniellen Hypertonie keine ausreichenden Daten vor. Wird die Behandlung mit Wachstumshormon wiederaufgenommen, ist eine sorgfältige Überwachung auf Symptome der intrakraniellen Hypertonie notwendig. Zu Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen während der Behandlung wird eine Funduskopie empfohlen.
Insulinsensitivität

Wachstumshormon kann die Insulinsensitivität senken. Bei Patienten mit Diabetes mellitus muss nach Beginn einer Therapie mit Lonapegsomatropin möglicherweise die Insulindosis angepasst werden. Patienten mit Diabetes mellitus, Glukoseintoleranz oder zusätzlichen Risikofaktoren für Diabetes mellitus sind während der Lonapegsomatropin-Therapie engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Hypoadrenalismus

Der Beginn einer Behandlung mit Wachstumshormon kann zur Hemmung der 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 (11βHSD-1) und zu verminderten Konzentrationen von Kortisol im Serum führen. Dadurch kann ein zuvor undiagnostizierter zentraler (sekundärer) Hypoadrenalismus manifest werden und eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie notwendig werden. Darüber hinaus kann bei Patienten, die bereits eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie bei diagnostiziertem Hypoadrenalismus erhalten,

nach dem Beginn einer Behandlung mit Lonapegsomatropin eine Erhöhung der Erhaltungs- oder Stressdosis erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schilddrüsenfunktion

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Umwandlung von T4 in T3, was eine verminderte Konzentration von T4 im Serum und eine erhöhte Konzentration von T3 im Serum zur Folge haben kann. Aus diesem Grund sollte bei allen Patienten eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion stattfinden. Bei Patienten mit Hypopituitarismus, die eine Standard-Substitutionstherapie erhalten, muss die mögliche Wirkung der Behandlung mit Lonapegsomatropin auf die Schilddrüsenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Hüftkopflösung und Osteonekrose

Bei Patienten mit endokrinen Erkrankungen einschließlich GHD kommt es häufiger als in der Gesamtpopulation zu Hüftkopflösungen (Epiphyseolysis capitis femoris). Bei Patienten, die mit
anderen Wachstumshormonpräparaten behandelt wurden, wurde über Osteonekrose berichtet. Kinder mit persistenten Hüft-/ Knieschmerzen und/oder schleppendem Gang während der Behandlung mit Lonapegsomatropin sind klinisch zu untersuchen.

Skoliose

Bei jedem Kind, das schnell wächst, kann es zur Progression einer Skoliose kommen. Da die Behandlung mit Wachstumshormon das Wachstum beschleunigt, ist der Patient unter der Behandlung auf Anzeichen und Progression einer Skoliose zu überwachen. Es ist jedoch nicht erwiesen, dass die Behandlung mit Wachstumshormon die Inzidenz oder den Schweregrad einer Skoliose erhöht (siehe Abschnitt 4.8).

Pankreatitis

Bei Kindern, die unter der Behandlung mit Wachstumshormon über unerklärliche Abdominalschmerzen klagen, sollte an eine Pankreatitis gedacht werden, obwohl diese eher selten auftritt.

Prader-Willi-Syndrom

Lonapegsomatropin wurde bei Patienten mit dem Prader-Willi-Syndrom nicht geprüft. Lonapegsomatropin ist nicht für die Langzeitbehandlung pädiatrischer Patienten mit Wachstumsstörung aufgrund eines genetisch bestätigten Prader-Willi-Syndroms indiziert, wenn nicht gleichzeitig ein GHD diagnostiziert wurde. Es liegen Berichte über plötzlichen Tod nach der Aufnahme einer Therapie mit Wachstumshormon bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom vor, bei denen einer oder mehrere der folgenden Risikofaktoren vorlagen: starke Adipositas, Obstruktion der oberen Luftwege oder Schlafapnoe in der Vorgeschichte oder unidentifizierte Atemwegsinfektion.

Leukämie

Bei einer kleinen Anzahl von GHD-Patienten, von denen einige mit Somatropin behandelt wurden, wurde eine Leukämie berichtet. Es liegt jedoch keine Evidenz vor, dass die Inzidenz von Leukämien bei mit Wachstumshormon Behandelten ohne prädisponierende Faktoren erhöht ist.

Anwendung zusammen mit oraler östrogenhaltiger Therapie

Oral verabreichtes Östrogen beeinflusst das Ansprechen des IGF-1 auf Wachstumshormon. Wenn eine weibliche Patientin, die Lonapegsomatropin anwendet, eine orale östrogenhaltige Therapie beginnt, muss die Lonapegsomatropin-Dosis möglicherweise erhöht werden, um die IGF-1-Konzentrationen im Serum im altersspezifischen Normalbereich zu halten (siehe Abschnitt 4.2). Wenn im gegenteiligen Fall eine weibliche Patientin, die Lonapegsomatropin anwendet, eine orale östrogenhaltige Therapie absetzt, muss die Lonapegsomatropin-Dosis möglicherweise verringert werden, um einen Überschuss an Wachstumshormon und/oder Nebenwirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Antikörper

Bei einigen Patienten wurden Antikörper gegen Lonapegsomatropin beobachtet. Keine dieser Antikörper waren neutralisierend und es bestanden keine ersichtlichen klinischen Auswirkungen. Bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, sind jedoch Antikörpertests in Erwägung zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Behandlung mit Glukokortikoiden

Die gleichzeitige Behandlung mit Glukokortikoiden hemmt die wachstumssteigernden Wirkungen von Lonapegsomatropin. Bei Patienten mit einem Mangel an adrenocorticotropem Hormon (ACTH) ist die Glukokortikoid-Substitutionstherapie sorgfältig anzupassen, um wachstumsmindernde Effekte zu vermeiden, und bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, ist das Wachstum sorgfältig zu überwachen, um eine mögliche Auswirkung der Glukokortikoidbehandlung auf das Wachstum zu beurteilen.

Wachstumshormon vermindert die Umwandlung von Kortison in Kortisol und kann einen zuvor unentdeckten zentralen Hypoadrenalismus manifest werden lassen oder die Wirkung niedriger Glukokortikoid-Substitutionsdosen aufheben (siehe Abschnitt 4.4).

Über Cytochrom P450 verstoffwechselte Verbindungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Lonapegsomatropin durchgeführt. Daten aus Wechselwirkungsstudien mit Somatropin bei Kindern und Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel und gesunden älteren Männern legen nahe, dass die Verabreichung von Somatropin die Elimination von Verbindungen, die bekanntermaßen über die Isoformen des Enzyms Cytochrom P450, insbesondere CYP3A und CYP1A2, verstoffwechselt werden, erhöhen kann. Die Elimination von Verbindungen, deren Verstoffwechselung über CYP3A4 (z. B. Sexualhormone, Kortikosteroide, Antikonvulsiva und Ciclosporin) oder CYP1A2 (z. B. Theophyllin) stattfindet, könnte erhöht sein, sodass die Exposition gegenüber diesen Verbindungen vermindert ist. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens ist unbekannt.

Insulin und/oder andere blutzuckersenkende Arzneimittel

Bei Patienten mit medikamentös (z. B. mit Antihyperglykämika) behandeltem Diabetes mellitus ist möglicherweise eine Anpassung der Dosis des Insulins und/oder des oralen blutzuckersenkenden Arzneimittels erforderlich, wenn eine Therapie mit Lonapegsomatropin begonnen wird (siehe Abschnitt 4.4).

Schilddrüsenhormone

Da Wachstumshormon die extrathyreoidale Umwandlung von T4 in T3 erhöht, ist möglicherweise eine Anpassung der Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Östrogentherapie

Bei weiblichen Patientinnen, die eine orale östrogenhaltige Therapie erhalten, ist zum Erreichen des Behandlungsziels möglicherweise eine höhere Dosis von Wachstumshormon erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lonapegsomatropin bei Schwangeren vor. In veröffentlichten Studien zur Anwendung von kurz wirksamem Somatropin bei Schwangeren über mehrere Jahrzehnte wurde kein arzneimittelbezogenes Risiko von schweren Geburtsfehlern, Fehlgeburten oder negative Ausgänge bei Mutter oder Fötus identifiziert.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Skytrofa während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lonapegsomatropin in die Muttermilch übergeht. Da Lonapegsomatropin nicht oral aufgenommen wird, ist eine unerwünschte Wirkung auf gestillte Neugeborene/Kinder unwahrscheinlich. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Skytrofa zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die Wirkung von Lonapegsomatropin auf die Fertilität vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Fertilität vor (siehe Abschnitt 5.3).

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

Lonapegsomatropin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (11,1 %), Arthralgie (4,6 %), sekundäre Hypothyreose (2,6 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (1,6 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die unter der Behandlung mit Lonapegsomatropin aufgetreten sind. Die Nebenwirkungen sind nach den Systemorganklassen der MedDRA-Klassifikation und nach folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt: 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) sowie nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schwere aufgeführt.

Tabelle 3 Häufigkeit von Nebenwirkungen von Lonapegsomatropin

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion[b]
Endokrine Erkrankungen		Sekundäre Hypothyreose	Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	Skoliose Arthritis Wachstumsschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle[a]	

[a] Zu Reaktionen an der Injektionsstelle gehören Hyperämie, Atrophie an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Urtikaria an der Injektionsstelle und lokalisiertes Ödem.
[b] Im Zusammenhang mit Lonapegsomatropin berichtete anaphylaktische Reaktionen schlossen Angioödem ein (siehe Abschnitt 4.4).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Es ist möglich, dass Patienten Antikörper gegen Lonapegsomatropin entwickeln. Der Anteil der Patienten, bei denen zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung Bindungsantikörper nachgewiesen wurden, war gering (6,3 %), und kein Patient hatte neutralisierende Antikörper. Es wurde kein erkennbarer Zusammenhang zwischen Anti-Lonapegsomatropin-Bindungsantikörpern und unerwünschten Ereignissen oder Wirksamkeitsverlusten beobachtet. Im Falle eines ausbleibenden Ansprechens auf die Behandlung mit Lonapegsomatropin, das sich anderweitig nicht erklären lässt, sollte an einen Test auf Antikörper gegen Lonapegsomatropin gedacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen in Verbindung mit anderen Wachstumshormon-Arzneimitteln

Zusätzlich zu den oben genannten wurden die nachstehenden unerwünschten Wirkungen bei anderen Arzneimitteln, die Wachstumshormon enthielten, berichtet. Die Häufigkeiten dieser unerwünschten Ereignisse sind auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar (sofern nicht anders angegeben).

- Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Leukämie (siehe Abschnitt 4.4)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Abschnitt 4.4)
- Erkrankungen des Nervensystems: benigne intrakranielle Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4), Parästhesie
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Myalgie
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Gynäkomastie (Häufigkeit: gelegentlich)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Hautausschlag, Urtikaria und Pruritus
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: peripheres Ödem, Gesichtsödem

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine akute Überdosis könnte zunächst zu Hypoglykämie und nachfolgend zu Hyperglykämie führen. Eine langfristige Überdosierung könnte zu Anzeichen und Symptomen von Gigantismus führen.

Maßnahmen

Die Behandlung ist unterstützend und orientiert sich an den Symptomen. Es gibt kein Antidot für Überdosen von Somatropin. Es wird empfohlen, nach einer Überdosis die Schilddrüsenfunktion zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatropin und Somatropinrezeptoragonisten, ATC-Code: H01AC09.

Wirkmechanismus

Lonapegsomatropin ist ein lang wirksames „Prodrug" von Somatropin. Lonapegsomatropin besteht aus der Muttersubstanz Somatropin, die über einen patentierten TransCon-Linker vorübergehend mit einem Methoxypolyethylenglykol-Träger (4 x 10 kDa mPEG) konjugiert ist. Der Träger übt eine abschirmende Wirkung gegen die renale Ausscheidung und die rezeptorvermittelte Elimination von Lonapegsomatropin aus. Nach der subkutanen Verabreichung setzt Lonapegsomatropin durch selbsttätige Spaltung des TransCon-Linkers das vollständig wirksame Somatropin frei. Dieses Somatropin (191 Aminosäuren) hat bei einmal wöchentlicher subkutaner Injektion dieselbe Wirkungsweise und Verteilung wie täglich verabreichtes Somatropin.

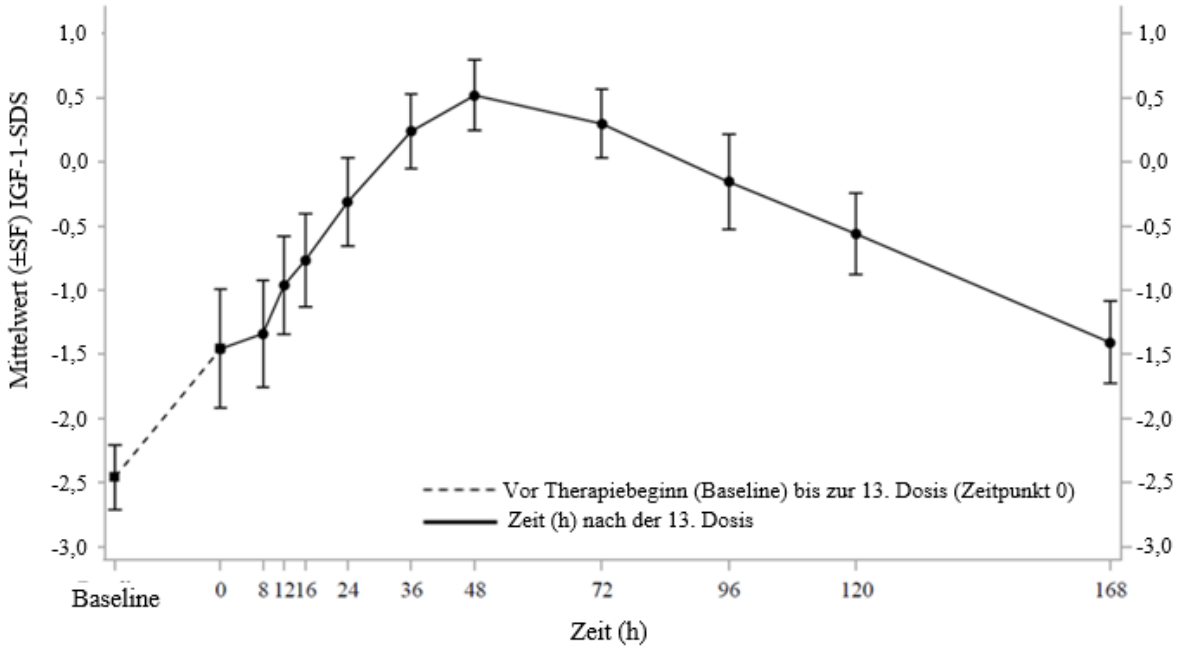
Somatropin bindet an einen dimeren hGH-Rezeptor in der Zellmembran der Zielzellen und löst eine intrazelluläre Signaltransduktion sowie verschiedene pharmakodynamische Wirkungen aus. Somatropin hat direkte Wirkungen auf Gewebe und Stoffwechsel sowie über IGF-1 vermittelte indirekte Wirkungen wie die Stimulation der Differenzierung und Proliferation von Chondrozyten, die Stimulation der Glukoseabgabe aus der Leber, der Proteinsynthese und der Lipolyse. Somatropin stimuliert das Skelettwachstum bei Kindern und Jugendlichen mit GHD aufgrund von Wirkungen auf die Wachstumsfugen (Epiphysenfugen) der Knochen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Aus Lonapegsomatropin freigesetztes Somatropin erzeugt ein dosislineares IGF-1-Ansprechen, wobei eine Dosisänderung von 0,02 mg Somatropin/kg eine ungefähre Änderung des durchschnittlichen wöchentlichen SDS-Werts (standard deviation score) von IGF-1 von 0,17 zur Folge hat.

Im Fließgleichgewicht ergaben sich etwa 2 Tage nach der Verabreichung die SDS-Höchstwerte von IGF-1 und die wöchentlichen SDS-Durchschnittswerte von IGF-1 traten etwa 4,5 Tage nach Verabreichung ein (Abbildung 1). Die SDS-Werte von IGF-1 lagen bei GHD-Patienten zu den meisten Zeitpunkten während der Woche im Normalbereich, ähnlich wie bei einer täglichen Verabreichung von Somatropin.

Abbildung 1 Mittelwert (±SF) von IGF-1-SDS im Fließgleichgewicht bei Kindern mit GHD nach Verabreichung von Lonapegsomatropin 0,24 mg Somatropin/kg/Woche



Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von einmal wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin wurden in klinischen Studien der Phase 3 mit 306 pädiatrischen GHD-Patienten untersucht.

heiGHt-Studie

In einer 52-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten klinischen Parallelgruppenstudie der Phase 3 wurden 161 behandlungsnaive, präpubertäre Kinder mit GHD zu einmal wöchentlich Lonapegsomatropin (N = 105) oder täglich

Somatropin (N = 56) randomisiert, wobei beide Gruppen eine wöchentliche Gesamtdosis von 0,24 mg/Somatropin/kg erhielten. Das Alter der Patienten lag zwischen 3,2 und 13,1 Jahren mit einem Mittelwert von 8,5 Jahren. Die Mehrzahl (N = 132 (82 %)) der Patienten waren männlich. Der mittlere SDS-Wert der Körperlänge bei Baseline betrug -2,93. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war das annualisierte Längenwachstum (AHV, annualised height velocity) in Woche 52. Die Behandlung mit Lonapegsomatropin einmal wöchentlich über 52 Wochen ergab ein nicht unterlegenes AHV im Vergleich mit täglich verabreichtem Somatropin (Tabelle 4). Außerdem waren die Veränderungen beim SDS-Wert der Körperlänge (Veränderung gegenüber Baseline) bei einmal wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin tendenziell größer als bei täglich verabreichtem Somatropin (Tabelle 4). Die Veränderungen beim AHV und beim SDS-Wert der Körperlänge waren von Woche 26 bis zum Ende der Studie in Woche 52 mit Lonapegsomatropin tendenziell größer als bei Somatropin.

Der Mittelwert (SA) des Verhältnisses von Knochenalter zu chronologischem Alter verbesserte sich in beiden Armen ähnlich von Baseline bis Woche 52: von 0,69 (0,16) auf 0,75 (0,15) bei einmal wöchentlich verabreichtem Lonapegsomatropin und von 0,70 (0,14) auf 0,76 (0,14) bei täglich verabreichtem Somatropin.

Tabelle 4 Wachstum und IGF-1-Ansprechen in Woche 52 bei pädiatrischen, behandlungsnaiven Patienten mit GHD (Intention-to-treat-Analyse)

	Einmal wöchentlich Lonapegsomatropin (N = 105) (0,24 mg Somatropin/kg/Woche)	Täglich Somatropin (N = 56) (0,24 mg Somatropin/kg/Woche)	Schätzung des Behandlungsunterschieds (Lonapegsomatropin minus Somatropin)
AHV (cm/Jahr),a LS-Mittel (95-%-KI)	11,2 (10,7–11,6)	10,3 (9,7–10,9)	0,9b (0,2–1,5)
SDS der Körperlänge, Änderung gegenüber Baseline,c LS-Mittel (95-%-KI)	1,10 (1,02–1,18)	0,96 (0,85–1,06)	0,14d (0,03–0,26)
Kategorie des IGF-1-SDS,[e] % < 0 0 bis +2 +2 bis +3 > +3	23,1 % 69,2 % 7,7 % 0	40,7 % 57,4 % 1,9 % 0	Nicht analysiert

[a] AHV: Die Schätzwerte für LS-Mittel und 95-%-KI entstammen einem ANCOVA-Modell, in dem das Alter bei Baseline, Wachstumshormon-Spitzenwerte (logarithmisch umgerechnet) bei Stimulationstest, Körperlängen-SDS bei Baseline und durchschnittlicher SDS der elterlichen Körperlänge als Kovariaten sowie die Behandlung und das Geschlecht als Faktoren eingesetzt wurden. Auf fehlende Daten wird mit einer Methode für multiple Imputation geschlossen.
[b] p = 0,0088 (2-seitig) für Überlegenheit
[c] SDS der Körperlänge, Änderung gegenüber Baseline: Die Schätzwerte für LS-Mittel und 95-%-KI entstammen einem ANCOVA-Modell, in dem das Alter bei Baseline, Wachstumshormon-Spitzenwerte (logarithmisch umgerechnet) bei Stimulationstest und Körperlängen-SDS bei Baseline als Kovariaten sowie die Behandlung und das Geschlecht als Faktoren eingesetzt wurden.
[d] p = 0,0149 (2-seitig)
[e] Durchschnittlicher Wert in Woche 52

In einer offenen Verlängerungsstudie wiesen Patienten aus der heiGHt-Studie, deren Behandlung mit Lonapegsomatropin fortgesetzt wurde, zwischen Baseline und Woche 104 eine Zunahme des SDS-Werts der Körperlänge von 1,61 auf. Patienten, deren Behandlung in Woche 52 von einmal täglich Somatropin auf Lonapegsomatropin umgestellt wurde, erreichten zwischen Baseline und Woche 104 eine Zunahme des SDS-Werts der Körperlänge um 1,49.

Belegende Daten

Daten aus zusätzlichen klinischen Studien mit Lonapegsomatropin belegen ebenfalls die langfristige klinische Wirksamkeit der Behandlung mit Lonapegsomatropin.

fliGHt-Studie

In einer 26-wöchigen, einarmigen, offenen klinischen Studie zur Untersuchung von Lonapegsomatropin entsprechend 0,24 mg Somatropin/kg/Woche mit 146 pädiatrischen GHD-Patienten zwischen 1 und 17 Jahren, von denen 143 vorher eine tägliche Behandlung mit Somatropin für im Mittel (SA) 1,1 (0,7) Jahre erhalten hatten, betrug das mittlere (SA) annualisierte Längenwachstum 9 (2,7) cm/Jahr und die mittlere (SA) Veränderung des SDS-Werts der Körperlänge gegenüber der Studien-Baseline 0,28 (0,25). Die Meinung der Patienten und Betreueren wurde in Woche 13 ausgewertet, wobei 84 % der Patienten und 90 % der Betreueren einmal wöchentlich verabreichtes Lonapegsomatropin dem vorangegangenen einmal täglich verabreichten Somatropin vorzogen.

Tabelle 5 Durchschnittliche IGF-1-SDS-Werte bei Baseline und in Woche 26 bei pädiatrischen, vorbehandelten Patienten mit GHD (Intention-to-treat-Analyse)

Kategorie des durchschnittlichen IGF-1-SDS	Baseline (N = 143) n (%)	Woche 26 (N = 139) n (%)
< 0	37 (25,9)	13 (9,4)
0 bis +2	74 (51,7)	71 (51,1)
+2 bis +3	27 (18,9)	33 (23,7)
> +3	5 (3,5)	22 (15,8)

enliGHten-Studie

In einer offenen Langzeitverlängerungsstudie, in die Patienten aus der heiGHt- und der fliGHt-Studie aufgenommen wurden, hatten Patienten (N = 298), die die Behandlung mit Lonapegsomatropin fortsetzten, zur Baseline der Verlängerungsstudie einen mittleren (SD) SDS-Wert der Körperlänge von -1,56 (0,88) und in Woche 208 (dem letzten Besuchstermin, für den die entsprechenden Daten vorliegen) einen Wert von -0,39 (0,90), was einer mittleren (SD) Veränderung von +1,24 (0,65) entspricht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik nach der Verabreichung von Lonapegsomatropin wurde bei 73 gesunden Erwachsenen in 2 Studien nach einer einzelnen Dosis ermittelt. Zusätzlich wurde die PK bei pädiatrischen GHD-Patienten in 2 Studien mithilfe intensiver Probennahme in Woche 13 bei 11 Teilnehmern und mit sparsamer Probennahme bei 109 Teilnehmern untersucht. Die demografischen Daten für die in die pharmakokinetische Beurteilung von Lonapegsomatropin aufgenommenen Teilnehmer sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6 Demografie der Teilnehmer an der pharmakokinetischen Beurteilung von Lonapegsomatropin

Kategorie	Gesunde Erwachsene	Kinder mit GHD
N	73	109
männlich/weiblich	55/19	87/22
Ureinwohner Amerika oder Alaska	0	0
Asiatisch	10	1
Schwarz oder Afroamerikanisch	13	2
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikinseln	0	0
Weiß	49	104 (11 mit intensiver PK-Probennahme)
Andere/Mehrere	1	2
Hispanisch oder lateinamerikanisch	23	5
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	50	104

Resorption

Nach der subkutanen Verabreichung setzt Lonapegsomatropin in kontrollierter Weise über eine Kinetik der ersten Ordnung Somatropin frei.

Bei pädiatrischen GHD-Patienten betrug nach der subkutanen Verabreichung einer Dosis Lonapegsomatropin entsprechend 0,24 mg Somatropin/kg/Woche die beobachtete mittlere (VK%) Spitzenkonzentration (C_{max}) von Lonapegsomatropin im Serum im Fließgleichgewicht 1 230 (86,3) ng Somatropin/ml bei einer medianen T_{max} von 25 Stunden und die C_{max} für freigesetztes Somatropin betrug 15,2 (83,4) ng/ml mit einer medianen Zeit bis C_{max} von 12 Stunden. Der Mittelwert (VK%) der Somatropin-Exposition über das einwöchige Dosisintervall (Fläche unter der Kurve) betrug 500 (83,8) h*ng/ml. Eine Akkumulation von Lonapegsomatropin oder Somatropin nach wiederholter Dosisverabreichung wurde nicht beobachtet.

Bei pädiatrischen GHD-Patienten wurden die Injektionsstellen zwischen Abdomen, Gesäß und Oberschenkel abgewechselt. Es wurde kein erkennbarer Zusammenhang zwischen der Verabreichungsstelle und der Somatropin-Exposition beobachtet.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Lonapegsomatropin nach subkutaner Verabreichung wurde nicht untersucht.

Verteilung

Bei pädiatrischen GHD-Patienten betrug das mittlere (VK%) scheinbare Verteilungsvolumen von Lonapegsomatropin nach der subkutanen Verabreichung von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche im Fließgleichgewicht 0,13 (109) l/kg. Für aus Lonapegsomatropin freigesetztes Somatropin wird ein ähnliches Verteilungsvolumen erwartet wie für endogenes Wachstumshormon.

Elimination

Stoffwechsel

Die Verstoffwechselung von Somatropin umfasst den Proteinkatabolismus sowohl in der Leber als auch in den Nieren.

Ausscheidung

Bei pädiatrischen GHD-Patienten betrug die mittlere (VK%) scheinbare Clearance von Lonapegsomatropin nach der subkutanen Verabreichung von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche im Fließgleichgewicht 3,2 (67) ml/h/kg mit einer mittleren (±SA) beobachteten

Halbwertszeit von 30,7 (±12,7) Stunden. Die scheinbare Halbwertszeit von Somatropin, das aus Lonapegsomatropin freigesetzt wird, lag bei etwa 25 Stunden.

Besondere Populationen

Es wurden keine geschlechtsspezifischen Pharmakokinetikstudien mit Lonapegsomatropin durchgeführt. Die verfügbare Literatur lässt darauf schließen, dass die Pharmakokinetik von Somatropin im männlichen und weiblichen Körper ähnlich ist.

Gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse haben Alter, Geschlecht, Ethnie und Körpergewicht keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik.

Es wurden keine Studien mit Lonapegsomatropin bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerer Leber- und Nierendysfunktion wurde eine Verringerung der Somatropin-Clearance nach der täglichen Verabreichung von Somatropin beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Verringerung ist unbekannt. Es wird erwartet, dass die Pharmakokinetik des mPEG-Trägers von Lonapegsomatropin von der Nierenfunktion abhängig ist, aber dies wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht.

Lonapegsomatropin wurde bei Patienten im Alter von unter 6 Monaten nicht geprüft (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Karzinogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizitätsstudien an Ratten und die histopathologische Beurteilung der Reproduktionsorgane von Affen, die Lonapegsomatropin subkutan in Dosen von bis zu dem 20-Fachen der klinischen Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche erhalten hatten, ergaben keine Nebenwirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität oder auf die Reproduktionsorgane. Da die Exposition der Ratten durch Antikörperbildung vermindert war, können hinsichtlich der Relevanz für die menschliche Fertilität keine gesicherten Schlüsse gezogen werden.

Es traten keine embryonalen oder fetalen Entwicklungstoxizitäten bei Ratten auf, die Lonapegsomatropin subkutan in Dosen von bis zu dem 13-Fachen der klinischen Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche erhielten. Aufgrund der intermittierenden Exposition können hinsichtlich der embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten keine gesicherten Schlüsse gezogen werden.

Eine Studie zur embryofetalen Entwicklungstoxizität an Kaninchen hat fetale Abnormitäten und eine embryofetale Mortalität beim 1,5-Fachen bzw. 6-Fachen der klinischen Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche ergeben, möglicherweise hervorgerufen durch maternale Toxizität. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unsicher.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten ergaben sich keine Nebenwirkungen auf das trächtige/säugende Muttertier oder die Entwicklung des Konzeptus und des Jungtiers nach Exposition des Muttertiers gegenüber subkutanen Dosen eines strukturell verwandten, vorübergehend PEGylierten Somatropin-Prodrugs in einer Dosis von bis zu dem 13-Fachen der klinischen Dosis von 0,24 mg Somatropin/kg/Woche von der Einnistung bis zum Abstillen.

mPEG-Exposition

Beim etwa 10-Fachen der menschlichen Exposition gegenüber der mPEG-Komponente von Lonapegsomatropin tritt nach einem Jahr Exposition eine Vakuolisierung in Plexus-choroideus-Epithelzellen von Javaneraffen auf. Beim etwa 34-Fachen der menschlichen Exposition gegenüber mPEG wurde ein leichter Anstieg der Anzahl der Tiere mit Vakuolen in den Plexus-choroideus-Epithelzellen beobachtet. Die Vakuolisierung ging nicht mit unerwünschten morphologischen Veränderungen oder klinischen Anzeichen einher. Die Vakuolisierung der Zellen gilt als adaptive Reaktion. Sie wird daher nicht als mögliche Nebenwirkung beim Menschen unter der therapeutischen Dosis angesehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Bernsteinsäure
Trehalose-Dihydrat
Trometamol

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet

5 Jahre bei Lagerung in Kühlschrank (2 °C – 8 °C).

Alternativ kann Skytrofa für bis zu 6 Monate bei Temperaturen ≤ 30 °C gelagert werden. Innerhalb der 6 Monate kann das Arzneimittel wieder in die Kühlung (2 °C – 8 °C) gebracht werden.

Das Datum, wann das Arzneimittel zum ersten Mal aus dem Kühlschrank genommen wurde, ist auf dem Umkarton zu notieren. Nach Ablauf von 6 Monaten ist das Arzneimittel zu verwerfen.

Nach der Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels vor der Anwendung ist für eine Lagerung bis zu 4 Stunden bei Temperaturen ≤ 30 °C belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unmittelbar nach der Rekonstitution angewendet werden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen Dauer und Bedingungen der Lagerung bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 4 Stunden bei Temperaturen ≤ 30 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu alternativen Lagerungsbedingungen bei Temperaturen ≤ 30 °C siehe Abschnitt 6.3.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glaspatrone (Typ-I-Glas) mit zwei Kammern, die durch einen Gummistopfen (Brombutyl) getrennt sind. Die Patrone wird an einem Ende durch einen Gummistopfen (Brombutyl) und am anderen Ende durch eine Gummiabdeckscheibe (Brombutyl) verschlossen. Die Patrone ist in einem Nadeladapter aus Kunststoff montiert.

Jede Packung enthält 4 Einzeldosis-Zweikammerpatronen, die in einzelnen Blisterpackungenverpackt sind, und 6 Einweg-Injektionsnadeln 0,25 mm x 4 mm (31 G x 5/32"). Jede Zweikammerpatrone trägt ein Etikett mit einem Farbcode, der aus zweifarbigen Balken besteht, die durch den Skytrofa Auto-Injector eingelesen werden, um die richtigen Rekonstitutionseinstellungen auszuwählen. Die Erkennungsfarben für die Stärke sind auf dem Umkarton und der Folie der Blisterpackung angegeben und sollten beachtet werden, um die einzelnen Stärken voneinander zu unterscheiden.

Skytrofa 3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 3 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,279 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist gelb/grün (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist helles Apricot.

Skytrofa 3,6 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 3,6 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,329 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist gelb/cyan (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Cyan.

Skytrofa 4,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 4,3 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,388 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist gelb/pink (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Dunkelgrau.

Skytrofa 5,2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 5,2 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,464 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist grün/pink (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Gelb.

Skytrofa 6,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 6,3 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,285 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist cyan/gelb (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Orange.

Skytrofa 7,6 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 7,6 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,338 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist cyan/pink (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Dunkellila.

Skytrofa 9,1 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 9,1 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,4 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist pink/gelb (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Goldbraun.

Skytrofa 11 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 11 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,479 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist pink/grün (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Dunkelblau.

Skytrofa 13,3 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Patrone

Jede Zweikammerpatrone enthält 13,3 mg Somatropin als Pulver in der ersten Kammer und 0,574 ml Lösungsmittel in der zweiten Kammer. Das zweifarbige Etikett der Patrone ist pink/cyan (unten/oben). Die Erkennungsfarbe für die Stärke auf dem Umkarton und der Blisterpackung ist Dunkelrot.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

Wenn das Arzneimittel gekühlt aufbewahrt wird, lassen Sie es 15 Minuten vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.

Jede Zweikammerpatrone mit Skytrofa enthält das Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt und darf nur zusammen mit den mitgelieferten Injektionsnadeln und dem Skytrofa Auto-Injector verwendet werden. Der Skytrofa Auto-Injector ist in dieser Packung nicht enthalten. Das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung muss mit dem mitgelieferten Lösungsmittel in einem Skytrofa Auto-Injector rekonstituiert werden, nachdem die Nadel an der Zweikammerpatrone angebracht wurde.

Die rekonstituierte Lösung muss farblos und klar bis opaleszierend sowie frei oder nahezu frei von sichtbaren Partikeln sein. Die Lösung darf gelegentlich Luftblasen enthalten. Wenn die Lösung Partikel enthält, darf sie nicht injiziert werden.

Nach der Rekonstitution wird Skytrofa mit dem Skytrofa Auto-Injector subkutan verabreicht (die Dosierung erfolgt automatisch).

Skytrofa wird als volle Einzeldosis verabreicht, also vollständig verbraucht.

Lesen Sie vor der Anwendung die Gebrauchsanleitung für die Vorbereitung von Skytrofa am Ende der Packungsbeilage und die Gebrauchsanleitung, die dem Skytrofa Auto-Injector beiliegt.

Beseitigung

Der Patient ist anzuweisen, die Patrone und die Injektionsnadel nach jeder Injektion zu entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S
Tuborg Boulevard 12
DK-2900 Hellerup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1607/001
EU/1/21/1607/002
EU/1/21/1607/003
EU/1/21/1607/004
EU/1/21/1607/005
EU/1/21/1607/006
EU/1/21/1607/007
EU/1/21/1607/008
EU/1/21/1607/009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Januar 2022.
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. September 2026

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Interneteiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE

Anschrift für Deutschland
Ascendis Pharma Endocrinology GmbH
Im Neuenheimer Feld 584
D-69120 Heidelberg
Deutschland

Medizinische Information für Deutschland
Medinfo-de@ascendispharma.com
0800 0011 166 (gebührenfrei)