Novo Nordisk Sogroya®

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sogroya® 5 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen
Sogroya® 10 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen
Sogroya® 15 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Sogroya® 5 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

1 ml Lösung enthält 3,3 mg Somapacitan*
Jeder Fertigpen enthält 5 mg Somapacitan in 1,5 ml Lösung

Sogroya® 10 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

1 ml Lösung enthält 6,7 mg Somapacitan*
Jeder Fertigpen enthält 10 mg Somapacitan in 1,5 ml Lösung

Sogroya® 15 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

1 ml Lösung enthält 10 mg Somapacitan*
Jeder Fertigpen enthält 15 mg Somapacitan in 1,5 ml Lösung

* Hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in *Escherichia coli*, mit anschließender Anbringung einer albuminbindenden Einheit.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).
Klare bis leicht opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit und frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sogroya® wird zur Substitution des endogenen Wachstumshormons (growth hormone, GH) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (pediatric growth hormone deficiency, GHD) sowie bei Erwachsenen mit einem Wachstumshormonmangel (adult growth hormone deficiency, AGHD) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie mit Somapacitan sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Wachstumshormonmangel entsprechend qualifiziert und erfahren sind (z. B. Endokrinologen).

Dosierung

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1: Dosierungsempfehlung

Pädiatrische GHD-Population	**Empfohlene Anfangsdosis**
Therapienaive pädiatrische Patienten und pädiatrische Patienten, die von einem anderen Wachstumshormonpräparat wechseln	0,16 mg/kg/Woche
AGHD-Population	**Empfohlene Anfangsdosis**
Therapienaive Patienten	
Erwachsene (≥ 18 bis < 60 Jahre)	1,5 mg/Woche
Frauen unter oraler Östrogentherapie (altersunabhängig)	2 mg/Woche
Ältere Patienten (60 Jahre oder älter)	1 mg/Woche
Patienten, die von einem täglichen wachstumshormonhaltigen Arzneimittel umgestellt werden	
Erwachsene (≥ 18 bis < 60 Jahre)	2 mg/Woche
Frauen unter oraler Östrogentherapie (altersunabhängig)	4 mg/Woche
Ältere Patienten (60 Jahre oder älter)	1,5 mg/Woche

Wachstumshormonmangel bei Kindern
Dosistitration

Die Somapacitan-Dosis sollte für jeden Patienten individuell angepasst werden – basierend auf der Wachstumsgeschwindigkeit, dem Auftreten von Nebenwirkungen, Körpergewicht und des insulin-like growth factor I (IGF-I)-Spiegels im Serum.

Der durchschnittliche insulin-like growth factor I (IGF-I)-Spiegel (gemessen 4 Tage nach der Injektion) kann als Kontrollwert zur Dosiseinstellung dienen. Dosisanpassungen sollten mit dem Ziel erfolgen, den durchschnittlichen IGF-I-Standard Deviation Score (SDS)-Spiegel in den Normbereich zu bringen, z. B. zwischen + 2 und –2 *(bevorzugt nah an 0 SDS)*.

Wenn der IGF-I (SDS) > 2 liegt, sollte er nach einer weiteren Somapacitan Anwendung erneut gemessen werden. Wenn der Wert > 2 bleibt, wird empfohlen, die Dosis um 0,04 mg/kg/Woche zu reduzieren. Bei einigen Patienten ist möglicherweise mehr als eine Dosisreduktion erforderlich.

Bei Patienten, die eine Dosisreduktion hatten, aber kein gutes Wachstum zeigen, kann die Dosis graduell, je nach Verträglichkeit, bis zu einer Maximaldosis von 0,16 mg/kg/Woche gesteigert werden. Dosissteigerungen sollten 0,02 mg/kg/Woche nicht überschreiten.

Bewertung der Behandlung

Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit sollte in Intervallen von ungefähr 6 bis 12 Monaten anhand von Wachstumsparametern, Labor (IGF-I, Hormone, Glukose und Lipid-Spiegel) und Pubertätsstadium erfolgen. Während der Pubertät sollten häufigere Untersuchungen in Erwägung gezogen werden.

Die Behandlung sollte beendet werden, wenn die Patienten die endgültige oder nahezu endgültige Körperhöhe erreicht haben, d. h. wenn die Wachstumsgeschwindigkeit < 2 cm/Jahr und das Knochenalter > 14 Jahre bei Mädchen oder > 16 Jahre bei Jungen beträgt, was einem Schluss der Wachstumsfugen entspricht, siehe Abschnitt 4.3. Nach dem Schluss der Epiphysenfugen sollte die Notwendigkeit der Wachstumshormonbehandlung der Patienten erneut bewertet werden.

Wenn der Wachstumshormonmangel nach Beendigung des Längenwachstums fortbesteht, sollte die Wachstumshormonbehandlung fortgeführt werden, um eine vollständige körperliche Entwicklung einschließlich fettfreier Körpermasse und Knochenmineralisierung zu erreichen (zur empfohlenen Dosierung siehe Substitution bei Erwachsenen in Tabelle 1).

Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen
Dosistitration

Die Somapacitan-Dosis muss für jeden Patienten individuell angepasst werden. Es wird empfohlen, die Dosis allmählich, je nach klinischem Ansprechen des Patienten und Auftreten von Nebenwirkungen, in Abständen von 2 – 4 Wochen schrittweise um 0,5 mg bis 1,5 mg zu erhöhen bis zu einer Dosis von 8 mg Somapacitan pro Woche.
Der insulin-like growth factor I (IGF-I)-Spiegel im Serum (Bestimmung 3 – 4 Tage nach der Dosis) kann als Kontrollwert zur Dosisfindung herangezogen werden. Als Zielwert für den IGF-I-Standard Deviation Score (SDS) sollte der obere Normbereich angestrebt werden und 2 SDS nicht überschreiten. IGF-I-SDS-Spiegel im Zielbereich werden in der Regel innerhalb von 8 Wochen Dosistitration erreicht. Bei einigen erwachsenen GHD-Patienten kann eine längere Dosistitration erforderlich sein (siehe unten und Abschnitt 5.1).

Bewertung der Behandlung

Bei Verwendung des IGF-I-SDS als Biomarker für die Dosistitration wird angestrebt, IGF-I-SDS-Spiegel innerhalb des altersangepassten oberen Referenzbereichs (IGF-I-SDS oberer Referenzbereich: 0 und + 2) innerhalb von 12 Monaten Titration zu erreichen. Wenn dieser Zielbereich nicht innerhalb dieses Zeitraums erreicht werden kann oder der Patient nicht das gewünschte klinische Ergebnis erzielt, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden.

Während der Somapacitan-Erhaltungstherapie sollte eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit in etwa 6- bis 12-monatigen Abständen in Betracht gezogen werden, welche durch Auswertung der Biochemie (IGF-I-, Glukose- und Lipidspiegel), der Körperzusammensetzung und des Body-Mass-Index erfolgen kann.

Wachstumshormonmangel bei Kindern und Erwachsenen mit GHD
Wechsel von anderen Wachstumshormonpräparaten

Patienten, die von einem anderen wöchentlich verwendeten Wachstumshormonpräparat zu Somapacitan wechseln, sollten den bisherigen Tag zur Injektion beibehalten.
Patienten, die von einem täglich verwendeten Wachstumshormonpräparat zum einmal wöchentlich verwendeten Somapacitan wechseln, sollten den bevorzugten Wochentag für die wöchentliche Dosis auswählen und die letzte Dosis des täglich zu verwendenden Wachstumshormonpräparats am Tag vorher injizieren (oder mindestens 8 Stunden vorher), bevor sie die erste Dosis des wöchentlich verwendeten Somapacitans injizieren. Die Patienten sollten sich an die Dosierungsempfehlung aus Tabelle 1 halten.

Orale Östrogentherapie

Frauen, die eine orale Östrogentherapie anwenden, haben verringerte IGF-1 Spiegel und benötigen möglicherweise eine Dosisanpassung der Wachstumshormonmenge, um das Behandlungsziel zu erreichen (siehe Abschnnitt 4.4).
Bei pädiatrischen Patienten mit GHD wurden Dosierungen über 0,16 mg/kg/Woche nicht untersucht und werden nicht empfohlen.

Ausgelassene Dosis

Patienten, die eine Dosis ausgelassen haben, wird geraten, sich wöchentlich anzuwendendes Somapacitan so bald wie möglich, innerhalb von 3 Tagen nach dem ursprünglichen Dosistermin zu injizieren, und anschließend zu ihrem gewohnten, einmal wöchentlichen Dosierungsschema zurückzukehren. Wenn mehr als 3 Tage vergangen sind, sollte die ausgelassene Dosis übersprungen werden und die nächste Dosis am regulären, turnusgemäßen Tag verabreicht werden. Wurden zwei oder mehr Dosen versäumt, sollte die Dosierung am regulären, turnusgemäßen Tag wieder aufgenommen werden.

Umstellung des Verabreichungstages

Der Tag der wöchentlichen Injektion kann gewechselt werden, solange die Zeit zwischen zwei Dosen mindestens 4 Tage beträgt. Nach der Auswahl eines neuen Verabreichungstages ist die einmal wöchentliche Dosierung fortzusetzen.

Flexibilität hinsichtlich des Dosierungszeitpunkts

Falls es gelegentlich nicht möglich ist, die Injektion am festgelegten Tag zu verabreichen, kann die wöchentliche Somapacitan Gabe bis zu 2 Tage vorher oder 3 Tage später erfolgen, wenn zwischen den beiden Dosen mindestens 4 Tage (96 Stunden) liegen. Danach kann die wöchentliche Gabe wieder auf den ursprünglich festgelegten Tag verlegt werden.

Spezielle Populationen
Ältere Patienten (ab 60 Jahre)

Im Allgemeinen kann bei älteren Patienten eine niedrigere Dosierung von Somapacitan erforderlich sein. Siehe Abschnitt 5.2 für weitere Informationen.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder mit Wachstumshormonmangel, die jünger als 3 Jahre alt sind, liegen begrenzte Daten zu klinischen Wirkungen von Somapacitan vor. Die im Moment zur Verfügung stehenden Daten finden sich in den Abschnitten 5.1 und 5.2; es kann allerdings keine Dosierungsempfehlung erfolgen.

Geschlecht

Männer zeigen mit der Zeit eine zunehmende IGF-I-Sensitivität. Dies bedeutet, dass ein Risiko besteht, dass Männer eine zu hohe Dosis erhalten. Frauen benötigen, insbesondere bei Einnahme von oralem Östrogen, möglicherweise höhere Dosierungen und eine längere Titrationsphase als Männer, siehe Abschnitte 5.1 und 5.2. Bei Frauen, die orale Östrogene einnehmen, sollte erwogen werden, die Art der Östrogenanwendung zu ändern (z. B. transdermal, vaginal), siehe Abschnitt 4.4.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Möglicherweise benötigen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung geringere Dosen an Somapacitan, da die Dosis aber individuell auf den Bedarf jedes Patienten abgestimmt wird, ist keine weitere Dosisanpassung erforderlich, siehe Abschnitt 5.2.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Möglicherweise benötigen Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung höhere Dosen an Somapacitan, da die Dosis aber individuell auf den Bedarf jedes Patienten abgestimmt wird, ist keine weitere Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Somapacitan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Somapacitan ist Vorsicht geboten, siehe Abschnitt 5.2.

Art der Anwendung

Somapacitan wird einmal wöchentlich zu einer beliebigen Tageszeit verabreicht.

Somapacitan wird subkutan in Bauchdecke, Oberschenkel, Gesäß oder Oberarm injiziert. Die Injektionsstelle kann ohne Dosisanpassung geändert werden.

Die Injektionsstelle sollte jede Woche gewechselt werden, um eine lokale Lipoatrophie zu vermeiden.

Sogroya® 5 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen
Der Sogroya® 5 mg/1,5 ml (3,3 mg/ml) Pen gibt Dosen von 0,025 mg (0,0075 ml) bis 2 mg (0,6 ml) in Schritten von 0,025 mg ab.

Sogroya® 10 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen
Der Sogroya® 10 mg/1,5 ml (6,7 mg/ml) Pen gibt Dosen von 0,05 mg (0,0075 ml) bis 4 mg (0,6 ml) in Schritten von 0,05 mg ab.

Sogroya® 15 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen
Der Sogroya® 15 mg/1,5 ml (10 mg/ml) Pen gibt Dosen von 0,10 mg (0,01 ml) bis 8 mg (0,8 ml) in Schritten von 0,10 mg ab.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Somapacitan darf nicht angewendet werden, wenn Hinweise auf Tumoraktivität bestehen. Intrakranielle Tumore müssen inaktiv und die Antitumor-Therapie muss vor dem Beginn der Somapacitan-Therapie abgeschlossen sein. Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn es Anzeichen für ein Tumorwachstum gibt, siehe Abschnitt 4.4.

Somapacitan darf nicht zur Förderung des Längenwachstums bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewendet werden, siehe Abschnitt 4.2.

Patienten mit akuten schwerwiegenden Erkrankungen, die unter Komplikationen nach Operationen am offenen Herzen, Operationen der Bauchhöhle, Polytrauma, akuter respiratorischer Insuffizienz oder ähnlichen Bedingungen leiden, dürfen nicht mit Somapacitan behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 bezüglich Patienten unter einer Substitutionstherapie).

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.

Nebennierenrindeninsuffizienz

Der Beginn einer Wachstumshormontherapie kann zu einer Hemmung der 11βHSD-1 und verringerten Cortisol-Serumspiegeln führen. Bei mit Wachstumshormon behandelten Patienten kann ein zuvor nicht diagnostizierter, zentraler (sekundärer) Hypoadrenalismus aufgedeckt werden, der eine Glucocorticoid-Substitutionstherapie erfordern kann. Darüber hinaus kann bei Patienten, die aufgrund eines zuvor diagnostizierten Hypoadrenalismus bereits eine Glucocorticoid-Substitutionstherapie erhalten, nach Beginn der Wachstumshormontherapie eine Erhöhung der Erhaltungs- oder Stressdosis erforderlich sein. Patienten mit bekanntem Hypoadrenalismus sollten auf verringerte Cortisol-Serumspiegel und/oder die Notwendigkeit einer Glucocorticoid-Dosissteigerung überwacht werden, siehe Abschnitt 4.5.

Störung des Glukosestoffwechsels

Eine Behandlung mit Wachstumshormon kann die Insulinempfindlichkeit herabsetzen, insbesondere bei höheren Dosen bei entsprechend anfälligen Patienten und deshalb kann sie bei Patienten mit unzureichender insulinsekretorischer Kapazität zu Hyperglykämie führen. Infolgedessen können unter der Behandlung mit dem Wachstumshormon eine zuvor nicht diagnostizierte eingeschränkte Glukosetoleranz und ein manifester Diabetes mellitus aufgedeckt werden. Der Blutzuckerspiegel sollte deshalb bei allen Patienten unter Wachstumshormontherapie in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, insbesondere bei denjenigen mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus, wie Übergewicht oder einer familiären Dispositi-

on. Patienten mit bereits bestehendem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 oder eingeschränkter Glukosetoleranz sollten während der Wachstumshormontherapie engmaschig überwacht werden. Die Dosierung von blutzuckersenkenden Arzneimitteln muss bei diesen Patienten gegebenenfalls angepasst werden, wenn eine Wachstumshormontherapie eingeleitet wird.

Neoplasmen

Es gibt keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für neue primäre Krebserkrankungen bei Patienten, die mit Wachstumshormon behandelt wurden.

Bei Patienten in vollständiger Remission von malignen Erkrankungen oder die wegen eines benignen Tumors behandelt wurden, wurde die Wachstumshormontherapie nicht mit einer erhöhten Rezidivrate in Verbindung gebracht.
Patienten, die eine vollständige Remission nach einer malignen Erkrankung erreicht haben oder die wegen eines benignen Tumors behandelt wurden, sollten nach Beginn einer Wachstumshormontherapie engmaschig auf ein Rezidiv hin überwacht werden. Falls es zur Entwicklung oder zum Wiederauftreten eines malignen oder benignen Tumors kommt, muss die Behandlung mit Wachstumshormon abgebrochen werden.
Bei Überlebenden einer Krebserkrankung in der Kindheit, die mit Wachstumshormon behandelt wurden, wurde insgesamt ein leichter Anstieg von sekundären Neoplasmen beobachtet, wobei die häufigsten intrakranielle Tumore waren. Der dominante Risikofaktor für sekundäre Neoplasmen scheint eine vorausgegangene Strahlenexposition zu sein.

Benigne intrakranielle Hypertension

Bei schweren und wiederkehrenden Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen wird eine Fundoskopie zum Ausschluss eines Papillenödems empfohlen. Wird ein Papillenödem bestätigt, sollte die Diagnose einer benignen intrakraniellen Hypertension erwogen und gegebenenfalls die Wachstumshormontherapie abgebrochen werden. Derzeit gibt es nur unzureichende Erfahrungen zur klinischen Entscheidungsfindung für Patienten mit renormalisierter intrakranieller Hypertension. Bei Wiederaufnahme der Wachstumshormontherapie muss eine engmaschige Kontrolle auf Symptome einer intrakraniellen Hypertension erfolgen.

Schilddrüsenfunktion

Wachstumshormon erhöht die extrathyreoidale Umwandlung von T4 zu T3 und kann dadurch eine beginnende Hypothyreose aufdecken. Da eine Hypothyreose mit dem Ansprechen auf eine Wachstumshormonbehandlung interferiert, sollte bei den Patienten die Schilddrüsenfunktion regelmäßig überprüft und gegebenenfalls eine Substitution mit Schilddrüsenhormon begonnen werden, siehe Abschnitte 4.5 und 4.8.

Anwendung unter oraler Östrogentherapie

Orales Östrogen beeinflusst die IGF-I-Antwort auf Wachstumshormon einschließlich Somapacitan.
Frauen, die eine Form von oralem Östrogen einnehmen (Hormontherapie oder Empfängnisverhütung), sollten in Erwägung ziehen, die Art der Östrogenanwendung zu ändern (z. B. transdermale, vaginale Hormonprodukte) oder eine andere Form der Empfängnisverhütung zu verwenden. Wenn eine Frau, die orale Östrogene einnimmt, eine Somapacitan-Therapie beginnt, können höhere Anfangsdosen und eine längere Titrationsphase erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2). Bei Frauen, die mit Somapacitan behandelt werden und eine orale Therapie mit Östrogenen beginnen, kann eine Dosissteigerung von Somapacitan erforderlich sein, um die IGF-I-Serumspiegel im normalen, altersgerechten Bereich zu erhalten. Wenn eine Frau unter der Therapie mit Somapacitan dagegen die orale Östrogentherapie beendet, muss die Dosis von Somapacitan möglicherweise reduziert werden, um eine Überdosierung von Somapacitan und/oder Nebenwirkungen zu vermeiden, siehe Abschnitte 4.2 und 4.5.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Wird Somapacitan über einen längeren Zeitraum hinweg an der gleichen Stelle verabreicht, können lokale Veränderungen des Unterhautgewebes, wie Lipohypertrophie, Lipoatrophie oder eine erworbene Lipodystrophie auftreten. Um das Risiko zu minimieren, sollte die Injektionsstelle gewechselt werden, siehe Abschnitte 4.2 und 4.8.

Antikörper

Bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel wurden keine Antikörper beobachtet. Wenige Kinder mit Wachstumshormonmangel wurden positiv auf Somapacitan-bindende Antikörper getestet. Keiner dieser Antikörper war neutralisierend, und es wurde kein Einfluss auf die klinische Wirksamkeit beobachtet. Bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, sollte auf das Vorhandensein von Anti-Somapacitan-Antikörpern getestet werden.

Akute, schwerwiegende Erkrankung

Die Wirkung des Wachstumshormons auf die Genesung wurde in zwei placebokontrollierten Studien mit 522 schwerwiegend erkrankten erwachsenen Patienten mit Komplikationen nach einem chirurgischen Eingriff am offenen Herzen oder im Abdominalbereich, nach Polytrauma oder akuter respiratorischer Insuffizienz untersucht. Die Sterblichkeit war bei Patienten, die mit einer Dosierung von 5,3 mg bzw. 8 mg Wachstumshormon täglich behandelt wurden, höher, als bei Patienten, die Placebo erhielten (42 % vs. 19 %). Basierend auf dieser Information sollten solche Patienten nicht mit Somapacitan behandelt werden. Da keine Erkenntnisse über die Sicherheit einer Wachstumshormonsubstitution bei akut schwerwiegend erkrankten Patienten vorliegen, sollte der Nutzen einer Weiterbehandlung unter diesen Umständen gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.

Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen ist eine lebenslange Erkrankung und muss dementsprechend behandelt werden. Allerdings sind die Erfahrungen bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, und bei Patienten, die seit mehr als fünf Jahren wegen Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen behandelt werden, noch begrenzt.

Pankreatitis

Es wurden einige wenige Fälle von Pankreatitis während der Anwendung von anderen Wachstumshormonpräparaten berichtet. Daher sollte diese Möglichkeit bei Patienten, die mit Somapacitan behandelt werden und unerklärliche Bauchschmerzen entwickeln, in Betracht gezogen werden.

Epiphysiolyse am Os femoris

Bei schnell wachsenden Kindern und Patienten mit endokrinen Erkrankungen einschließlich GHD kann eine Epiphysiolyse der Hüfte häufiger auftreten als in der Allgemeinbevölkerung. Kinder mit anhaltenden Hüft-/Knieschmerzen und/oder schleppendem Gang während der Behandlung mit Somapacitan sollten klinisch untersucht werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von Cytochrom P450 verstoffwechselte Arzneimittel

Daten aus einer Interaktionsstudie an Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel deuten darauf hin, dass die Gabe von Wachstumshormon die Ausscheidung von Substanzen, die bekanntermaßen durch Cytochrom P450-Isoenzymen verstoffwechselt werden, erhöhen kann. Insbesondere kann die Ausscheidung von Substanzen, die durch Cytochrom P450 verstoffwechselt werden (z. B. Sexualsteroide, Corticosteroide, Antikonvulsiva und Ciclosporin), erhöht sein, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln dieser Substanzen führt. Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnis ist unbekannt.

Glucocorticoide

Wachstumshormon verringert die Umwandlung von Cortison in Cortisol und kann einen zuvor nicht diagnostizierten, zentralen Hypoadrenalismus aufdecken oder eine niedrigdosierte Glucocorticoid-Substitutionstherapie ineffektiv machen, siehe Abschnitt 4.4.

Orale Östrogene

Bei Frauen unter oraler Östrogentherapie kann eine höhere Dosis von Somapacitan erforderlich sein, um das Behandlungsziel zu erreichen, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

Blutzuckersenkende Arzneimittel

Eine blutzuckersenkende Behandlung einschließlich Insulin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Somapacitan eine Dosisanpassung erforderlich machen, da Somapacitan die Insulinempfindlichkeit herabsetzen kann, siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

Sonstige

Die Stoffwechselwirkungen von Somapacitan können auch durch begleitende Therapien mit anderen Hormonen, z. B. Testosteron oder Schilddrüsenhormone, beeinflusst werden, siehe Abschnitt 4.4.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Somapacitan bei schwangeren Frauen vor. Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, siehe Abschnitt 5.3.
Die Anwendung von Sogroya® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Somapacitan/seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die vorliegenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus Tierstudien weisen auf einen Übergang von Somapacitan in die Muttermilch hin, siehe Abschnitt 5.3. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.
Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Sogroya® verzichtet werden soll/die Behandlung mit Sogroya® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Somapacitan und seinen potenziellen Auswirkungen auf die Fertilität vor.
Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet, siehe Abschnitt 5.3.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die üblicherweise am häufigsten unter einer Behandlung mit Somapacitan berichteten Nebenwirkungen sind (in absteigender Reihenfolge [Kinder, Erwachsene mit Wachstumshormonmangel]): Kopfschmerzen (12 %, 12 %), Schmerzen der Extremitäten (9 %, NA), Hypothyreose (5 %, 2 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (5 %, 1 %), periphere Ödeme (3 %, 4 %), Arthralgie (2 %, 7 %), Hyperglykämie (2 %, 1 %), Erschöpfung (2 %, 6 %) und Nebennierenrindeninsuffizienz (1,5 %, 3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 2 aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf den Sicherheitsdaten einer noch laufenden pivotalen Phase-3-Studie (52 Wochen) bei pädiatrischen Patienten mit GHD (Alter zu Beginn der Studie: 2,5 bis 11 Jahre) und Nebenwirkungen durch die Somapacitan Behandlung. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen beruhen auf den Häufigkeiten dieser pivotalen Phase-3-Studie.
Die in Tabelle 3 aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf den gesammelten Sicherheitsdaten aus drei abgeschlossenen Phase-3-Studien an erwachsenen Patienten mit GHD (Alter zu Beginn der Studie: 19 bis 77 Jahre).

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgeführt und wie folgt definiert: 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).

Siehe Tabellen 2 und 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Periphere Ödeme
Periphere Ödeme traten häufig auf (3 % bei Kindern und 4 % bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel). Patienten mit einem Wachstumshormonmangel haben einen extrazellulären Volumenmangel. Dieses Defizit wird ausgeglichen, wenn eine Behandlung mit einem Wachstumshormonpräparat eingeleitet wird. Es können Wassereinlagerungen mit peripheren Ödemen auftreten. Diese Symptome sind normalerweise vorübergehend, dosisabhängig und können möglicherweise eine vorübergehende Dosisreduktion erforderlich machen.

Nebennierenrindeninsuffizienz
Nebennierenrindeninsuffizienz wurde häufig beobachtet (1,5 % bei Kindern und 3 % bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel), siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Somapacitan wurde bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit Wachstumsstörung aufgrund eines Wachstumshormonmangels (GHD) untersucht. Das Sicherheitsprofil von Somapacitan bei GHD

Tabelle 2: Nebenwirkungen der Phase-3-Studie bei Kindern mit GHD

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose* Nebennierenrindeninsuffizienz
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen*	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie Schmerzen der Extremitäten**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Periphere Ödeme* Reaktionen an der Injektionsstelle*# Erschöpfung

* Diese Nebenwirkungen waren im Allgemeinen nicht schwerwiegend, von leichter oder mäßiger Natur und vorübergehend
\# Die Reaktionen an der Injektionsstelle beinhalten Blutergüsse an der Injektionsstelle (1,5 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (1,5 %), Hämatom an der Injektionsstelle (1,5 %), Schwellung an der Injektionsstelle (0,8 %).
** In erster Linie leichte Beinschmerzen

Tabelle 3: Nebenwirkungen aus drei beendeten Phase-3-Studien bei Erwachsenen mit GHD

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Endokrine Erkrankungen		Nebennierenrinden-insuffizienz Hypothyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Hyperglykämie*	
Erkrankungen des Nerven-systems	Kopfschmerzen	Parästhesien	Karpaltunnel-Syndrom
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag* Urtikaria*	Lipohypertrophie* Pruritus*
Skelettmuskulatur-, Binde-gewebs- und Knochen-erkrankungen		Arthralgie Myalgie Muskelsteifigkeit*	Gelenksteifigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Periphere Ödeme Erschöpfung Asthenie Reaktionen an der Injektionsstelle*	

* Diese Nebenwirkungen waren im Allgemeinen nicht schwerwiegend, von leichter oder mäßiger Natur und vorübergehend

Patienten unter 3 Jahren wurde nicht untersucht.

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

Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrungen zur Überdosierung von Somapacitan.

Basierend auf Erfahrungen mit der Behandlung mit täglich anzuwendendem Wachstumshormon kann eine kurzzeitige Überdosierung mit initial zu niedrigen und im Verlauf hohen Blutzuckerspiegeln vorkommen. Diese erniedrigten Blutzuckerspiegel wurden biochemisch nachgewiesen, aber ohne klinische Anzeichen einer Hypoglykämie.
Eine langfristige Überdosierung könnte zu Anzeichen und Symptomen führen, die mit den bekannten Anzeichen eines Überschusses an menschlichem Wachstumshormon übereinstimmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatropin und Somatropinrezeptoragonisten, ATC-Code: H01AC07.

Wirkmechanismus

Somapacitan ist ein langwirkendes, rekombinantes Derivat des humanen Wachstumshormons. Es besteht aus 191 Aminosäuren, dem endogenen menschlichen Wachstumshormon ähnlich, mit einer einzelnen Substitution am Aminosäure-Backbone (L101C), dem eine albuminbindende Einheit hinzugefügt wurde. Die albuminbindende Einheit (Seitenkette) besteht aus einer Fettsäureeinheit und einem an die Proteinposition 101 gebundenen hydrophilen Spacer.
Der Wirkmechanismus von Somapacitan wird entweder direkt über den GH-Rezeptor und/oder indirekt über insulin-like growth factor I (IGF-I) vermittelt, das in den Geweben des gesamten Körpers, aber vorwiegend in der Leber, prodziert wird.
Bei der Behandlung eines Wachstumshormonmangels mit Somapacitan wird angestrebt, eine Normalisierung der Körperzusammensetzung (d. h. verminderte Körperfettmasse, erhöhte fettfreie Masse) und der metabolischen Aktivität zu erreichen.

Somapacitan stimuliert das Skelettwachstum bei Kindern mit Wachstumshormonmangel durch Wirkung auf die Wachstumsfugen (Epiphysen) der Knochen, siehe Abschnitt 5.3.

Pharmakodynamische Wirkungen

IGF-I
IGF-I ist ein allgemein anerkannter Biomarker für die Wirkung bei GHD.
Durch die Gabe von Somapacitan wird ein dosisabhängiges IGF-I-Ansprechen induziert.

Ein Steady State-Muster in der IGF-I-Antwort wird nach 1 – 2 wöchentlichen Dosen erreicht.
Die IGF-I-Spiegel schwanken im Laufe der Woche. Die IGF-I-Antwort ist nach 2 bis 4 Tagen maximal. Im Vergleich zur täglichen GH-Behandlung unterscheidet sich das IGF-I-Profil von Somapacitan, siehe Abbildung 1.

Bei Kindern mit Wachstumshormonmangel erzeugt Somapacitan eine lineare IGF-I Antwort, mit einer durchschnittlichen Änderung von 0,02 mg/kg, was in einer Änderung des IGF-I SDS von 0,32 resultiert.

Siehe Abbildung 1

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kinder mit Wachstumshormonmagel
REAL 4 (Phase 3)

Die Wirksamkeit und Sicherheit der einmal wöchentlichen Somapacitan Gabe wurde in einer 52-wöchigen, randomisierten, multizentrischen, unverblindeten, aktiv-kontrollierten Parallelgruppen Phase-3-Studie (REAL 4) an 200 nicht-vorbehandelten pädiatrischen Patienten mit GHD untersucht. Die Patienten wurden in eine Gruppe mit einmal wöchentlichem Somapacitan 0,16 mg/kg/Woche (N = 132) oder einmal täglichem Somatropin 0,034 mg/kg/Tag (N = 68) randomisiert.

Das Durchschnittsalter der 200 Patienten lag zu Beginn bei 6,4 Jahren (Spanne 2,5 bis 11 Jahre). 74,5 % der Patienten waren männlich.

Die auf ein Jahr berechnete Wachstumsgeschwindigkeit in Woche 52 war für Somapacitan und Somatropin ähnlich (Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4

Übereinstimmend damit, waren die Änderungen von Körperhöhen SDS und IGF-I SDS in Woche 52 in Bezug auf den Ausgangswert ebenfalls vergleichbar für Somapacitan und Somatropin (Tabelle 5).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6

Die überwiegende Mehrheit der pädiatrischen Patienten (96,9 %) der klinischen Studie erreichte nach 52 Behandlungswochen mit einmal wöchentlichem Somapacitan durchschnittliche IGF-I SDS Spiegel im Normbereich (–2 bis + 2) (Tabelle 6). Eine geringe Anzahl Patienten hatte einen durchschnittlichen IGF-I SDS über + 2 (2,3 %), kein Patient hatte einen durchschnittlichen IGF-I SDS über + 3.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6

REAL 3 (Phase 2)

Insgesamt 59 pädiatrische Patienten mit einem Wachstumshormonmangel, die nicht mit Wachstumshormon vorbehandelt waren, beendeten eine 4-armige Parallel-Gruppen-Studie mit einmal wöchentlichem Somapacitan in Dosierungen von 0,04, 0,08 und 0,16 mg/kg/Woche und einem aktiven Kontrollarm mit täglicher Gabe von 0,034 mg/kg/Tag Somatropin über einen Hauptstudienzeitraum von 26 Wochen und einem 26-wö-

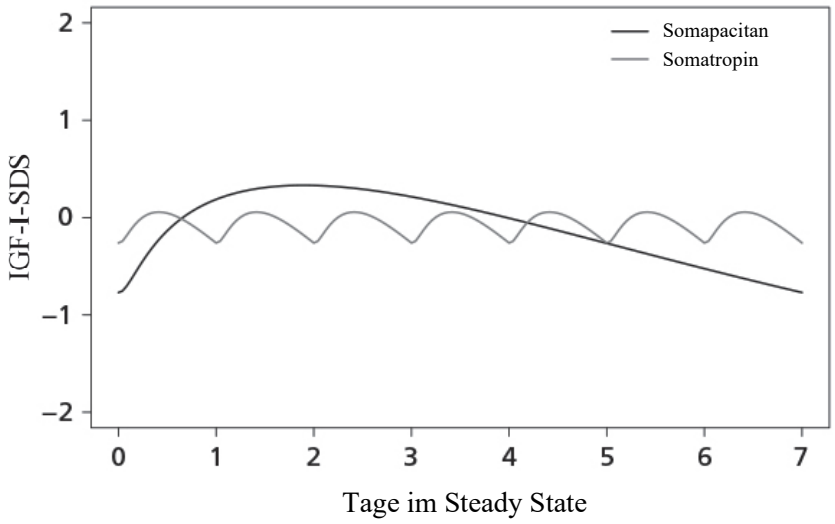

Abbildung 1: Modell-abgeleitete IGF-I-Profile während des Steady State von Somapacitan und Somatropin (basierend auf Daten für Erwachsene mit GHD)

Tabelle 4: Wachstumsergebnis in Woche 52 bei Kindern mit Wachstumshormonmangel

	Einmal wöchentliches Somapacitan (N = 132)	Einmal tägliches Somatropin (N = 68)	Geschätzte Behandlungsdifferenz (95 % KI) (Somapacitan abzüglich Somatropin)
Auf ein Jahr berechnete Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr)	11,2	11,7	–0,5 [–1,1; 0,2]

Tabelle 5: Körperhöhen SDS und IGF-I SDS bei Kindern mit Wachstumshormonmangel – 52 Behandlungswochen

	Einmal wöchentliches Somapacitan (N = 132)	Einmal tägliches Somatropin (N = 68)	Geschätzte Behandlungsdifferenz (95 % KI) (Somapacitan abzüglich Somatropin)
Körperhöhen SDS, Ausgangswert[a]	–2,99	–3,47	
Körperhöhen SDS, Veränderung zum Ausgangswert	1,25	1,30	–0,05 [–0,18; 0,08]
IGF-I SDS, Ausgangswert[a]	–2,03	–2,33	
IGF-I SDS, Woche 52[a]	0,28	0,10	
IGF-I SDS Spiegel – Änderung zum Ausgangswert	2,36	2,33	0,03 [–0,30; 0,36]

[a] Beobachteter Mittelwert

Tabelle 6: Durchschnittliche IGF-I SDS Werte bei pädiatrischen Patienten mit GHD nach 52 Behandlungswochen und einmal wöchentlicher Somapacitan Gabe

IGF-I SDS Kategorie	Durchschnitt nach Woche 52 (N = 132)
< –2	0,8 %
–2 bis 0	21,2 %
0 bis + 2	75,8 %
+ 2 bis + 3	2,3 %
> + 3	0

chigen Verlängerungszeitraum. Die Patienten verblieben in einer unverblindeten 104-Wochen Sicherheitsverlängerungsphase in parallelen Studienarmen mit 0,16 mg/kg/Woche Somapacitan und täglichem Somatropin 0,034 mg/kg/Tag. Alle Patienten wurden danach für eine 208-wöchige Langzeit-Sicherheitsverlängerungsphase auf einmal wöchentliches Somapacitan mit 0,16 mg/kg/Woche umgestellt.

Die Behandlung mit wöchentlichem Somapacitan führte mindestens bis Woche 208 zu kontinuerlichen Behandlungsvorteilen. Der Körperhöhen SDS lag bei 38 Patienten bei –1,06 (Veränderung in Bezug auf den Ausgangswert: 2,85).

Der in Woche 208 erreichte Größenzuwachs von Patienten, die in Woche 156 von einer täglichen Dosis 0,034 mg/kg/Tag Somatropin zu wöchentlich 0,16 mg/kg/Woche Somapacitan wechselten, gab Hinweise darauf, dass die mit täglicher Wachstumshormongabe erreichten Behandlungserfolge nach dem Wechsel zu wöchentlichem Somapacitan beibehalten werden.

Der durchschnittliche IGF-I SDS blieb für alle Gruppen im Normbereich.

Wachstumshormonmangel bei Erwachsenen
In einer 34-wöchigen placebokontrollierten (doppelblinden) und aktiv-kontrollierten (unverblindeten) Studie wurden 301 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit AGHD randomisiert (2:1:2) und 300 erhielten über einen Behandlungszeitraum von 34 Wochen (Hauptphase der Studie) einmal wöchentlich Somapacitan oder Placebo oder täglich Somatropin. Der Altersdurchschnitt der Patientenpopulation lag bei 45,1 Jahren (Spanne 23 – 77 Jahre alt, 41 Patienten waren 65 Jahre alt oder älter), 51,7 % waren Frauen und 69,7 % hatten AGHD mit Beginn im Erwachsenenalter.
Insgesamt 272 der erwachsenen GHD-Patienten schlossen die 34-wöchige Hauptphase ab und setzten die Studie im Rahmen einer unverblindeten 53-wöchigen Verlängerungsphase fort. Patienten, die Placebo erhielten, wurden auf Somapacitan umgestellt, und Patienten, die Somatropin erhielten, wurden erneut randomisiert (1:1) auf Somapacitan oder Somatropin.

Die beobachteten klinischen Wirkungen für die wichtigsten Endpunkte in der Hauptbehandlungsphase (Tabelle 7) und der Verlängerungsphase der Studie (Tabelle 8) sind nachstehend dargestellt.

Siehe Tabelle 7

Eine *Post-hoc*-Subgruppenanalyse der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert im Stammfettanteil (%) im Vergleich zu Placebo in Woche 34 zeigte einen geschätzten Behandlungsunterschied (Somapacitan-Placebo) von –2,49 % [–4,19; –0,79] bei Männern, –0,80 % [– 2,99; 1,39] bei Frauen, die kein orales Östrogen erhielten, und –1,44 %

Tabelle 7: Ergebnisse nach 34 Wochen

Änderung gegenüber Ausgangswert nach 34 Wochen[a]	**Somapacitan**	**Somatropin**	**Placebo**	**Differenz Somapacitan – Placebo [95 % KI] p-Wert**	**Differenz Somapacitan – Somatropin [95 % KI]**
Anzahl der Patienten (N)	120	119	61		
Stammfettanteil % (Primärer Endpunkt)	–1,06	–2,23	0,47	–1,53 [–2,68; –0,38] 0,0090[b]	1,17 [0,23; 2,11]
Viszerales Fettgewebe (cm^2)	–10	–9	3	–14 [–21; –7]	–1 [–7; 4]
Skelettmuskelmasse an den Extremitäten (g)	558	462	–121	679 [340; 1.019]	96 [–182; 374]
Fettfreie Körpermasse (g)	1.394	1.345	250	1144 [459; 1.829]	49 [–513; 610]
IGF-I-SDS-Spiegel	2,40	2,37	–0,01	2,40 [2,09; 2,72]	0,02 [–0,23; 0,28]

Abkürzungen: N = Anzahl der Patienten in der Gesamtgruppe (full analysis set, FAS), KI = Konfidenzintervall, DM = Diabetes mellitus. IGF-I-SDS: insulin-like growth factor 1 Standard Deviation Score.

[a] Die Parameter für die Körperzusammensetzung basieren auf einer Dual-Energie-Röntgenabsorptionsmessung (DXA).

[b] Für die Primäranalyse wurde ein Vergleich der Veränderungen der prozentualen (%) Stammfettmasse gegenüber dem Ausgangswert für Somapacitan und Placebo vorgenommen. Die Veränderung des prozentualen Stammfettanteils in Woche 34 gegenüber dem Ausgangswert wurde mithilfe eines Kovarianzanalysemodells analysiert, mit Behandlung, GHD-Typ bei Diagnosestellung, Geschlecht, Region, DM und Geschlecht nach Region und nach DM-Interaktion als Faktoren und dem Ausgangswert als Kovariate, unter Anwendung multipler Imputationstechniken, mit denen in Woche 34 fehlende Daten auf der Grundlage von Daten der Placebogruppe imputiert wurden.

[–3,97; 1,09] bei Frauen, die orales Östrogen erhielten.

Siehe Tabelle 8

Beobachtete und simulierte IGF-I-SDS-Spiegel in der klinischen Studie
In der Hauptphase der klinischen Studie wurden bei insgesamt 53 % der mit Somapacitan behandelten erwachsenen GHD-Studienpatienten nach einer 8-wöchigen Dosistitrationsphase IGF-I-SDS-Werte von 0 und darüber erreicht. Dieser Anteil war jedoch in bestimmten Subgruppen, wie Frauen, die orale Östrogene einnehmen (32 %), und Patienten mit Beginn der Erkrankung im Kindesalter (39 %) niedriger (Tabelle 9). *Post-hoc*-Simulationsanalysen deuteten darauf hin, dass der Anteil der erwachsenen GHD-Patienten, die IGF-I-SDS-Werte über 0 erreichen, erwartungsgemäß höher wäre, wenn eine Somapacitan-Dosistitration über 8 Wochen hinaus erlaubt wäre. In dieser Simulationsanalyse wurde angenommen, dass die Somapacitan-Dosistitration bei allen Patienten gut verträglich ist, bis der IGF-I-SDS-Zielbereich oder eine Somapacitan-Dosis von 8 mg pro Woche erreicht wird.

Siehe Tabelle 9

Erhaltungsdosis
Die Erhaltungsdosis ist von Patient zu Patient und zwischen Männern und Frauen unterschiedlich. Die in den klinischen Phase-3-Studien beobachtete durchschnittliche Somapacitan-Erhaltungsdosis lag bei 2,4 mg/Woche.

Kinder und Erwachsene mit GHD
Klinische Sicherheit
Das Sicherheitsprofil von Somapacitan war vergleichbar mit dem gut bekannten Sicherheitsprofil von Somatropin. Es wurden keine neuen Sicherheitsaspekte entdeckt, siehe Abschnitt 4.8.

Immunogenität
Anti-Drug-Antikörper (ADA) werden selten bei pädiatrischen Patienten (16/132) gefunden. Keiner dieser Antikörper war neutralisierend. Es gibt keine Hinweise darauf, dass ADA die Pharmakokinetik, die Wirksamkeit oder Sicherheit beeinträchtigen.
Bei Erwachsenen wurden keine Anti-Drug-Antikörper gefunden.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Sogroya® eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Wachstumshormonstörung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Somapacitan hat pharmakokinetische Eigenschaften, durch die es sich für die einmal wöchentliche Anwendung eignet. Die reversible Bindung an endogenes Albumin verzögert die Elimination von Somapacitan und verlängert so die *in vivo* Halbwertszeit und Wirkungsdauer.

Die Pharmakokinetik von Somapacitan nach subkutaner Verabreichung wurde in den Dosisstufen 0,02 bis 0,16 mg/kg/Woche an pädiatrischen Populationen (2,5 bis 14 Jahre), in Dosisstufen von 0,01 bis 0,32 mg/kg an gesunden Erwachsenen und in Dosen von bis zu 0,12 mg/kg an Erwachsenen mit AGHD untersucht.
Somapacitan zeigt insgesamt eine nicht-lineare Pharmakokinetik im untersuchten Dosisbereich.
Im klinisch relevanten Dosisbereich von Somapacitan bei Erwachsenen mit AGHD erwies sich die Pharmakokinetik aber als annähernd linear.
Bei pädiatrischen GHD Patienten entsprach eine Somapacitan Dosis von 0,16 mg/kg/Woche einer durchschnittlichen Konzentration von 80,2 ng/ml. Bei Erwachsenen mit AGHD entsprachen Somapacitan Dosen im klinisch relevanten Bereich einer durchschnittlichen Konzentration von 0,1 – 36,2 ng/ml.

Resorption
Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit GHD lag die mediane t_{max} mit Dosen von 0,02 mg/kg/Woche bis 0,16 mg/kg/Woche zwischen 4 und 25,5 Stunden.
Die Steady State Exposition wurde nach 1 – 2 wöchentlichen Gaben erreicht.
Die absolute Bioverfügbarkeit von Somapacitan bei Menschen wurde nicht untersucht.

Verteilung
Somapacitan ist stark (> 99 %) an Plasmaproteine gebunden und wird vermutlich ähnlich wie Albumin verteilt. Das auf den Populations-Pharmakokinetik-Analysen beruhende zu erwartende Verteilungsvolumen (V/F) lag für pädiatrische GHD Patienten bei 1,7 l und für erwachsene GHD Patienten bei 14,6 l.

Elimination
Nach einmaliger und wiederholter Dosierung von 0,16 mg/kg/Woche lag die terminale Halbwertszeit bei pädiatrischen Patienten bei ungefähr 34 Stunden.
Die mithilfe geometrischer Mittelwerte geschätzte terminale Halbwertszeit lag bei pädiatrischen und erwachsenen GHD-Patienten bei ungefähr 2 bis 3 Tagen im Steady State (Dosen: 0,02 bis 0,12 mg/kg).
Somapacitan befindet sich bis etwa 2 Wochen nach der letzten Dosis im Blutkreislauf. Es wurde wenig bis keine Akkumulation (durchschnittliches Akkumulationsverhältnis: 1 – 2) von Somapacitan nach mehrfacher Dosierung beobachtet.

Tabelle 8: Ergebnisse nach 87 Wochen

Änderung gegenüber Ausgangswert nach 87 Wochen[a]	Somapacitan/ Somapacitan	Somatropin/ Somatropin	Placebo/ Somapacitan	Somatropin/ Somapacitan	Differenz Somapacitan/ Somapacitan vs. Somatropin/Somatropin [95 % KI]
Anzahl der Patienten (N)	114	52	54	51	
Stammfettanteil %	–1,52	–2,67	–2,28	–1,35	1,15 [–0,10; 2,40]
Viszerales Fettgewebe (cm^2)	–6,64	–6,85	–10,21	–8,77	0,22 [–10; 10]
Skelettmuskelmasse an den Extremitäten (g)	546,11	449,09	411,05	575,80	97,02 [–362; 556]
Fettfreie Körpermasse (g)	1.739,05	1.305,73	1.660,56	1.707,82	433,32 [–404; 1.271]

[a] Die Parameter für die Körperzusammensetzung basieren auf einer DXA-Messung.

Tabelle 9 Anteil der mit Somapacitan behandelten erwachsenen GHD-Patienten mit IGF-I-SDS-Werten über 0

Subgruppen	Männer	Frauen, die kein orales Östrogen einnehmen	Frauen, die orales Östrogen einnehmen	Erwachsene mit GHD, im Kindesalter begonnen	Erwachsene mit GHD, im Erwachsenenalter begonnen	Alle
Beobachtet[a]	71 %	46 %	32 %	39 %	60 %	53 %
Post-hoc Simulationen	100 %	96 %	70 %	84 %	92 %	90 %

[a] Die Studie war darauf ausgelegt, auf einen IGF-I-SDS-Spiegel über –0,5 zu titrieren

Biotransformation

Somapacitan wird zu großen Teilen mittels Proteolyse und Spaltung der Linkersequenz zwischen dem Peptid und der albuminbindenden Einheit abgebaut.

Somapacitan wurde größtenteils vor der Ausscheidung abgebaut und weder im Urin, dem wichtigsten Ausscheidungsweg (81 %), noch in den Fäzes, wo 13 % Somapacitan-assoziiertes Material gefunden wurde, wurde intaktes Somapacitan nachgewiesen, was auf eine vollständige Biotransformation vor der Ausscheidung schließen lässt.

Spezielle Populationen

Kinder mit Wachstumshormonmangel
Basierend auf den pharmakokinetischen Analysen der Population hatten Geschlecht, ethnische Herkunft und Körpergewicht keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik, wenn eine körpergewichtsbezogene Dosierung angewendet wurde.

Erwachsene mit Wachstumshormonmangel
Alter
Teilnehmer über 60 Jahre zeigen bei der gleichen Somapacitan-Dosis eine höhere Exposition (29 %) als jüngere Menschen. Informationen über eine geringere Anfangsdosis für Patienten über 60 Jahre sind in Abschnitt 4.2 aufgeführt.

Geschlecht
Frauen weisen, insbesondere unter oraler Östrogentherapie, bei gleicher Somapacitan-Dosis eine geringere Exposition auf als Männer (53 % bei Frauen unter oraler Östrogentherapie und 30 % bei Frauen ohne orale Östrogentherapie). Informationen über eine höhere Anfangsdosis für Patientinnen unter oraler Östrogentherapie sind in Abschnitt 4.2 aufgeführt.

Ethnische Herkunft
Es wurden keine Unterschiede der Somapacitan-Exposition und des IGF-I-Ansprechens zwischen japanischen und weißen Teilnehmern festgestellt. Trotz einer bei gleicher Somapacitan-Dosis höheren Exposition bei asiatischen, nicht-japanischen Teilnehmern gegenüber weißen Teilnehmern benötigten Weiße, Japaner und asiatische nicht-Japaner die gleichen Dosen, um vergleichbare IGF-I-Spiegel zu erreichen. Somit wird keine Empfehlung zur Dosisanpassung auf Basis der ethnischen Herkunft ausgesprochen.

Ethnische Zugehörigkeit
Aufgrund der geringen Stichprobengröße im klinischen Entwicklungsprogramm wurde die ethnische Zugehörigkeit nicht untersucht (4,5 % hispanische oder lateinamerikanische Teilnehmer (15 Teilnehmer erhielten Somapacitan)).

Körpergewicht
Trotz einer bei gleicher Somapacitan-Dosis höheren Exposition bei Patienten mit einem geringen Körpergewicht gegenüber Teilnehmern mit einem hohen Körpergewicht benötigten alle Patienten im Körpergewichtsbereich 35 kg bis 150 kg die gleichen Dosen, um vergleichbare IGF-I-Spiegel zu erreichen. Somit wird keine Empfehlung zur Dosisanpassung auf Basis des Körpergewichts ausgesprochen.

Nierenfunktionsstörung
Eine Somapacitan-Dosis von 0,08 mg/kg im Steady State führte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung zu höheren Expositionen. Dies zeigte sich insbesondere bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und dialysepflichtigen Patienten; hier lag das Verhältnis von $AUC_{0-168\,h}$ zur normalen Nierenfunktion bei 1,75 bzw. 1,63. Im Allgemeinen stieg die Somapacitan-Exposition mit abnehmender GFR tendenziell an.
Bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung und dialysepflichtigen Patienten wurden höhere IGF-I-$_{AUC0-168\,h}$-Werte beobachtet; das Verhältnis zur normalen Nierenfunktion lag bei 1,35; 1,40 bzw. 1,24.
Angesichts des beobachteten moderaten Anstiegs des IGF-I in Kombination mit den empfohlenen geringen Anfangsdosen und der individuell angepassten Dosistitration von Somapacitan wird keine Empfehlung zur Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung gegeben.

Leberfunktionsstörung
Eine Somapacitan-Dosis von 0,08 mg/kg im Steady State führte bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung zu höheren Expositionen; das Verhältnis zur normalen Leberfunktion betrug 4,69 für $AUC_{0-168\,h}$ und 3,52 für C_{max}.
Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung wurden im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion niedrigere, durch Somapacitan stimulierte IGF-I-Spiegel beobachtet (das Verhältnis zum Normalwert betrug 0,85 für leichte und 0,75 für mittelschwere Leberfunktionsstörungen). Angesichts der beobachteten moderaten Abnahme des IGF-I in Kombination mit der individuell angepassten Dosistitration von Somapacitan wird keine Empfehlung zur Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen gegeben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder prä- und postnatalen Entwicklung lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Studien mit Somapacitan zur Karzinogenität durchgeführt.

In einer Dosis, die zur mindestens 13- und 15-fachen Exposition der erwarteten maximalen klinischen Exposition von 8 mg/Woche führte, wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität bei Ratten beobachtet. Jedoch wurden bei allen verabreichten Dosen Unregelmäßigkeiten des weiblichen Östruszyklus beobachtet.

Nach subkutaner Verabreichung von Somapacitan-Dosen an trächtige Ratten und Kaninchen während der Organogenese, die zu Expositionen deutlich über den erwarteten Expositionen mit der klinischen Maximaldosis von 8 mg/Woche führten (mindestens 18-fach), wurden keine Hinweise auf fetale Schäden identifiziert. Bei hohen Dosen, die zu einer Exposition des mindestens 130-fachen der erwarteten maximalen klinischen Exposition von 8 mg/Woche führten, wurden bei den Jungtieren von weiblichen Ratten, denen Somapacitan verabreicht wurde, kurze/gekrümmte/verdickte Röhrenknochen beobachtet. Derartige Befunde bei Ratten haben sich als nach der Geburt reversibel erwiesen und werden eher als geringfügige Missbildungen denn als dauerhafte Anomalien betrachtet.
Bei der Verabreichung von subkutanem Somapacitan an trächtige Kaninchen in Dosen, die mindestens 9-fach über der erwarteten Exposition mit der klinischen Maximaldosis von 8 mg/Woche lagen, wurde ein vermindertes Fötuswachstum beobachtet.

Bei säugenden Ratten wurde Somapacitan-assoziiertes Material in die Muttermilch abgesondert, allerdings in geringerem Maße als im Plasma (bis zu 50 % des Plasmaspiegels).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Mannitol (Ph. Eur.)
Poloxamer 188
Phenol
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts).

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Anbruch
6 Wochen. Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren. Vom Kühlelement fernhalten.
Sogroya® ist im Karton und mit aufgesetzter Penkappe aufzubewahren, um es vor Licht zu schützen.

Vor und nach Anbruch
Falls eine Kühlung nicht möglich ist (z. B. während einer Reise), darf Sogroya® vorübergehend über einen Zeitraum von bis zu insgesamt 72 Stunden (3 Tage) bei einer Temperatur bis zu 30 °C aufbewahrt werden. Sogroya® muss nach Aufbewahrung bei dieser Temperatur wieder in den Kühlschrank gelegt werden. Falls das Produkt außerhalb des Kühlschranks gelagert und dann wieder in den Kühlschrank gelegt wird, sollte die Gesamtdauer der Lagerung außerhalb des Kühlschranks 3 Tage nicht überschreiten, dies sollte sorgfältig überwacht werden. Der Sogroya® Pen sollte entsorgt werden, wenn er länger als 72 Stunden (3 Tage) bei bis zu 30 °C oder für eine beliebige Zeitspanne bei über 30 °C aufbewahrt wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Vom Kühlelement fernhalten.
Sogroya® ist im Umkarton mit aufgesetzter Penkappe aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Der Fertigpen besteht aus einer 1,5 ml Lösung in einer Glaspatrone (farbloses Glas vom Typ 1) mit einem Kolben aus Chlorobutylgummi und einem Stopfen aus Bromobutyl/Isoprengummi, verschlossen mit einer Aluminiumkappe. Die Patrone befindet sich in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen mit Polypropylen, Polyacetal, Polycarbonat und Acrylnitril-Butadien-Styrol sowie zusätzlich zwei Metallfedern. Die Patrone ist fest in einen Fertigpen installiert.

Sogroya® Fertigpen 5 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Ein farbkodierter Fertigpen mit einem blaugrünen Injektionsknopf am Pen.

Sogroya® Fertigpen 10 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Ein farbkodierter Fertigpen mit einem gelben Injektionsknopf am Pen.

Sogroya® Fertigpen 15 mg/1,5 ml Injektionslösung im Fertigpen

Ein farbkodierter Fertigpen mit einem rubinroten Injektionsknopf am Pen.

Packungsgrößen mit einem Fertigpen und Bündelpackungen mit 5 Fertigpens (5 Packungen mit je 1 Pen). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Pen darf nur für eine Person verwendet werden.

Sogroya® darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar bis leicht opaleszent, farblos bis leicht gelblich und frei von sichtbaren Partikel ist.

Einmal gefrorenes Sogroya® darf nicht mehr verwendet werden.

Die Patrone darf nicht aus dem Fertigpen genommen und wiederaufgefüllt werden.

Vor der Anwendung ist immer eine Nadel aufzusetzen. Die Nadeln dürfen nicht mehrfach verwendet werden. Die Nadel sollte nach jeder Injektion entfernt werden und der Pen ohne aufgeschraubte Nadel aufbewahrt werden. Dies kann dazu beitragen, verstopfte Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen, das Auslaufen von Lösung und ungenaue Dosierungen zu vermeiden.
Falls eine Nadel verstopft ist, müssen Patienten den Anweisungen der Bedienungsanleitung folgen, die der Gebrauchsinformation beigefügt ist.

Nadeln sind nicht enthalten. Der Sogroya® Fertigpen ist zur Verwendung mit Einwegnadeln mit einer Länge zwischen 4 mm und 8 mm und einem Außendurchmesser zwischen 30G und 32G vorgesehen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/20/1501/001
EU/1/20/1501/002
EU/1/20/1501/003
EU/1/20/1501/004
EU/1/20/1501/005
EU/1/20/1501/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. März 2021

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt