ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Genotropin® MiniQuick 0,2 mg - Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Patrone enthält nach Rekonstitution 0,2 mg Somatropin* pro 0,25 ml, entsprechend einer Konzentration von 0,8 mg/ml.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Die Zweikammerpatrone enthält ein weißes Pulver in der vorderen Kammer und eine klare Lösung in der hinteren Kammer.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kinder
Kleinwuchs durch unzureichende Ausschüttung von Wachstumshormon (Wachstumshormonmangel, WH-Mangel), Kleinwuchs infolge eines Turner Syndroms oder chronischer Niereninsuffizienz.

Wachstumsstörung [Standard Deviation Score (SDS) für aktuelle Körpergröße <-2,5 und elternbezogene Zielgröße SDS <-1] bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter <-2,0 SD betrugen und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben [Wachstumsgeschwindigkeit SDS <0 im letzten Jahr].

Prader-Willi-Syndrom (PWS), zur Verbesserung des Wachstums und der Körperzusammensetzung. Die Diagnose des PWS sollte durch geeignete genetische Tests bestätigt sein.

Erwachsene
Substitution von Wachstumshormon (WH) bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel.

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

Beginn in der Kindheit: Patienten mit WH-Mangel in der Kindheit infolge von angeborenen, genetischen, erworbenen oder idiopathischen Ursachen. Bei Patienten, bei denen ein WH-Mangel bereits während der Kindheit festgestellt wurde, sollte nach Abschluss des Längenwachstums die Fähigkeit zur Wachstumshormonausschüttung erneut untersucht werden. Bei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit eines fortbestehenden WH-Mangels, z. B. aufgrund einer angeborenen Ursache oder eines WH-Mangels

zusätzlich zu einer hypophysären/hypothalamischen Erkrankung oder eines Schlaganfalls, sollte ein Insulin-like-Growth-Factor-I (IGF-I)-SDS <-2 nach einer mindestens 4-wöchigen Pause der Wachstumshormon-Therapie als ausreichender Beleg eines ausgeprägten WH-Mangels angesehen werden.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung und Anwendung sollte für jeden einzelnen Patienten individuell abgestimmt sein.

Die Injektion sollte subkutan erfolgen und die Injektionsstelle täglich gewechselt werden, um eine Lipatrophie im Bereich der Einstichstelle zu vermeiden.

Wachstumsstörungen bei unzureichender Wachstumshormonausschüttung bei Kindern: Im Allgemeinen werden 0,025 - 0,035 mg/kg Körpergewicht täglich oder 0,7 - 1,0 mg/m² Körperoberfläche täglich empfohlen. Auch höhere Dosen wurden angewendet.
Wenn ein WH-Mangel bereits während der Kindheit festgestellt wurde und ins Jugendalter hinein andauert, sollte die Behandlung mit dem Ziel fortgesetzt werden, eine vollständige somatische Entwicklung zu erreichen (z. B. Körperzusammensetzung, Knochenmasse). Für die Kontrolle der Therapieziele während der Übergangsphase dient als ein Parameter das Erreichen einer normalen maximalen Knochenmasse, definiert als ein T score >−1 (z. B. standardisiert auf die durchschnittliche maximale Knochenmasse eines Erwachsenen gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie unter Berücksichtigung von Geschlecht und ethnischer Herkunft). Dosierungsanleitung siehe unten im Abschnitt zu Erwachsenen.

Prader-Willi-Syndrom, zur Verbesserung des Wachstums und der Körperzusammensetzung bei Kindern: Im Allgemeinen werden 0,035 mg/kg Körpergewicht täglich oder 1,0 mg/m² Körperoberfläche täglich empfohlen. Die tägliche Dosis von 2,7 mg darf nicht überschritten werden. Die Behandlung darf nicht durchgeführt werden bei Kindern mit einer Wachstumsgeschwindigkeit von weniger als 1 cm pro Jahr und wenn die Epiphysenfugen fast geschlossen sind.

Wachstumsstörungen beim Turner Syndrom: 0,045 - 0,050 mg/kg Körpergewicht täglich oder 1,4 mg/m² Körperoberfläche täglich werden empfohlen.

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

Wachstumsstörung bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung: Die im Allgemeinen empfohlene Dosierung beträgt in der Regel 0,035 mg/kg Körpergewicht täglich (1 mg/m² Körperoberfläche täglich) bis zum Erreichen der Endgröße (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlung sollte nach dem 1. Therapiejahr beendet werden, wenn der SDS der Wachstumsgeschwindigkeit <+1,0 ist. Die Behandlung sollte ebenfalls beendet werden, wenn, bedingt durch den Schluss der Epiphysenfugen, die Wachstumsgeschwindigkeit <2 cm/Jahr beträgt und, falls eine Bestätigung erforderlich ist, das Knochenalter >14 Jahre bei Mädchen oder >16 Jahre bei Jungen ist.

Dosierungsempfehlung für Kinder:

Indikation	mg/kg Körpergewicht tägliche Dosis	mg/m² Körperoberfläche tägliche Dosis
Wachstumshormonmangel bei Kindern	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Prader-Willi-Syndrom bei Kindern	0,035	1,0

Indikation	mg/kg Körpergewicht tägliche Dosis	mg/m² Körperoberfläche tägliche Dosis
Wachstumsstörungen beim Turner Syndrom	0,045 - 0,050	1,4
Wachstumsstörungen bei chronischer Niereninsuffizienz	0,045 - 0,050	1,4
Wachstumsstörungen bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung	0,035	1,0

Bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel: Bei Patienten, die die Wachstumshormon-Therapie nach einem WH-Mangel in der Kindheit fortsetzen, wird empfohlen, die Behandlung mit einer Dosis von 0,2 bis 0,5 mg täglich neu aufzunehmen. Die Dosis sollte entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten basierend auf der Bestimmung der IGF-I-Konzentration schrittweise erhöht oder reduziert werden.

Bei Patienten, bei denen WH-Mangel erst im Erwachsenenalter festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einer niedrigen Dosis von 0,15 bis 0,3 mg täglich beginnen. Die Dosis sollte entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten basierend auf der Bestimmung der IGF-I-Konzentration schrittweise erhöht werden.

In beiden Fällen sollte das Behandlungsziel eine IGF-I-Konzentration innerhalb von 2 Standardabweichungen (SDS) des für das jeweilige Lebensalter korrigierten Mittelwertes sein. Patienten mit normalen IGF-I-Konzentrationen zu Beginn der Behandlung sollten Wachstumshormon in einer solchen Dosis erhalten, dass der IGF-I-Spiegel im oberen Bereich des Normbereichs liegt und +2 SDS nicht übersteigt. Die klinische Wirkung und mögliche Nebenwirkungen können als Orientierung bei der Dosistitration einbezogen werden. Es ist anerkannt, dass es Patienten mit WH-Mangel gibt, deren IGF-I-Spiegel sich trotz guter klinischer Wirkung nicht normalisieren, und die daher keine Dosissteigerung benötigen. Die Erhaltungsdosis ist selten höher als 1,0 mg täglich. Frauen können höhere Dosen benötigen als Männer, wobei Männer mit der Zeit eine erhöhte IGF-I-Sensitivität zeigen. Daher besteht bei Frauen das Risiko einer Unterdosierung, besonders bei oraler Östrogenersatztherapie, bei Männern eher die Gefahr einer Überdosierung. Die geeignete WH-Dosis sollte deshalb alle 6 Monate kontrolliert werden. Da die normale physiologische Sekretion von Wachstumshormon mit dem Alter abnimmt, ist eine geringere Dosis erforderlich. Bei Patienten über 60 Jahren sollte die Therapie mit einer Dosis von 0,1 – 0,2 mg täglich beginnen und entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten langsam erhöht werden. Die minimal effektive Dosis sollte appliziert werden. Die Erhaltungsdosis bei diesen Patienten überschreitet selten 0,5 mg täglich.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

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

Genotropin MiniQuick darf bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen nicht zur Verbesserung der Körpergröße eingesetzt werden.

Patienten mit Komplikationen infolge einer akuten kritischen Erkrankung nach operativen Eingriffen am offenen Herzen bzw. im Abdominalbereich, infolge von Polytrauma, akuter respiratorischer Insuffizienz oder ähnlichen Komplikationen dürfen nicht mit Genotropin MiniQuick behandelt werden. (Für Patienten unter Substitutionstherapie siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Diagnose und die Therapie mit Genotropin sollten durch Ärzte veranlasst und überwacht werden, die in der Diagnosestellung und Betreuung von Patienten der vorliegenden Indikationen entsprechend qualifiziert und erfahren sind.

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

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

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

Hypoadrenalismus
Der Beginn einer Somatropin-Therapie kann zu einer Hemmung der 11βHSD-1 und zu verringerten Kortisol-Serumspiegeln führen. Bei mit Somatropin behandelten Patienten kann ein zuvor nicht diagnostizierter zentraler (sekundärer) Hypoadrenalismus aufgedeckt werden, der eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie erfordern kann. Darüber hinaus kann bei Patienten, die aufgrund eines zuvor diagnostizierten Hypoadrenalismus bereits eine Glukokortikoid-Substitutionstherapie erhalten, nach Beginn der Somatropin-Therapie eine Erhöhung der Erhaltungs- oder Stressdosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung unter oraler Östrogentherapie
Bei Frauen, die mit Somatropin behandelt werden und eine orale Therapie mit Östrogenen beginnen, muss möglicherweise die Dosis von Somatropin erhöht werden, um die IGF-1-Serumspiegel im normalen, altersgerechten Bereich zu halten. Umgekehrt, wenn eine Frau unter der Therapie mit Somatropin die orale Östrogentherapie beendet, muss die Dosis von Somatropin möglicherweise reduziert werden, um einen Überschuss des Wachstumshormons und/oder Nebenwirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Wachstumshormonmangel infolge einer Tumorbehandlung sollten regelmäßig auf ein Tumor-Rezidiv untersucht werden. Bei mit Somatropin behandelten Patienten, die eine Krebserkrankung in ihrer Kindheit überlebt haben, wurde nach ihrem ersten Neoplasma über ein erhöhtes Risiko für ein zweites Neoplasma berichtet. Bei Patienten, die zur Behandlung ihres ersten Neoplasmas am Kopf bestrahlt wurden, traten als zweites Neoplasma intrakranielle Tumore, insbesondere Meningiome, am häufigsten auf.

Bei Patienten mit endokrinen Störungen, einschließlich Wachstumshormonmangel, kann eine Epiphysenlösung im Bereich des Hüftgelenks häufiger als in der Normalpopulation vorkommen. Jedes Kind, bei dem während der Behandlung mit Somatropin ein Hinken einsetzt, sollte klinisch untersucht werden.

Benigne intrakranielle Hypertonie
Bei Auftreten schwerer oder rezidivierender Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen wird eine Funduskopie zur Erkennung eines Papillenödems empfohlen. Nach Bestätigung dieses

Befundes muss eine benigne intrakranielle Hypertonie in Betracht gezogen werden. Falls notwendig, sollte die Behandlung mit Wachstumshormon unterbrochen werden. Verbindliche Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung nach Abklingen der Symptome können derzeit nicht gegeben werden. Falls die Wachstumshormon-Behandlung wieder aufgenommen wird, ist auf jeden Fall sorgfältig auf die beschriebenen Symptome einer intrakraniellen Hypertonie zu achten.

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

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

Ältere Patienten
Erfahrungen bei Patienten über 80 Jahren sind begrenzt. Ältere Patienten können in Bezug auf die Wirkung von Genotropin empfindlicher sein und daher kann es bei diesen Patienten eher zu Nebenwirkungen kommen.

Schwere akute Erkrankungen
Die Wirkungen von Genotropin auf die Genesung Schwerkranker wurden in zwei plazebokontrollierten Studien mit 522 erwachsenen Patienten mit Komplikationen nach operativen Eingriffen am offenen Herzen bzw. im Abdominalbereich, nach Polytrauma oder akuter respiratorischer Insuffizienz untersucht. Die Sterblichkeit war in der Gruppe unter einer täglichen Dosierung von 5,3 bzw. 8 mg Genotropin höher als in der Plazebogruppe, und zwar 42 % vs. 19 %. Aufgrund dieser Erkenntnis dürfen solche Patienten nicht mit Genotropin behandelt werden. Über die Unbedenklichkeit einer Fortsetzung der Substitutionsbehandlung mit Wachstumshormonen bei akut kritisch Kranken liegen keine Erkenntnisse vor, daher ist der erwartete Nutzen einer Weiterbehandlung sorgfältig gegen das mögliche Risiko abzuwägen.

Bei Patienten mit anderen oder ähnlichen akuten kritischen Erkrankungen muss bei einer Behandlung mit Genotropin der erwartete Nutzen gegen das mögliche Risiko abgewogen werden.

Pankreatitis
Auch wenn diese selten auftritt, sollte bei mit Somatropin behandelten Patienten, insbesondere bei Kindern, die Abdominalschmerzen entwickeln, eine Pankreatitis in Betracht gezogen werden.

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

Es gab Berichte über Zwischenfälle mit tödlichem Ausgang im Zusammenhang mit der Anwendung von Wachstumshormonen bei Kindern mit Prader-Willi-Syndrom, welche einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren hatten: Schweres Übergewicht (das Verhältnis Gewicht/Größe übersteigt 200 %), respiratorische Erkrankungen oder Schlafapnoe in der Anamnese, Atemwegsinfektionen ungeklärter Genese. Patienten mit einem oder mehreren der genannten Risikofaktoren können eine höhere Gefährdung aufweisen.

Vor Beginn einer Therapie mit Somatropin müssen Patienten mit Prader-Willi-Syndrom auf Anzeichen einer Obstruktion der oberen Atemwege, Schlafapnoe oder einer Atemwegsinfektion untersucht werden.

Wenn bei den Untersuchungen auf Atemwegsobstruktion die Befunde pathologische Werte zeigen, muss die Atemwegserkrankung vor Beginn einer WH-Therapie durch einen Hals-Nasen-Ohren-Spezialisten (HNO) behandelt und ausgeheilt werden.

Eine Schlafapnoe muss vor Beginn einer WH-Therapie durch bewährte Methoden wie Polysomnographie oder Übernacht-Oxymetrie untersucht, und bei Verdacht streng überwacht werden.

Falls im Laufe der Behandlung mit Somatropin Anzeichen einer Obstruktion der oberen Atemwege bemerkt werden (einschließlich neu aufgetretenem oder verstärktem Schnarchen), muss die Therapie abgebrochen und ein neuerlicher HNO-Befund erstellt werden.

Alle Patienten mit Prader-Willi-Syndrom müssen bei Verdacht auf Schlafapnoe streng überwacht werden.

Die Patienten müssen auf Anzeichen einer Atemwegsinfektion streng beobachtet werden. Eine Diagnose sollte so früh wie möglich erstellt und die Infektion radikal behandelt werden.

Bei allen Patienten mit Prader-Willi-Syndrom muss eine wirksame Gewichtskontrolle vor und im Verlauf der WH-Therapie durchgeführt werden.

Eine Skoliose kommt bei Prader-Willi-Syndrom-Patienten häufig vor. Diese kann bei allen Kindern mit schnellem Längenwachstum voranschreiten. Eine Skoliose sollte während der Behandlung überwacht werden.

Die Erfahrungen bei der Langzeitbehandlung von Erwachsenen und von Patienten mit Prader-Willi-Syndrom sind begrenzt.

Kleinwuchs als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung
Bei kleinwüchsigen Kindern (SGA) sollten andere medizinische Gründe oder Behandlungen, welche die Wachstumsstörung verursachen könnten, vor einer Therapie ausgeschlossen werden.

Bei kleinwüchsigen Kindern (SGA) wird empfohlen, die Nüchtern-Insulin- und –Blutzuckerwerte vor Beginn der Behandlung und danach jährlich zu kontrollieren. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus (Diabetes in der Familienanamnese, Übergewicht, schwere Insulinresistenz, Acanthosis nigricans) sollte ein oraler Glucosetoleranztest (oGTT) durchgeführt werden. Bei gesicherter Diagnose eines Diabetes mellitus darf kein Wachstumshormon verabreicht werden.

Bei kleinwüchsigen Kindern (SGA) wird empfohlen, den IGF-I-Spiegel vor Beginn der Behandlung und danach 2-mal jährlich zu messen. Falls der IGF-I-Spiegel wiederholt, die auf das Alter und das Pubertätsstadium bezogenen Normwerte um +2 SD übersteigt, kann das Verhältnis IGF-I : IGFBP-3 bei Überlegungen zur Dosisanpassung berücksichtigt werden.

Erfahrungen mit einem Behandlungsbeginn bei kleinwüchsigen Kindern (SGA) nahe dem Pubertätsbeginn sind begrenzt. Daher wird ein Therapiestart nahe dem Pubertätsbeginn nicht empfohlen. Erfahrungen bei Patienten mit Silver-Russell-Syndrom sind begrenzt.

Der Gewinn an Körpergröße, der durch die Behandlung von kleinwüchsigen Kindern (SGA) mit Wachstumshormon erzielt wurde, kann teilweise wieder verloren gehen, wenn die Behandlung vor Erreichen der Endgröße beendet wird.

Chronische Niereninsuffizienz
Bei chronischer Niereninsuffizienz sollte die Nierenfunktion unter 50 % der Norm liegen**,** bevor eine Therapie mit Wachstumshormon begonnen wird. Vor Beginn einer Behandlung sollte über 1 Jahr verfolgt werden, ob eine Wachstumsstörung vorliegt. Dabei sollte eine konservative Therapie der Niereninsuffizienz (einschließlich Kontrolluntersuchungen auf Azidose, Hyperparathyreoidismus und des Ernährungsstatus) eingeleitet und während der Therapie fortgesetzt werden. Bei einer Nierentransplantation sollte die Behandlung eingestellt werden.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die mit Genotropin behandelt wurden, ist die Auswirkung auf die Körperendgröße noch nicht bekannt.

Natriumgehalt
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis.
Patienten, die eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten sollen, können informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu natriumfrei ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wachstumshormon verringert die Umwandlung von Kortison in Kortisol und können einen zuvor nicht diagnostizierten, zentralen Hypoadrenalismus aufdecken oder eine niedrigdosierte Glukokortikoid-Substitutionstherapie ineffektiv machen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine an erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel durchgeführte Untersuchung über Wechselwirkungen zeigt, dass unter Somatropin die Plasmaclearance von Substanzen, die bekanntlich durch Zytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert werden, beschleunigt sein kann. Die Clearance von Substanzen, die durch Zytochrom P450 3A4 metabolisiert werden (z.B. Sexualsteroide, Corticosteroide, Antikonvulsiva und Ciclosporin), kann besonders beschleunigt sein, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln dieser Substanzen führen kann. Die klinische Bedeutung dieser Erkenntnis ist unbekannt.

Siehe auch Abschnitt 4.4 bezüglich Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankung.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Charakteristisch bei Patienten mit Wachstumshormonmangel ist ein extrazelluläres Volumendefizit. Nach Beginn der Behandlung mit Somatropin wird dieses Defizit schnell korrigiert. Bei erwachsenen Patienten zeigen sich häufig Nebenwirkungen aufgrund einer Wasserretention, wie periphere Ödeme, Gesichtsödem, Steifheit im Bewegungsapparat, Arthralgie, Myalgie und Parästhesie. Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen mild bis moderat, treten innerhalb der ersten Behandlungsmonate auf und klingen spontan oder bei Dosisreduzierung wieder ab.

Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist abhängig von der verabreichten Dosis und dem Alter der Patienten und steht möglicherweise im umgekehrten Zusammenhang mit dem Alter der Patienten bei Einsetzen des Wachstumshormonmangels. Bei Kindern treten solche Nebenwirkungen gelegentlich auf.

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen
Die Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit anhand der folgenden Kategorien für Kinder und Erwachsene: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	**Sehr häufig (>1/10)**	**Häufig (>1/100, <1/10)**	**Gelegentlich (>1/1.000, <1/100)**	**Selten (>1/10.000, <1/1.000)**	**Sehr selten (<1/10.000)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)			(Kinder) Leukämie†			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						(Erwachsene und Kinder) Diabetes mellitus Typ II
Erkrankungen des Nervensystems		(Erwachsene) Parästhesie* (Erwachsene) Karpaltunnel-syndrom	(Kinder) benigne intrakranielle Hypertonie (Kinder) Parästhesie*			(Erwachsene) benigne intrakranielle Hypertonie (Erwachsene und Kinder) Kopfschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			(Kinder) Exanthem** Pruritus** Urticaria**			(Erwachsene) Exanthem** Pruritus** Urticaria**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	(Erwachsene) Arthralgie*	(Erwachsene) Myalgie* (Erwachsene) Steifheit im Bewegungsapparat* (Kinder) Arthralgie*	(Kinder) Myalgie*			(Kinder) Steifheit im Bewegungsapparat*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			(Kinder und Erwachsene) Gynäkomastie			
Allgemeine	(Erwachsene)	(Kinder)	(Kinder)			(Kinder und

Systemorganklasse	Sehr häufig (>1/10)	Häufig (>1/100, <1/10)	Gelegentlich (>1/1.000, <1/100)	Selten (>1/10.000, <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	periphere Ödeme*	Reaktionen an der Injektions-stelle[$]	periphere Ödeme[*]			Erwachsene) Gesichtsödem* Erwachsene Reaktionen an der Injektions-stelle[$]
Untersuchungen						(Kinder und Erwachsene) verminderte Cortisolspiegel im Blut[‡]

* Im Allgemeinen sind diese Nebenwirkungen leichter bis mäßiger Art, treten innerhalb der ersten Behandlungsmonate auf und gehen spontan oder nach einer Dosisreduktion zurück. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen steht in direktem Zusammenhang mit der verabreichten Dosis und dem Alter der Patienten und möglicherweise in umgekehrtem Zusammenhang mit dem Alter der Patienten bei Eintritt des Wachstumshormonmangels.
** Nebenwirkungen, welche nach Vermarktung identifiziert wurden
$ Vorübergehende Reaktionen an der Injektionsstelle bei Kindern wurden berichtet.
‡ Die klinische Relevanz ist nicht bekannt.
† Wurde bei mit Somatropin behandelten Kindern mit Wachstumshormonmangel beschrieben, aber die Inzidenz dürfte ähnlich sein wie bei Kindern ohne Wachstumshormonmangel.

Senkung des Serumcortisolspiegels

Über eine Senkung des Serumcortisolspiegels durch Somatropin, möglicherweise durch Wirkung auf Transportproteine oder durch eine erhöhte hepatische Clearance, wurde berichtet. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist wahrscheinlich unbedeutend. Dennoch sollte eine Therapie mit Corticosteroiden optimiert werden, bevor mit der Genotropin-Behandlung begonnen wird.

Prader-Willi-Syndrom

Nach der Markteinführung wurden unter Somatropin-Behandlung seltene Fälle eines plötzlichen Todes bei Patienten mit Prader-Willi Syndrom berichtet, obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht nachgewiesen werden konnte.

Leukämie

Fälle von Leukämie wurden bei Kindern mit Wachstumshormonmangel berichtet, von denen einige mit Somatropin behandelt und für die Erfahrungen nach der Markteinführung berücksichtigt wurden. Es liegen allerdings keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Leukämie ohne prädisponierende Faktoren wie etwa Hirn- oder Schädel-Bestrahlung vor.

Jugendliche Hüftkopflösung und Legg-Calve-Perthes-Krankheit

Jugendliche Hüftkopflösung und Legg-Calve-Perthes-Krankheit wurden bei mit Wachstumshormon behandelten Kindern berichtet. Eine jugendliche Hüftkopflösung tritt häufiger in Fällen von endokrinen Störungen und Legg-Calve-Perthes-Krankheit häufiger in Fällen von Kleinwüchsigkeit auf. Es ist allerdings nicht bekannt, ob diese beiden pathologischen Erscheinungsbilder bei Behandlung mit Somatropin häufiger auftreten oder nicht. Eine diesbezügliche Diagnose sollte bei einem Kind mit Beschwerden oder Schmerzen in Hüfte oder Knie in Betracht gezogen werden.

Andere Nebenwirkungen

Andere Nebenwirkungen können als Klasseneffekte von Somatropin erachtet werden, wie etwa eine mögliche Hyperglykämie aufgrund einer verminderten Insulinsensivität, verminderte Spiegel von freiem Thyroxin und benigne intrakranielle Hypertonie.

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:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

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

Bei chronischer Überdosierung könnten die bekannten Anzeichen und Symptome auftreten, wie sie von den Wirkungen eines Übermaßes an WH her bekannt sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysenvorderlappen-Hormone und Analoga, ATC-Code: H01A C01

Somatropin, ein hochwirksames Stoffwechselhormon, spielt eine wichtige Rolle beim Fett-, Kohlenhydrat- und Proteinmetabolismus. Bei Kindern mit Mangel an endogenem Wachstumshormon stimuliert Somatropin das Längenwachstum und beschleunigt die Wachstumsrate. Bei Kindern und Erwachsenen steigert Somatropin die Stickstoffretention, stimuliert das Wachstum der Skelettmuskulatur und die Fettmobilisation und sorgt somit für eine normale Körperzusammensetzung. Somatropin wirkt besonders intensiv auf das viszerale Fettgewebe. Neben einer Steigerung der Lipolyse verringert Somatropin die Ablagerung von Triglyzeriden in den Fettdepots. Somatropin erhöht die Konzentration des IGF-I sowie des IGFBP-3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3) im Serum. Ferner zeigte Somatropin folgende Wirkungen:

- Fettstoffwechsel: Somatropin vergrößert die Zahl der LDL-Cholesterin-Rezeptoren in der Leber und verändert das Profil der Serumlipide und Lipoproteine. Bei Patienten mit Wachstumshormonmangel reduziert Somatropin normalerweise die Serum-LDL und das Apolipoprotein B. Auch kann es zu einer Senkung des Gesamtcholesterinspiegels im Serum kommen.
- Kohlenhydratstoffwechsel: Somatropin erhöht zwar den Insulinspiegel, der Nüchtern-Blutzucker bleibt im Allgemeinen aber unverändert. Bei Kindern mit Hypopituitarismus kann nüchtern eine Hypoglykämie auftreten, die aber durch Somatropin behoben wird.
- Wasser- und Mineralstoffwechsel: Wachstumshormonmangel geht einher mit verringertem Plasma- und extrazellulärem Volumen. Beide Volumina erhöhen sich sehr schnell nach Beginn einer Behandlung mit Somatropin. Ferner stimuliert Somatropin die Natrium-, Kalium- und Phosphatretention.
- Knochenmetabolismus: Somatropin beschleunigt den Knochenumbau. Patienten mit Wachstumshormonmangel und Osteopenie zeigten nach einer Langzeitbehandlung mit Somatropin eine Erhöhung des Knochenmineralgehalts und der Knochendichte an gewichtsbelasteten Stellen.
- Körperliche Leistungsfähigkeit: Nach Langzeitbehandlung mit Somatropin nehmen Muskelkraft und -leistungsfähigkeit zu. Somatropin erhöht zudem die Herzleistung; der Mechanismus ist aber noch unklar. Eine Verringerung des peripheren Gefäßwiderstands könnte zu diesem Effekt beitragen.

In klinischen Studien wurden bei kleinwüchsigen Kindern (SGA) Dosierungen von 0,033 und 0,067

mg/kg KG/Tag bis zum Erreichen der Endgröße verabreicht. Bei 56 Patienten, die kontinuierlich behandelt wurden und (fast) ihre Endgröße erreicht haben, betrug der Größenzuwachs seit Behandlungsbeginn im Mittel +1,90 SDS (0,033 mg/kg KG/Tag) bzw. +2,19 SDS (0,067 mg/kg KG/Tag). Daten aus der Literatur von unbehandelten Kindern (SGA), die kein spontanes frühes Aufholwachstum aufwiesen, lassen ein spontanes spätes Aufholwachstum von +0,5 SDS erwarten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Wachstumshormonmangel beträgt die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Gabe von Somatropin ca. 80 %. Nach einer subkutanen Somatropin-Gabe von 0,035 mg/kg KG bewegen sich die Plasmawerte C_{max} zwischen 13 - 35 ng/ml und t_{max} zwischen 3 - 6 Stunden.

Elimination
Die mittlere Halbwertzeit von Somatropin nach intravenöser Gabe liegt bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel bei ca. 0,4 Stunden. Nach subkutaner Verabreichung ergeben sich jedoch Halbwertzeiten von 2 - 3 Stunden. Diese Differenz beruht wahrscheinlich auf einer langsamen Absorption an der Injektionsstelle.

Subpopulationen
Die absolute Bioverfügbarkeit von Somatropin ist nach subkutaner Gabe offensichtlich weitgehend geschlechtsunabhängig.

Über die Pharmakokinetik von Somatropin bei älteren Menschen und Kindern, bei unterschiedlichen Rassen, sowie bei Patienten mit Nieren-, Leber- oder Herzinsuffizienz, liegen keine oder nur unzureichende Erkenntnisse vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur allgemeinen Toxizität, lokalen Verträglichkeit und Reproduktionstoxizität erbrachten keine Hinweise auf klinisch relevante Effekte.

Untersuchungen in vitro und in vivo zu Genmutationen und Induktion von Chromosomenaberrationen verliefen negativ.

Eine erhöhte Chromosomenfragilität wurde nach Zugabe des Radiomimetikums Bleomycin in einer in-vitro-Studie mit Lymphozyten von Patienten nach Somatropin-Langzeitbehandlung festgestellt. Die klinische Bedeutung ist unklar.

Eine weitere Studie mit Lymphozyten von Patienten nach Somatropin-Langzeitbehandlung zeigte keine erhöhte Chromosomenanomalie.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver (vordere Kammer):
Glycin (E640)
wasserfreies Natriumdihydrogenphosphat (E339)
wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat (E339)
Mannitol (E421)

Lösungsmittel (hintere Kammer):
Wasser für Injektionszwecke
Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution
Die chemische und physikalische Stabilität beträgt 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort angewendet werden. Sollte das nicht der Fall sein, liegen die Aufbewahrungszeit und die –umstände vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten üblicherweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C betragen, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Rekonstitution
Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor dem Öffnen darf das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen werden, ohne es wieder zurückzulegen, jedoch für maximal 6 Monate bei einer Aufbewahrungstemperatur nicht über 25 °C. Das Datum der Entnahme des Arzneimittels sowie das neue Verfalldatum sollten auf dem Umkarton aufgeschrieben werden. Dieses neue Verfalldatum darf, das auf dem Umkarton angezeigte nicht überschreiten. Sollte das Arzneimittel nicht vor dem neuen Verfalldatum verbraucht worden sein, sollte es entsorgt werden.

Nach Rekonstitution:
Nicht einfrieren. Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Zu den Aufbewahrungsbedingungen der rekonstituierten Lösung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver und 0,25 ml Lösungsmittel in einer Zweikammerglaspatrone (Typ I Glas), getrennt durch einen Gummikolben (Brombutyl), in Form einer Einmalspritze. Die Patrone ist an beiden Enden mit Gummistopfen (Brombutyl) versiegelt und in einer Plastikhülle mit einem Spritzenkolben und einem Fingergriff verpackt.

Packungsgrößen:
7 x 0,2 mg, 28 (4 x 7 x 0,2 mg)

Die Packung enthält 7 oder 28 Nadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Rekonstitution des Pulvers darf nur mit dem beigefügten Lösungsmittel erfolgen.

Die Lösung wird hergestellt durch Hineinschrauben des Spritzenkolbens, so dass das Lösungsmittel mit dem Pulver in der Zweikammerpatrone gemischt wird. Nicht heftig schütteln, es könnte eine Denaturierung des Wirkstoffs erfolgen. Die Injektionsnadel sollte vor der Rekonstitution aufgeschraubt werden. Die rekonstituierte Lösung ist farblos oder leicht opalisierend. Die rekonstituierte Injektionslösung muss vor der Anwendung geprüft werden, es dürfen nur klare, partikelfreie Lösungen

verwendet werden.

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

Genotropin MiniQuick ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-22045

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.07.1997/01.02.2010

10. STAND DER INFORMATION

11/2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

7 x 0,2 mg