

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Genotropin 5,0 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Genotropin 12 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Genotropin 5,0 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, met conserveermiddel. Een ampul bevat 5,0 mg somatropine*. Na reconstitutie is de concentratie somatropine 5,0 mg/ml.

Genotropin 12 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, met conserveermiddel. Een ampul bevat 12 mg somatropine*. Na reconstitutie is de concentratie somatropine 12 mg/ml.

* geproduceerd in *Escherichia Coli* cellen via recombinant DNA technologie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. In de tweekamerampul bevindt zich wit poeder in de voorste kamer en een heldere oplossing in de achterste kamer.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kinderen

Groeistoornissen tengevolge van een insufficiënte productie van groeihormoon (groeihormoon-deficiëntie, GHD) en groeistoornissen als gevolg van Turnersyndroom of chronische nier-insufficiëntie.

Groeistoornissen bij kleine kinderen [huidige lengte standaard deviatie score (SDS) < -2,5 en met een voor ouderlengte gecorrigeerde lengte SDS < -1] die bij de geboorte te klein of te licht waren voor de duur van de zwangerschap (small for gestational age [SGA]), met een geboortegewicht en/of -lengte kleiner dan -2 SD, en die op een leeftijd van 4 jaar nog geen inhaalgroei hebben vertoond [groeisnelheid SDS <0 gedurende het laatste jaar].

Prader-Willi-syndroom (PWS), ter verbetering van groei en lichaamssamenstelling. De diagnose PWS dient te worden bevestigd door middel van geschikte genetische tests.

Volwassenen

Substitutie therapie bij volwassenen met een duidelijke groeihormoondeficiëntie.

Begin op volwassen leeftijd: Patiënten die een ernstige groeihormoondeficiëntie hebben die verband houdt met multiple hormoondeficiënties als gevolg van bekend hypothalamisch of hypofysair lijden en die ten minste één andere hypofysehormoondeficiëntie hebben, behoudens prolactine. Deze patiënten dienen een geschikte dynamische test te ondergaan om een groeihormoondeficiëntie vast te stellen of uit te sluiten.

Begin tijdens de kindertijd: Patiënten die in hun kindertijd een tekort aan groeihormoon hadden als gevolg van congenitale, genetische, verworven of idiopathische oorzaken.

Patiënten met GHD stammend uit de kindertijd dienen na voltooiing van de lengtegroei te worden herbeoordeeld op de secretiecapaciteit voor groeihormoon. Bij patiënten die een grote kans lopen op een aanhoudende GHD, d.w.z. door een congenitale oorzaak of als neveneffect van hypofysair-/hypothalamisch lijden of een trauma, dient een Insuline-achtige groeifactor I (IGF-I) SDS < -2 na tenminste 4 weken stoppen met groeihormoonbehandeling, als voldoende bewijs voor een verborgen GHD te worden gezien.

Voor alle andere patiënten zullen een IGF-I bepaling en één groeihormoonstimulatietest nodig zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosis en het toedieningsschema moeten worden geïndividualiseerd.

De injectie moet subcutaan worden gegeven en de injectieplaats moet worden gevarieerd om lipoatrofie te vermijden.

Groeistoornissen ten gevolge van onvoldoende productie van groeihormoon bij kinderen: in het algemeen wordt aanbevolen een dosis van 0,025 - 0,035 mg/kg lichaamsgewicht per dag, ofwel 0,7 - 1,0 mg/m² lichaamsoppervlak per dag. Zelfs hogere doses zijn toegepast.

In het geval dat een uit de kindertijd stammende GHD aanhoudt tot in de pubertijd, dient de behandeling te worden voortgezet om een volledige somatische ontwikkeling te bereiken (b.v. lichaamssamenstelling, botmassa). Ter controle is een van de therapeutische doelstellingen gedurende de overgangperiode het bereiken van een normale piekbotmassa, gedefinieerd als een T-score > -1 (d.w.z. gestandaardiseerd naar de gemiddelde volwassen piekbotmassa, gemeten d.m.v. ‘dual energy’ röntgen-absorptiemetrie, en rekening houdend met geslacht en etniciteit). Zie voor een doseringsadvies de rubriek voor volwassenen hieronder.

Prader-Willi-syndroom, ter verbetering van groei en lichaamssamenstelling bij kinderen: in het algemeen wordt een dosis van 0,035 mg/kg lichaamsgewicht per dag ofwel 1,0 mg/m² lichaamsoppervlak per dag aanbevolen. De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 2,7 mg. De behandeling dient niet te worden gebruikt bij kinderen met een groeisnelheid van minder dan 1 cm per jaar en wanneer de epifysairschijven bijna zijn gesloten.

Groeistoornissen ten gevolge van Turnersyndroom: er wordt een dosis van 0,045 - 0,050 mg/kg lichaamsgewicht per dag ofwel 1,4 mg/m² lichaamsoppervlak per dag aanbevolen.

Groeistoornissen bij chronische nierinsufficiëntie: een dosering van 0,045 – 0,050 mg/kg lichaamsgewicht per dag (1,4 mg/m² lichaamsoppervlak per dag) wordt aanbevolen. Hogere doseringen kunnen noodzakelijk zijn wanneer de groeisnelheid te laag is. Een dosiscorrectie kan noodzakelijk zijn na 6 maanden behandeling.

Groeistoornissen bij kleine kinderen die te klein of te licht voor de duur van de zwangerschap geboren zijn: een dosis van 0,035 mg/kg/dag (1 mg/m² lichaamsoppervlak/dag) wordt gewoonlijk aanbevolen tot de eindlengte is bereikt (zie rubriek 5.1). De behandeling dient te worden onderbroken, als de verandering van de groeisnelheid-SDS, voorafgaand aan de behandeling tot aan het eind van het eerste jaar van behandeling, kleiner is dan +1. De behandeling dient te worden onderbroken als de groeisnelheid <2 cm/jaar is en, als bevestiging noodzakelijk is, botleeftijd >14 jaar (meisjes) of >16 jaar (jongens) is, overeenkomend met het sluiten van de epifysairschijven.

Aanbevolen doseringen voor pediatrische patiënten

Indicatie	mg/kg lichaamsgewicht dosis per dag	mg/m ² lichaamsoppervlakte dosis per dag
Groeihormoondeficiëntie bij kinderen	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Prader-Willi-syndroom bij	0,035	1,0

kinderen		
Turnersyndroom	0,045 - 0,050	1,4
Chronische nierinsufficiëntie	0,045 - 0,050	1,4
Te kleine kinderen die te klein of te licht voor de duur van de zwangerschap geboren zijn	0,035	1,0

Groeihormoondeficiëntie bij volwassenen: Bij patiënten die doorgaan met groeihormoonbehandeling na GHD in de kindertijd, is de aanbevolen dosis om opnieuw te starten 0,2-0,5 mg per dag. De dosis dient geleidelijk te worden verhoogd of verlaagd volgens de behoeften van de individuele patiënt aan de hand van de IGF-I concentratie.

Bij patiënten met groeihormoondeficiëntie die begonnen is op volwassen leeftijd, dient de behandeling te worden gestart met een lage dosering, 0,15-0,3 mg per dag. De dosering dient geleidelijk te worden verhoogd volgens de behoeften van de individuele patiënt aan de hand van de IGF-I concentratie.

In beide gevallen is het doel van de behandeling een concentratie van IGF-I te verkrijgen binnen 2 SDS ten opzichte van het gemiddelde bij die leeftijd. Patiënten met normale IGF-I concentraties aan het begin van de behandeling, moeten behandeld worden met groeihormoon tot een hoognormale IGF-I-spiegel, maar niet hoger dan 2 SDS. Klinische respons en bijwerkingen kunnen ook worden gebruikt als richtlijn voor dosistitratie. Het is bekend dat er patiënten zijn met GHD bij wie de IGF-I spiegels ondanks een goede klinische respons niet normaliseren en bij wie daarom geen verhoging van de dosis noodzakelijk is. De onderhoudsdosering is zelden hoger dan 1,0 mg per dag. Vrouwen kunnen hogere doses nodig hebben dan mannen, terwijl mannen in de loop van de tijd een toenemende IGF-I gevoeligheid vertonen. Dit betekent dat er een risico bestaat dat vrouwen, vooral diegenen onder orale oestrogenenbehandeling, onderbehandeld worden, terwijl mannen overbehandeld worden. De groeihormoon dosering moet daarom elke 6 maanden gecontroleerd worden. Omdat de normale fysiologische productie van groeihormoon afneemt met een toenemende leeftijd, neemt de benodigde dosering af. Bij patiënten ouder dan 60 jaar dient de behandeling te worden gestart met een dosis van 0,1 - 0,2 mg per dag en dient deze dosis langzaam te worden verhoogd overeenkomstig de individuele behoeften van de patiënt. De laagste effectieve dosering dient te worden gebruikt. De onderhoudsdosis overschrijdt bij deze patiënten zelden 0,5 mg per dag.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Somatropine mag niet worden gebruikt bij aanwijzingen die duiden op tumoractiviteit. Intracraniele tumoren moeten inactief zijn en antitumortherapie moet afgerond zijn voordat men start met groeihormoontherapie. Behandeling dient te worden stopgezet bij bewijs van tumorgroei.

Genotropin dient niet te worden toegepast ter bevordering van de groei bij patiënten met gesloten epifysairschijven.

Patiënten met acute levensbedreigende aandoeningen die complicaties ondervinden na open-hart operaties, buikoperaties, meervoudig trauma veroorzaakt door een ongeval, acute ademhalingsinsufficiëntie of vergelijkbare aandoeningen dienen niet met Genotropin te worden behandeld. (zie rubriek 4.4 voor patiënten die substitutietherapie ondergaan.)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het stellen van de diagnose en de behandeling met Genotropin dient uitsluitend te worden gestart en gecontroleerd door artsen met expertise en ervaring op het gebied van de diagnostiek en behandeling van patiënten met bovenvermelde therapeutische indicatie.

Myositis is een zeer zeldzame bijwerking die in verband kan staan met het conserveermiddel

metacresol. In geval van myalgie of overmatige pijn op de injectieplaats, dient aan myositis te worden gedacht en als dit wordt bevestigd, dient een Genotropin presentatievorm zonder metacresol te worden gebruikt.

De aanbevolen maximale dagelijkse dosis dient niet te worden overschreden (zie rubriek 4.2)

Insuline gevoeligheid

Somatropine kan de gevoeligheid voor insuline verminderen. Bij patiënten met diabetes mellitus kan het nodig zijn om de dosis insuline aan te passen nadat er is begonnen met somatropine behandeling. Patiënten met diabetes, glucose intolerantie of additionele risicofactoren voor diabetes moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de somatropine behandeling.

Thyreoïde functie

Groeihormoon verhoogt de extra-thyreoïde omzetting van T4 naar T3 hetgeen kan resulteren in een verlaging van serum T4 en een toename van serum T3 concentraties. Terwijl de perifere schildklierhormoonspiegels bij het merendeel van de gezonde mensen binnen het referentiegebied bleven, kan hypothyreoïdie in theorie ontwikkelen bij patiënten met subklinische hypothyreoïdie. Derhalve zou de schildklierfunctie daarom bij alle patiënten moeten worden gevolgd. Bij patiënten met hypopituitarisme op standaard vervangingstherapie moet het potentiële effect van de groeihormoonbehandeling op de schildklierfunctie nauwgezet in de gaten worden gehouden.

Hypoadrenalisme

Introductie van de behandeling met somatropine kan leiden tot remming van 11 β HSD-1 en verlaagde serumcortisolconcentraties. Bij patiënten die met somatropine worden behandeld, kan eerder niet-geïagnosticeerd centraal (secundair) hypoadrenalisme worden vastgesteld, en glucocorticoid substitutietherapie kan nodig zijn. Bovendien kan het voor patiënten die worden behandeld met glucocorticoid substitutietherapie voor eerder geïagnosticeerd hypoadrenalisme nodig zijn een verhoging van hun onderhouds- of stressdoses door te voeren na de start van de behandeling met somatropine (zie rubriek 4.5).

Gebruik met orale oestrogenenbehandeling

Als een vrouw die somatropine gebruikt, start met orale oestrogenenbehandeling, kan het nodig zijn de somatropine-dosis te verhogen om de serum-IGF-1-waarden binnen de normale waarden, geschikt voor de leeftijd, te kunnen behouden.

Omgekeerd, wanneer een vrouw die somatropine gebruikt, stopt met orale oestrogenenbehandeling, kan het nodig zijn de somatropine-dosis te verlagen om een overmaat aan groeihormoon en/of bijwerkingen te vermijden (zie rubriek 4.5).

Bij groeihormoondeficiëntie secundair aan de behandeling van maligne aandoeningen dient men te letten op tekenen van hernieuwde activiteit van de ziekte. Bij degenen die kanker tijdens hun jeugd overleefden, is een toegenomen risico op een secundaire neoplasma gemeld bij patiënten die na hun eerste neoplasma behandeld zijn met somatropine. Intracraniale tumoren, met name meningeomen, bij patiënten die aan het hoofd werden bestraald voor hun eerste neoplasma, waren de meest voorkomende vorm van deze secundaire neoplasmata.

Bij patiënten met endocriene stoornissen, waaronder groeihormoondeficiëntie, kan epifysiolyse van de femurkop frequenter voorkomen dan bij de normale populatie. Kinderen die mank gaan lopen tijdens de behandeling met somatropine, dienen hierop onderzocht te worden.

Benigne intracraniale hypertensie

In geval van ernstige of terugkerende hoofdpijn, visusstoornissen, misselijkheid en/of braken wordt een fundoscopie aanbevolen om mogelijk papiloedeem te diagnosticeren. Indien papiloedeem wordt bevestigd dient men bedacht te zijn op benigne intracraniale hypertensie en indien nodig dient de behandeling met groeihormoon te worden gestopt.

Tot op heden zijn er onvoldoende gegevens om een specifiek advies te kunnen geven over de voortzetting van de behandeling met groeihormoon bij patiënten die genezen zijn van intracraniale

hypertensie. Indien opnieuw een behandeling met groeihormoon wordt gestart, dient de patiënt zorgvuldig gevolgd te worden op symptomen van intracraniale hypertensie.

Leukemie

Leukemie is gemeld bij een klein aantal groeihormoondeficiënte patiënten, waarvan enkelen met somatotropine zijn behandeld. Nochtans is er geen bewijsmateriaal dat de incidentie van leukemie verhoogd wordt in patiënten die groeihormoon ontvangen zonder de aanwezigheid van risico factoren.

Antilichamen

Zoals bij alle somatotropine bevattende producten, zou een klein percentage van de patiënten antilichamen tegen Genotropin kunnen ontwikkelen. Genotropin heeft antilichamen opgewekt in ongeveer 1% van de patiënten. De bindingscapaciteit van deze antilichamen is laag en er is geen effect op de groeisnelheid. Onderzoek naar de vorming van antilichamen tegen somatotropine zou bij elke patiënt met onverklaard uitblijven van een respons gedaan moeten worden.

Oudere patiënten

Ervaring bij patiënten ouder dan 80 jaar is beperkt. Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de werking van Genotropin en kunnen daarom gemakkelijker bijwerkingen ontwikkelen.

Acute ernstige aandoeningen

De effecten van Genotropin op het herstel zijn bestudeerd in twee placebo gecontroleerde studies met 522 ernstig zieke volwassen patiënten die complicaties ondervonden na openhartoperaties, buikoperaties, meervoudig trauma veroorzaakt door een ongeval of acute ademhalingsinsufficiëntie. De mortaliteit was hoger bij patiënten die werden behandeld met dagelijks 5,3 of 8 mg Genotropin vergeleken met patiënten die placebo kregen, 42% vs 19%. Op basis van deze informatie dienen deze typen patiënten niet met Genotropin te worden behandeld. Aangezien er geen informatie beschikbaar is over de veiligheid van groeihormoonsubstitutie therapie bij acuut ernstig zieke patiënten, dienen de voordelen van het voortzetten van de behandeling in deze situatie te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's die ermee samenhangen.

Bij alle patiënten die andere of vergelijkbare acute ernstige aandoeningen ontwikkelen, dient het mogelijke voordeel van de behandeling met Genotropin te worden afgewogen tegen het mogelijke risico dat ermee samenhangt.

Pancreatitis

Hoewel zelden voorkomend, dient pancreatitis te worden overwogen bij patiënten die behandeld worden met somatotropine, met name bij kinderen die abdominale pijn ontwikkelen.

Prader-Willi-syndroom

Bij patiënten met Prader-Willi-syndroom dient de behandeling altijd te worden gecombineerd met een caloriebeperkt dieet.

Er is melding gemaakt van fatale gevallen die in verband gebracht werden met het gebruik van groeihormoon in pediatrische patiënten met Prader-Willi-syndroom, op wie een of meer van de volgende risicofactoren van toepassing waren: ernstig overgewicht (patiënten met een gewicht/lengthe percentage boven 200%), voorgeschiedenis van respiratoire aandoeningen of slaap-apneu, of een niet geïdentificeerde luchtweginfectie. Patiënten met een of meer van deze factoren lopen mogelijk een verhoogd risico.

Voordat er met de behandeling van patiënten met Prader-Willi-syndroom met somatotropine wordt gestart, dienen tekenen van obstructie van de bovenste luchtwegen, slaap-apneu, of luchtweginfecties te worden vastgesteld.

Wanneer er gedurende de evaluatie van de obstructie van de bovenste luchtwegen pathologische bevindingen worden gedaan, dient het kind te worden verwezen naar een Keel, neus en oor (KNO)-arts voor de behandeling en het oplossen van het luchtwegprobleem, voordat de behandeling met groeihormoon wordt gestart.

Slaap-apneu dient te worden vastgesteld voordat de behandeling met groeihormoon wordt gestart middels aanvaarde methodes, zoals polysomnografie of overnacht oxymetrie, en dient te worden gevolgd wanneer het vermoeden van slaap-apneu bestaat.

Wanneer patiënten tijdens de behandeling met somatropine tekenen vertonen van een obstructie van de bovenste luchtwegen (waaronder het voor het eerst optreden of een toename van snurken), zal de behandeling onderbroken moeten worden en een nieuw KNO-onderzoek moeten worden uitgevoerd.

Alle patiënten met Prader-Willi-syndroom dienen regelmatig te worden onderzocht wanneer er een vermoeden bestaat van slaap-apneu.

Patiënten dienen regelmatig te worden onderzocht op tekenen van luchtweginfecties, die in een zo vroeg mogelijk stadium gediagnosticeerd moeten worden en agressief moeten worden behandeld.

Alle patiënten met Prader-Willi-syndroom dienen adequaat op gewicht gecontroleerd te worden, voor en tijdens de behandeling met groeihormoon.

Scoliose komt vaak voor bij patiënten met Prader-Willi-syndroom. Bij elk kind kan zich tijdens snelle groei scoliose ontwikkelen. Tijdens de behandeling dienen tekenen van scoliose te worden gevolgd.

Ervaring met langdurige behandeling bij volwassenen en bij patiënten met Prader-Willi-syndroom is beperkt.

Kinderen die bij de geboorte te klein of te licht waren voor de duur van de zwangerschap

Bij kleine kinderen die te klein of te licht voor de duur van de zwangerschap geboren zijn, moeten andere medische oorzaken of behandelingen die een groeistoornis zouden kunnen verklaren, uitgesloten worden voor aanvang van de behandeling.

Bij kinderen die te klein of te licht voor de duur van de zwangerschap geboren zijn, wordt aanbevolen het nuchter insuline en bloedglucose te meten voor aanvang van de behandeling en jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op diabetes mellitus (bijvoorbeeld diabetes in de familie, obesitas, ernstige insulineresistentie, acanthosis nigricans) dient een orale glucosetolerantietest te worden uitgevoerd. Indien diabetes wordt geconstateerd, dient groeihormoon niet te worden toegediend.

Bij kinderen die te klein of te licht voor de duur van de zwangerschap geboren zijn, wordt aanbevolen de IGF-I spiegel te meten voor aanvang van de behandeling en twee maal per jaar nadien. Als bij herhaalde meting de IGF-I spiegels + 2 SD overschrijden in vergelijking met referentiewaarden voor leeftijd en puberteitsstadium, zou de IGF-I / IGFBP-3 ratio als richtlijn voor een eventuele dosisaanpassing kunnen worden gebruikt.

Ervaring met het starten van de behandeling bij SGA kinderen rond de start van de puberteit is beperkt. Het wordt daarom niet aanbevolen te starten met groeihormoonbehandeling rond de start van de puberteit. Ervaring met patiënten met het Silver-Russell syndroom is beperkt.

Een gedeelte van de lengtewinst die is behaald bij groeihormoonbehandeling van SGA kinderen kan verloren gaan als de behandeling wordt gestopt voordat de eindlengte is bereikt.

Chronische nierinsufficiëntie

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie moet de nierfunctie minder dan 50% zijn voordat de behandeling wordt ingesteld. Om de groeistoornis te kunnen verifiëren moet de lengtegroei gedurende een jaar voor het instellen van de therapie, zijn gevolgd. Gedurende deze periode, dient een conservatieve behandeling van nierinsufficiëntie (inclusief controle van acidosis, hyperparathyroidisme en voedingsstatus) te zijn ingesteld en dient te worden voortgezet tijdens de behandeling. De behandeling moet worden gestopt bij niertransplantatie.

Tot op heden zijn er geen gegevens beschikbaar over de eindlengte bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die worden behandeld met Genotropin.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis. Patiënten die een natriumarm dieet volgen, kunnen worden geïnformeerd dat dit geneesmiddel in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige behandeling met glucocorticoiden remt de groeibevorderende effecten van somatropine bevattende producten. Patiënten met Adrenocorticotroop hormoon (ACTH) deficiëntie dienen hun glucocorticoïd substitutietherapie zorgvuldig te laten aanpassen om elk remmend effect op de groei te voorkomen. Daarom moet bij patiënten die met glucocorticoiden behandeld worden de groei nauwlettend gevolgd worden om het potentiële effect van de glucocorticoïdbehandeling op de groei te beoordelen.

Groeihormoon vermindert de omzetting van cortison tot cortisol en kan eerder niet-ontdekt centraal hypoadrenalisme onthullen of lage-dosering glucocorticoïd substitutietherapie onwerkzaam maken (zie rubriek 4.4).

Gegevens uit een interactie onderzoek uitgevoerd bij groeihormoondeficiënte volwassenen, suggereren dat het toedienen van somatropine de klaring van stoffen waarvan bekend is dat ze worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 iso-enzymen kan verhogen. Met name de klaring van stoffen die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (zoals geslachtshormonen, corticosteroiden, anti-epileptica en ciclosporine) kan verhoogd zijn, wat resulteert in lagere plasmaspiegels van deze stoffen. De klinische significantie hiervan is onbekend.

Zie ook rubriek 4.4 voor verklaringen over diabetes mellitus en stoornissen van de schildklierfunctie.

Bij vrouwen onder orale oestrogenensubstitutie kan een hogere dosis groeihormoon nodig zijn om het behandelingsdoel te bereiken (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de effecten op zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Klinische studies met blootgestelde zwangerschappen zijn niet beschikbaar. Genotropin wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd met somatropine houdende producten bij borstvoeding gevende vrouwen. Het is niet bekend of somatropine in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar absorptie van intacte eiwitten vanuit het maagdarmkanaal van de zuigeling is zeer onwaarschijnlijk. Daarom moet er oplettendheid in acht worden genomen wanneer somatropine houdende producten toegediend worden aan borstvoeding gevende vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Genotropin heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Patiënten met groeihormoondeficiëntie worden gekarakteriseerd door een tekort aan extracellulair volume. Wanneer de behandeling met somatropine wordt gestart, wordt dit tekort snel gecorrigeerd. Bij volwassen patiënten komen bijwerkingen gerelateerd aan vochtretentie, zoals perifeer oedeem,

gezichtsoedeem, stijfheid van de skeletspieren, artralgie, myalgie en paresthesie regelmatig voor. In het algemeen zijn deze bijwerkingen matig tot gemiddeld ernstig, ontstaan ze binnen de eerste maanden van behandeling en nemen spontaan, of door vermindering van de dosering, af.

Het voorkomen van deze bijwerkingen is gerelateerd aan de toegediende dosering, de leeftijd van de patiënten en mogelijk omgekeerd evenredig aan de leeftijd van de patiënt op het moment dat de groeihormoondeficiëntie begint. Bij kinderen komen dergelijke bijwerkingen niet vaak voor.

Genotropin heeft bij ongeveer 1% van de patiënten geleid tot vorming van antilichamen. De bindingscapaciteit van deze antilichamen was echter laag en er zijn geen klinische veranderingen met hun vorming in verband gebracht, zie rubriek 4.4.

Tabel met bijwerkingen

Tabel 1 geeft de bijwerkingen weer per systeem orgaanklasse en frequentie voor kinderen en volwassenen met de volgende aanduidingen: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			(Kinderen) Leukemie [†]			
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						(Volwassen en en Kinderen) Diabetes mellitus type II
Zenuwstelselaandoeningen		(Volwassenen) Paresthesie* (Volwassenen) Carpaal tunnel syndroom	(Kinderen) Goedaardige intracraniale hypertensie (Kinderen) Paresthesie*			(Volwassen en) Goedaardige intracraniale hypertensie
Huid- en onderhuidaandoeningen			(Kinderen) Huiduitslag**, Pruritus**, Urticaria**			(Volwassen en) Huiduitslag**, Pruritus**, Urticaria**

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	(Volwassenen) Artralgie*	(Volwassenen) Myalgie* (Volwassenen) Stijfheid van de skeletspieren* (Kinderen) Artralgie*	(Kinderen) Myalgie*			(Kinderen) Stijfheid van de skeletspieren*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			(Volwassenen en Kinderen) Gynaecomastie			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	(Volwassenen) Perifeer oedeem*	(Kinderen) Reactie op de toedieningsplaats [§]	(Kinderen) Perifeer oedeem*			(Volwassenen en Kinderen) Gezichts-oedeem* (Volwassenen) Reactie op de toedieningsplaats [§]
Onderzoeken						(Volwassenen en kinderen) Afname cortisol in bloed [‡]

*In het algemeen zijn deze bijwerkingen mild tot matig, treden op in de eerste maanden van de behandeling en verdwijnen spontaan of bij dosisvermindering. De incidentie van deze bijwerkingen is gerelateerd aan de toegediende dosis, de leeftijd van de patiënt en mogelijk omgekeerd evenredig gerelateerd aan de leeftijd van de patiënt waarop de groeihormoondeficiëntie begon.

** Bijwerkingen geïdentificeerd na het in de handel brengen.

§ Voorbijgaande reacties op de toedieningsplaats zijn gemeld bij kinderen.

‡ Klinische significantie is onbekend.

† Gemeld bij groeihormoondeficiënte kinderen die worden behandeld met somatropine, maar de incidentie lijkt gelijk te zijn aan die bij kinderen zonder groeihormoondeficiëntie.

Verlaagde serumcortisolspiegels

Van somatropine is gemeld dat het de serumcortisolspiegels verlaagt, mogelijk door een effect op dragereiwitten of door een toegenomen hepatische klaring. De klinische relevantie van deze

bevindingen kan beperkt zijn. Desondanks dient de corticosteroid substitutietherapie te zijn geoptimaliseerd voordat de behandeling met Genotropin wordt gestart.

Prader-Willi-syndroom

Tijdens de post-marketing periode zijn zeldzame gevallen van plotseling overlijden gerapporteerd bij patiënten die leden aan het Prader-Willi-syndroom en behandeld werden met somatropine, hoewel geen causaal verband is aangetoond.

Leukemie

Gevalen van leukemie bij groeihormonodeficiënte kinderen, waarvan sommigen zijn behandeld met somatropine en met inbegrip van post-marketing ervaring, zijn gemeld. Er zijn echter geen aanwijzingen op een toegenomen risico op leukemie zonder predisponerende factoren, zoals bestraling van hoofd of hersenen.

Epifysiolyse Capitis Femoris (SCFE) en ziekte van Perthes

Epifysiolyse Capitis Femoris (SCFE) en de ziekte van Perthes zijn gemeld bij kinderen die met groeihormoon zijn behandeld. Epifysiolyse van de heup treedt frequenter op bij endocriene stoornissen en de ziekte van Perthes treedt frequenter op bij een kleine gestalte. Het is onbekend of deze twee pathologieën al dan niet frequenter optreden bij de behandeling met somatropine. Hun diagnose dient bij een kind die ongemak of pijn in de heup of knie ervaart overwogen te worden.

Andere bijwerkingen

Andere bijwerkingen kunnen als somatropine klasse effecten worden beschouwd, zoals mogelijke hyperglykemie door afgenomen insuline-sensitiviteit, een afgenomen vrije thyroxinespiegel en goedaardige intracranieële hypertensie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Acute overdosering zou in eerste instantie kunnen leiden tot hypoglykemie overgaand in hyperglykemie.

Chronische overdosering zou aanleiding kunnen zijn tot symptomen zoals bekend bij overmatige groeihormoonproductie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: adenohipofysehormonen en verwante verbindingen

ATC code: H01A C01

Somatropine is een potent metabool hormoon dat van belang is voor het metabolisme van lipiden, koolhydraten en eiwitten. Bij kinderen met onvoldoende endogeen groeihormoon stimuleert somatropine de lineaire groei en vergroot het de groeisnelheid. Bij volwassenen, zowel als kinderen, handhaaft somatropine een normale lichaamscompositie door toegenomen stikstofretentie en stimulering van de groei van skeletspieren, en door mobilisatie van lichaamsvet. Inwendig vetweefsel reageert bijzonder gevoelig op somatropine. Naast verhoogde lipolyse vermindert somatropine de opname van triglyceriden in de vetmassa van het lichaam. Serumconcentraties van IGF-I en IGFBP-3

(Insuline-achtige Groei Factor Bindend Eiwit 3) nemen toe door somatropine. Bovendien zijn de volgende werkingen aangetoond:

- Vetmetabolisme: somatropine induceert LDL-cholesterolreceptoren in de lever en heeft een effect op het profiel van serumlipiden en lipoproteïnen. In het algemeen resulteert de toediening van somatropine aan groeihormoondeficiënte patiënten in een afname van serum LDL en apolipoproteïne B. Een afname in het totale serumcholesterol kan ook worden waargenomen.
- Koolhydraatmetabolisme: somatropine verhoogt de insulinespiegel maar het nuchtere bloedglucose is vaak onveranderd. Kinderen met hypopituïtarisme kunnen in nuchtere toestand hypoglykemie ondervinden. Deze toestand wordt gekeerd door somatropine.
- Water- en elektrolytenmetabolisme: groeihormoondeficiëntie wordt geassocieerd met afgenomen plasma en extracellulaire volumes. Beiden nemen snel toe na behandeling met somatropine. Somatropine induceert de retentie van natrium, kalium en fosfor.
- Botmetabolisme: somatropine stimuleert de omzetting van botten van het skelet. Langdurige toediening van somatropine aan groeihormoondeficiënte patiënten met osteopenie resulteert in een toegenomen mineraalgehalte van het bot en dichtheid op gewichtdragende plaatsen.
- Fysieke capaciteit: spiersterkte en fysieke oefeningcapaciteit zijn verbeterd na langdurige behandeling met somatropine. Somatropine vergroot ook het hartminuutvolume, maar het mechanisme moet nog worden opgehelderd. Een afname in perifere vasculaire weerstand kan bijdragen aan dit effect.

In klinisch onderzoek bij kleine kinderen die te klein of te licht voor de duur van de zwangerschap geboren zijn, zijn doseringen van 0,033 en 0,067 mg/kg/dag gebruikt voor de behandeling tot eindlengte. Bij 56 patiënten die continu werden behandeld en die (bijna) eindlengte hadden bereikt, was de gemiddelde lengteverandering vanaf de start van de behandeling +1,90 SDS (0,033 mg/kg/dag) en +2,19 SDS (0,067 mg/kg/dag). Literatuurgegevens over onbehandelde SGA kinderen zonder vroege, spontane inhaalgroei suggereren een late groei van 0,5 SDS.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zowel bij gezonde vrijwilligers als bij groeihormoondeficiënte patiënten is de biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediend somatropine ongeveer 80%. Een subcutane dosering van 0,035 mg/kg somatropine resulteert in plasma C_{max} en t_{max} waarden variërend van respectievelijk 13-35 ng/ml en 3-6 uur.

Eliminatie

De gemiddelde terminale halfwaardetijd van somatropine na intraveneuze toediening bij groeihormoondeficiënte volwassenen is ongeveer 0,4 uur. Na subcutane toediening worden echter halfwaardetijden van 2-3 uur bereikt. Het waargenomen verschil is waarschijnlijk te wijten aan langzame absorptie vanuit de injectieplaats na subcutane toediening.

Subgroepen

De absolute biologische beschikbaarheid van somatropine na subcutane toediening lijkt gelijk te zijn bij mannen en vrouwen.

Informatie over de farmacokinetiek van somatropine bij ouderen en kinderen, bij verschillende rassen en bij patiënten met nier-, lever- of hartinsufficiëntie ontbreekt of is onvolledig.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij onderzoek inzake algemene toxiciteit, lokale tolerantie en reproductietoxiciteit zijn geen klinisch relevante effecten waargenomen. *In vitro* en *in vivo* genotoxiciteitsstudies naar genmutaties en inductie van chromosoomafwijkingen waren negatief.

Een toegenomen chromosomale kwetsbaarheid is waargenomen bij één *in vitro*-studie op lymfocyten afgenomen bij patiënten na langdurige behandeling met somatropine en na toevoeging van het radiomimetische geneesmiddel bleomycine. De klinische significantie van deze bevinding is onduidelijk.

In een ander onderzoek werd geen toename in chromosomale afwijkingen gevonden in de lymfocyten van patiënten die een langdurige behandeling met somatropine ondergaan hadden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder (voorste kamer)

Glycine (E640)

Watervrij natriumdiwaterstoffosfaat (E339)

Watervrij dinatriumfosfaat (E399)

Mannitol (E421)

Oplosmiddel (achterste kamer)

Water voor injecties

Metacresol

Mannitol (E421)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

Houdbaarheid (na reconstitutie), voor beide presentatievormen (zie rubriek 2)

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond voor 4 weken bij 2-8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt mag het product na reconstitutie 4 weken bij 2-8°C worden bewaard.

Andere bewaartijden en -condities tijdens gebruik zijn voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor reconstitutie

Bewaren in de koelkast (2-8°C), of maximaal 1 maand bij of beneden 25°C. Bewaar de tweekamerampul/voorgevulde pen in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie

Bewaren in de koelkast (2-8°C). Niet bevriezen. Bewaar de tweekamerampul/voorgevulde pen in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsvorm

Poeder en 1 ml oplosmiddel in een glazen tweekamerampul (type I glas), gescheiden door een rubber zuiger (broombutyl). De ampul is aan de ene kant verzegeld met een rubberen schijf (broombutyl) en een aluminium dop en aan de andere kant met een rubberen stop (broombutyl). De tweekamerampul wordt geleverd voor gebruik in een herbruikbaar injectiesysteem, Genotropin Pen, of verzegeld in een voorgevulde multidosis wegwerp-pen, GoQuick.

De Genotropin Pennen zijn met kleur gecodeerd en dienen gebruikt te worden met de overeenkomende kleur gecodeerde Genotropin tweekamerampul om de juiste dosis te verkrijgen. De Genotropin Pen 5 (groen) dient gebruikt te worden met de Genotropin 5,0 mg ampul (groen). De Genotropin Pen 12 (paars) dient gebruikt te worden met de Genotropin 12 mg ampul (paars).

De 5 mg voorgevulde pen GoQuick is kleur gecodeerd met groen.
De 12 mg voorgevulde pen GoQuick is kleur gecodeerd met paars.

Verpakkingsgrootte

Genotropin 5,0 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1x5,0 mg, 5x5,0 mg, 20 (4x5x5,0 mg), 1x5,0 mg voorgevulde pen, 5x5,0 mg voorgevulde pennen

Genotropin 12 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1x12 mg, 5x12 mg, 1x12 mg voorgevulde pen, 5x12 mg voorgevulde pennen

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tweekamerampul:

De oplossing wordt bereid door het injectiesysteem of de GoQuick voorgevulde pen-delen in elkaar te draaien waardoor het oplosmiddel in de tweekamerampul met het poeder wordt gemengd. Los het poeder voorzichtig op door de ampul langzaam te bewegen. Niet schudden; dit kan denaturatie van het werkzame bestanddeel veroorzaken. De gereconstitueerde oplossing is bijna kleurloos of licht opaalachtig. De gereconstitueerde oplossing dient voor gebruik te worden geïnspecteerd en alleen heldere oplossingen zonder deeltjes dienen te worden gebruikt.

Uitgebreide instructies voor de voorbereiding en toediening van het gereconstitueerde Genotropin product zijn te vinden in de bijsluiter, rubriek 3, "Het injecteren van Genotropin" en in de relevante gebruiksaanwijzing die meegeleverd wordt met het injectiesysteem.

Wanneer een injectiesysteem of de GoQuick voorgevulde pen wordt gebruikt dient de injectienaald voor het oplossen op het injectiesysteem te worden aangebracht.

Verwijderingsinstructies: Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd. Lege GoQuick voorgevulde pennen mogen nooit opnieuw gevuld worden en dienen op de juiste manier weggegooid te worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Genotropin 5,0 mg	RVG 25480
Genotropin 12 mg	RVG 15790

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 augustus 2000 (Genotropin 5 mg)

12 juni 1992 (Genotropin 12 mg)

Datum van laatste verlenging:

1 februari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 18 juni 2022