

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Humatrope 6 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Humatrope 12 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Humatrope 24 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humatrope 6 mg: de patroon bevat 6 mg somatropine
Het bevat na oplossen 2,08 mg/ml
Humatrope 12 mg: de patroon bevat 12 mg somatropine
Het bevat na oplossen 4,17 mg/ml
Humatrope 24 mg: de patroon bevat 24 mg somatropine.
Het bevat na oplossen 8,33 mg/ml

Somatropine wordt geproduceerd in *Escherichia coli* cellen m.b.v. recombinant DNA technologie.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium per dosering (23 mg), d.w.z. in essentie natriumvrij.

Voor de volledige lijst hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is een wit tot bijna wit poeder.
Het oplosmiddel is helder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pediatrische patiënten

Humatrope is geïndiceerd voor de lange-termijnbehandeling van kinderen met groeistoornissen als gevolg van een ontoereikende secretie van normaal endogeen groeihormoon.

Humatrope is eveneens geïndiceerd voor de behandeling van een kleine gestalte bij kinderen ten gevolge van het syndroom van Turner dat is vastgesteld door chromosoomanalyse.

Humatrope is eveneens geïndiceerd voor de behandeling van groeiachterstand bij kinderen in de prepuberteit met een chronische nierfunctiestoornis.

Humatrope is eveneens geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met groeifalen geassocieerd met SHOX deficiëntie, die is vastgesteld door DNA analyse.

Humatrope is ook geïndiceerd voor groeistoornissen bij kleine kinderen (huidige lengte SDS < -2,5 en met een voor de ouderlengte gecorrigeerde lengte SDS < -1), die bij geboorte te klein of te licht zijn voor de duur van de zwangerschap (geboortegewicht en/of lengte kleiner dan -2SD) (SGA / small for

gestational age) en die op een leeftijd van 4 jaar of later nog geen inhaalgroei hebben vertoond (groeisnelheid SDS < 0 gedurende het laatste jaar).

Volwassenen

Humatrope is geïndiceerd als substitutiebehandeling bij volwassenen met een uitgesproken groeihormoondeficiëntie.

Patiënten met een ernstige groeihormoondeficiëntie op volwassen leeftijd worden gedefinieerd als patiënten met bekende hypothalamus-hypofyse pathologie en tenminste één bekende hypofyse-hormoon deficiëntie, niet zijnde prolactine. Deze patiënten moeten één enkele dynamische test ondergaan om de diagnose groeihormoondeficiëntie te stellen of uit te sluiten. Bij patiënten met in de jeugd ingetreden, geïsoleerde groeihormoondeficiëntie (geen bewijs voor een hypothalamus-hypofyse-aandoening of bestraling van de schedel), worden twee dynamische (stimulatie-) testen aanbevolen, behalve voor diegenen die lage IGF-I concentraties hebben (<-2 SDS), voor wie één test in overweging moet worden genomen. De referentiewaarde (cut-off point) van de dynamische test moet strikt gehanteerd worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dosering en toedieningsschema dienen individueel voor elke patiënt te worden bepaald; echter voor:

Kinderen met groeihormoondeficiëntie

De aanbevolen dosering is 0,025-0,035 mg/kg lichaamsgewicht per dag toegediend via een subcutane injectie. Dit komt overeen met ongeveer 0,7-1,0 mg/m² lichaamsoppervlak per dag.

Volwassenen met groeihormoondeficiëntie

De aanbevolen startdosis is 0,15-0,30 mg/dag. Een lagere startdosis kan noodzakelijk zijn bij oudere patiënten en bij patiënten met overgewicht.

Deze dosis dient geleidelijk te worden verhoogd afhankelijk van de individuele behoefte van de patiënt, gebaseerd op de klinische respons en serum IGF-I concentraties.

De totale dagelijkse dosis is normaal gesproken niet meer dan 1 mg.

IGF-I concentraties moeten worden gehandhaafd onder de bovengrens voor het leeftijdsafhankelijke normale bereik. De minimale effectieve dosis dient gebruikt te worden en de benodigde dosis kan afnemen met toenemende leeftijd.

De dosering van somatropine dient verlaagd te worden in geval van aanhoudend oedeem of ernstige paresthesiën, om ontwikkeling van het carpale tunnel syndroom te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Patiënten met het syndroom van Turner

De aanbevolen dosering is 0,045-0,050 mg/kg lichaamsgewicht per dag toegediend via een subcutane injectie bij voorkeur in de avond.

Dit komt overeen met ongeveer 1,4 mg/m² lichaamsoppervlak per dag.

Kinderen in de prepuberteit met een chronische nierfunctiestoornis

De aanbevolen dosering is 0,045-0,050 mg/kg lichaamsgewicht per dag toegediend via een subcutane injectie.

Pediatrische patiënten met SHOX deficiëntie

De aanbevolen dosering is 0,045-0,050 mg/kg lichaamsgewicht per dag toegediend als een subcutane injectie.

Pediatrische patiënten te klein of te licht geboren voor de duur van de zwangerschap (SGA)

De aanbevolen dosering is 0,035mg/kg lichaamsgewicht per dag (gelijkwaardig aan 1 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag) toegediend als een subcutane injectie, totdat de eindlengte is bereikt (zie rubriek 5.1).

De behandeling dient gestaakt te worden na het eerste jaar van behandeling, als de groeisnelheid SDS kleiner dan +1.0 SDS is. De behandeling dient gestaakt te worden 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.

Wijze van toediening

Humatrope is bedoeld voor toediening via een subcutane injectie na reconstitutie.

De subcutane injectieplaatsen dienen afgewisseld te worden om lipo-atrofie te voorkomen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Somatropine mag niet worden gebruikt indien er enige aanwijzing is voor tumoractiviteit. Intracraniale tumoren moeten eerst inactief zijn en antitumortherapie moet afgerond zijn, voordat therapie met groeihormoon mag worden aangevangen. De behandeling moet worden gestaakt indien er aanwijzingen zijn voor tumorgroei.

Bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor metacresol of glycerol dient Humatrope niet te worden opgelost in het bijgeleverde oplosmiddel.

Humatrope moet niet gebruikt worden ter bevordering van de groei bij kinderen met gesloten epifysairschijven.

Groeihormoon dient niet te worden geïnitieerd om patiënten te behandelen met een acute kritieke ziekte als gevolg van complicaties na een open hart- of buikoperatie of meervoudig trauma na een ongeluk of aan patiënten met een acute respiratoire insufficiëntie (zie rubriek 4.4.).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De maximaal aanbevolen dagelijkse dosis mag niet overschreden worden (zie rubriek 4.2).

Diegenen, die tijdens hun jeugd waren behandeld met groeihormoon totdat de uiteindelijke lengte werd bereikt, dienen opnieuw geëvalueerd te worden op groeihormoondeficiëntie na sluiting van de epifysairschijven, voordat de substitutiebehandeling wordt geïnitieerd met een dosering zoals aanbevolen voor volwassenen.

Diagnose en therapie met groeihormoon moet worden geïnitieerd en gecontroleerd door artsen met de juiste kwalificaties en die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van patiënten met groeihormoondeficiëntie.

Er is tot nu toe geen bewijs om te vermoeden dat substitutie van groeihormoon de kans op herhaling of het opnieuw gaan groeien van intracraniaal neoplasma beïnvloedt, maar volgens de standaard klinische praktijk is het nodig regelmatig de hypofyse radiologisch te controleren bij patiënten met een ziektegeschiedenis van de hypofyse. Voordat met groeihormoon substitutietherapie wordt begonnen, wordt een baseline scan bij deze patiënten aanbevolen.

Bij patiënten die als kind kanker overleefd hebben en die behandeld worden met somatropine is een hoger risico op een secundair (goedaardig of kwaadaardig) neoplasma gerapporteerd. Van deze secundaire neoplasmata kwamen vooral intracraniale tumoren het meest voor.

In geval van ernstige of recidiverende hoofdpijn, visusstoornissen, misselijkheid en/of braken, wordt een fundoscopia voor papiloedeem aanbevolen. Als papiloedeem wordt bevestigd moet als diagnose benigne intracraniale hypertensie worden overwogen, en moet zo nodig de therapie met groeihormoon worden stopgezet.

Op dit moment is er onvoldoende kennis om als richtlijn te dienen bij de klinische beslissing voor patiënten met eerder doorgemaakte intracraniale hypertensie. Als behandeling met groeihormoon weer wordt gestart, is een zorgvuldige monitoring vereist van symptomen van intracraniale hypertensie.

Patiënten met endocriene stoornissen, met inbegrip van groeihormoondeficiëntie, kunnen frequenter een epifysiolyse van het caput femoris (slipped capital epiphyses) ontwikkelen. Elk kind dat tijdens groeihormoontherapie mank gaat lopen dient te worden onderzocht.

Groeihormoon vergroot de extrathyroïdale conversie van T4 naar T3 en kan als zodanig onderliggende hypothyroïdie aan het licht brengen. Daarom moet de schildklierfunctie bij alle patiënten gecontroleerd worden. Bij patiënten met hypopituitarisme moet de standaard substitutietherapie nauwkeurig in de gaten gehouden worden wanneer met somatropine wordt behandeld.

Bij kinderen moet de behandeling worden voortgezet totdat het einde van de groei is bereikt. Geadviseerd wordt de aanbevolen dosering niet te overschrijden gelet op potentiële risico's van acromegalie, hyperglykemie en glucosurie.

Voordat de behandeling met somatropine wordt ingesteld voor groeivertraging secundair aan een chronische nierfunctiestoornis dient de patiënt gedurende een jaar te zijn gecontroleerd om groeistoornissen te verifiëren. Conservatieve behandeling van nierfunctiestoornissen (dit houdt in dat gedurende een jaar voorafgaand aan de behandeling acidose, hyperparathyroïdie en de voedselinname worden gecontroleerd) dient te zijn ingesteld en dient te worden voortgezet tijdens de behandeling. De behandeling met somatropine dient te worden stopgezet ten tijde van een niertransplantatie.

De effecten van groeihormoon op herstel werden onderzocht in twee placebo gecontroleerde klinische studies met 522 volwassen patiënten met een zeer ernstige ziekte als gevolg van complicaties na een open hart- of buikoperatie of meervoudig trauma na een ongeluk, of patiënten met een acute respiratoire insufficiëntie. Bij de patiënten die met groeihormoon werden behandeld (doses van 5,3-8 mg/dag) was de mortaliteit hoger (41,9% versus 19,3%) vergeleken met de patiënten die placebo kregen. De veiligheid van het voortzetten van groeihormoon is niet vastgesteld bij patiënten die behandeld worden met een substitutiedosis voor de goedgekeurde indicaties en tegelijkertijd deze ziekten ontwikkelen. Derhalve dient het mogelijke voordeel van voortzetting van de behandeling bij patiënten met een acute kritieke ziekte te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's.

Afhankelijk van de dosering en wijze van toediening kan oestrogeen therapie invloed hebben op de respons op groeihormoon behandeling. Een hogere dosis groeihormoon kan nodig zijn om een zelfde toename in serum IGF-I bij vrouwen te bereiken, vergeleken met mannen, met name bij vrouwen die worden behandeld met orale oestrogenen. Als een verandering in de

toedieningswijze van oestrogeen plaatsvindt (van oraal naar transdermaal of omgekeerd), dan moet groeihormoon opnieuw getitreerd worden (zie Rubriek 4.5). Een toenemende gevoeligheid voor groeihormoon (uitgedrukt als verandering in serum IGF-I per dosis groeihormoon) kan met de tijd worden waargenomen, vooral bij mannen.

Tenzij patiënten met het Prader-Willi syndroom ook gediagnosticeerd zijn met een groeihormoon tekort, is Humatrope niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten die een groeistoornis hebben als gevolg van genetisch vastgesteld Prader-Willi syndroom. Er zijn meldingen van slaapapnoe en plotselinge dood na het starten van therapie met groeihormoon bij patiënten met het Prader-Willi syndroom, die één of meer van de volgende risicofactoren hadden: ernstig overgewicht, verleden van hogere luchtwegobstructie of slaapapnoe, of een niet-geïdentificeerde ademhalingsinfectie.

Omdat somatropine de gevoeligheid voor insuline kan verminderen, dienen patiënten te worden gecontroleerd op verschijnselen van glucose-intolerantie. Voor patiënten met diabetes mellitus kan het nodig zijn de insulinedosis aan te passen na instellen van somatropinebehandeling. Patiënten met diabetes of met glucose-intolerantie dienen gedurende de behandeling met somatropine grondig gecontroleerd te worden.

Oudere patiënten (leeftijd \geq 65 jaar) zijn gevoeliger voor de werking van Humatrope, ze zijn waarschijnlijk meer vatbaar om (ernstige) bijwerkingen te ontwikkelen.

Ervaring bij patiënten ouder dan 80 jaar is beperkt.

Ervaring met langdurige behandeling bij volwassenen ontbreekt.

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

Bij kinderen geboren met SGA wordt aanbevolen het nuchter insuline en bloedglucosegehalte te meten voor aanvang van de behandeling en jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op diabetes mellitus (bijvoorbeeld diabetes in de familiehistorie, obesitas, ernstige insulineresistentie, acanthosis nigricans) dient een orale glucosetolerantietest te worden uitgevoerd. Indien diabetes zich openbaart, mag geen groeihormoon worden toegediend, totdat de patiënt gestabiliseerd is voor diabeteszorg. Daarna kan worden begonnen met groeihormoon, terwijl de diabetische metabole controle zorgvuldig in de gaten gehouden wordt. Een toename in de insulinedosering kan nodig zijn.

Bij kinderen geboren met SGA wordt aanbevolen voor aanvang van de behandeling, en daarna twee maal per jaar, de plasma IGF-1-concentratie te bepalen. Indien bij herhaalde bepalingen de IGF-1-spiegels $+2$ SD overschrijden, vergeleken met de referentiewaarden voor geslacht, leeftijd en puberteitsstadium, dient de IGF-1 / IGFBP-3 ratio te worden gebruikt bij de overweging van een dosisaanpassing.

Starten van een behandeling met Humatrope bij kinderen geboren met SGA en bij kinderen met SHOX deficiëntie rond de aanvang van de puberteit wordt niet aanbevolen gezien de beperkte ervaring.

Een deel van de lengtewinst die behaald is door kleine kinderen geboren met SGA te behandelen met groeihormoon, kan verloren gaan indien de behandeling wordt gestopt voordat de eindlengte is bereikt.

Pancreatitis bij kinderen

Kinderen die met somatropine worden behandeld hebben vergeleken met volwassenen die met somatropine behandeld worden een verhoogde kans op het ontwikkelen van pancreatitis.

Hoewel het zelden voorkomt moet rekening gehouden worden met pancreatitis bij kinderen die met somatropine worden behandeld en buikpijn krijgen.

Progressie van scoliose bij pediatrische patiënten

Progressie van scoliose kan gedurende perioden van snelle groei bij elk kind voorkomen. Gedurende de behandeling dienen tekenen van scoliose gemonitord te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor patiënten met diabetes mellitus die gelijktijdig somatropine krijgen kan het nodig zijn de dosis van insuline en/of andere middelen tegen hyperglykemie aan te passen.

Indien substitutietherapie met glucocorticosteroiden noodzakelijk is, dienen de glucocorticosteroidendosering en therapietrouw nauwkeurig gecontroleerd te worden om bijnierinsufficiëntie of remming van de groeibevorderende werking te vermijden. Bij patiënten behandeld met somatropine, kan een voorafgaand niet-gediagnostiseerde secundaire functiestoornis van de bijnier onthuld worden, waardoor substitutietherapie met glucocorticosteroiden noodzakelijk is.

Bij vrouwen die worden behandeld met orale oestrogeenvervangende middelen, kan een hogere dosis groeihormoon nodig zijn om het beoogde doel van de behandeling te bereiken (zie rubriek 4.4).

Somatropine kan de activiteit van het enzym cytochroom P450 (CYP) bij mensen verhogen en dat kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties en afgenomen effectiviteit van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A zoals geslachtshormonen, corticosteroiden, cyclosporine en anticonvulsiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Reproductiestudies in dieren zijn niet verricht met Humatrope. Het is niet bekend of Humatrope foetale schade kan veroorzaken indien toegediend aan zwangere vrouwen, of de reproductiecapaciteit beïnvloedt. Humatrope mag slechts aan zwangere vrouwen worden gegeven indien daar een duidelijke noodzaak voor bestaat.

Er zijn geen studies verricht naar het gebruik van Humatrope bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of dit geneesmiddel wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daar veel geneesmiddelen in de moedermelk worden uitgescheiden dient voorzichtigheid te worden betracht indien Humatrope wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

Humatrope heeft voor zover bekend geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende tabel van ongewenste effecten en frequenties is gebaseerd op klinisch onderzoek en spontane rapportage na het in de handel brengen van Humatrope

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheid voor het oplosmiddel (metacresol/glycerol): 1% - 10% Overgevoeligheid voor de werkzame stof: frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Endocriene aandoeningen

Hypothyroïdie 1% -10%

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Gynaecomastie: < 0,01% bij kinderen; 0,1% - 1% bij volwassenen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Milde hyperglykemie: 1% bij kinderen; 1% - 10% bij volwassenen

Type 2 diabetes mellitus: 0,1% - 1% bij kinderen; bij volwassenen zijn spontane gevallen gemeld met onbekende frequentie

Insuline resistentie

Zenuwstelselaandoeningen

Goedaardige intracraniale hypertensie: 0,01% - 0,1%

Hoofdpijn: > 10% bij volwassenen

Slaperigheid: < 0,01% bij kinderen; 1% -10% bij volwassenen

Paresthesiën: 0,01% - 0,1% bij kinderen; 1% - 10% bij volwassenen

Carpaletunnelsyndroom: 1% - 10% bij volwassenen

Bloedvataandoeningen

Hypertensie: < 0,01% bij kinderen; 1% -10% bij volwassenen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Dyspnoe: 1% - 10% bij volwassenen

Slaapapnoe: 1% - 10% bij volwassenen

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Gelocaliseerde spierpijn (myalgie): 1% -10% bij volwassenen, 0,01% - 0,1% bij kinderen

Gewrichtspijn en -stoornissen (artralgie): > 10% bij volwassenen

Progressie van scoliose: 1% -10% bij kinderen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zwak gevoel: 0,1% - 1%

Pijn op injectieplaats (reactie): 1% - 10%

Oedeem (lokaal en gegeneraliseerd): 1% - 10% bij kinderen; 10% bij volwassenen

Onderzoeken

Glucosurie: < 0,01% bij kinderen; 0,01-0,1% bij volwassenen

Pediatrische patiënten

In klinische studies werden bij ca. 2% van de behandelde patiënten met groeihormoondeficiëntie, antilichamen tegen groeihormoon gevonden. In klinisch onderzoek bij patiënten met Turner-syndroom, waarvoor hogere doseringen werden gebruikt, ontwikkelde tot ca. 8% van de patiënten antilichamen op groeihormoon. De bindingscapaciteit van deze antilichamen was laag en de groeisnelheid van deze patiënten werd niet nadelig beïnvloed. Alle patiënten die geen respons vertonen op behandeling met Humatrope dienen op antilichamen tegen groeihormoon te worden getest.

Een mild en voorbijgaand oedeem werd waargenomen aan het begin van de behandeling

Leukemie is gemeld bij een klein aantal kinderen die werden behandeld met groeihormoon. Er is echter geen bewijs dat de incidentie van leukemie verhoogd is bij diegenen zonder predisponerende factoren, die worden behandeld met groeihormoon Volwassenen

Bij patiënten, bij wie groeihormoondeficiëntie is opgetreden op de volwassen leeftijd, werden oedeem, spierpijn en gewrichtspijn en gewrichtsaandoeningen gemeld in de beginperiode van de behandeling en deze bijwerkingen neigden van voorbijgaande aard te zijn.

Volwassenen, die behandeld werden met groeihormoon, volgend op een diagnose van groeihormoondeficiëntie in de jeugd, meldden minder vaak bijwerkingen dan degenen bij wie groeihormoondeficiëntie op de volwassen leeftijd optrad.

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

Acute overdosering kan aanvankelijk leiden tot hypoglykemie en vervolgens tot hyperglykemie. Lange termijn overdosering kan resulteren in symptomen van acromegalie, in overeenstemming met de bekende effecten van overmatig humaan groeihormoon.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Adenohypofysehormonen en verwante verbindingen, ATC-code: H01A C01

Somatropine is een polypeptide geproduceerd m.b.v. recombinant DNA technologie. Het bestaat uit 191 aminozuren en heeft een molecuulgewicht van 22.125 dalton. De aminozuurvolgorde is identiek aan die van humaan groeihormoon van hypofysaire origine. Het wordt gesynthetiseerd in een E. coli stam, die gemodificeerd is door toevoeging van het gen voor humaan groeihormoon.

De biologische effecten van Humatrope zijn gelijkwaardig aan humaan groeihormoon van hypofysaire origine.

Het meest prominente effect van Humatrope is de stimulering van de epifysair- schijven van de lange beenderen. Bovendien bevordert het de cellulaire eiwitsynthese en de stikstofretentie.

Humatrope stimuleert het vetmetabolisme: het verhoogt de plasmaconcentratie van vetzuren en HDL-cholesterol en verlaagt de totale plasmaconcentratie cholesterol.

Humatrope heeft een gunstig effect op de lichaamsconstitutie bij groeihormoon-deficiënte patiënten, zodanig dat vetdepots afnemen en de vetvrije celmassa van het lichaam toeneemt. Lange-termijn behandeling bij groeihormoondeficiënte patiënten verhoogt de botmineraaldichtheid.

Humatrope kan insulineresistentie induceren. Hoge doseringen humaan groeihormoon kunnen leiden tot verminderde glucosetolerantie.

De gegevens die tot nu toe beschikbaar zijn uit klinisch onderzoek bij patiënten met het syndroom van Turner wijzen erop dat, hoewel sommige patiënten niet reageren op deze behandeling, een toename over de voorspelde eindlengte is waargenomen, met als gemiddelde 3,3 +/- 3,9 cm.

In een klinische studie hadden patiënten geboren met SGA (gemiddelde leeftijd $9,5 \pm 0,9$ jaar), die gedurende twee jaar behandeld waren met een Humatrope dosering van $0,067$ mg/kg/dag, een gemiddelde lengtetoeename van $+1,2$ SDS tijdens de behandeling. De resultaten verkregen in deze studie met Humatrope zijn vergelijkbaar met deze beschreven voor andere recombinant groeihormoon preparaten.

Pediatrische patiënten

Een open-label, multicenter, observationele studie GeNeSIS (Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study) werd opgericht als veiligheidsprogramma na de vergunningverlening. Pediatriese gegevens over de standaarddeviatie van de toename in eindlengte bij de goedgekeurde indicaties zijn: groeihormoondeficiëntie, $1,39 \pm 1,14$; syndroom van Turner, $0,95 \pm 0,82$; kleine gestalte homeoboxbevattend gen deficiëntie (SHOX-D), $0,86 \pm 0,91$; te klein of te licht geboren voor de duur van de zwangerschap (SGA), $1,11 \pm 0,96$ en chronische nierfunctiestoornis (CRI), $0,88 \pm 0,81$ na respectievelijk $6,0 \pm 3,7$; $6,4 \pm 3,3$; $4,7 \pm 2,6$; $5,4 \pm 3,0$ en $5,8 \pm 2,8$ jaren behandeling met somatotropine.

Resultaten van de lange termijn observationele studie (GeNeSIS) van pediatriese somatotropine behandeling bevatten gegevens van 22.311 patiënten die met somatotropine werden behandeld (63% groeihormoondeficiëntie; 12,7% idiopathische kleine gestalte; 8,4% syndroom van Turner; 5,7% kinderen te klein of te licht geboren voor de duur van de zwangerschap; 2,6% SHOX deficiëntie; 0,4% chronische nierfunctiestoornis; 5,5% anders en 1,7% onbekend) en waren consistent met het bekende veiligheidsprofiel van somatotropine. Belangrijke veiligheidsdoelstellingen over incidentie van diabetes type 2, de novo kankers en sterfte werden vastgesteld middels vergelijking met hedendaagse registratie-gegevens van de algemene bevolking. Achttien van de 21.448 patiënten die met somatotropine behandeld werden en die in aanmerking kwamen voor analyse, ontwikkelden diabetes mellitus type 2 in de studie; echter, 13 van de 18 patiënten hadden reeds bestaande risicofactoren voor diabetes gemeld. De gestandaardiseerde incidentie-ratio (95% BI) voor diabetes type 2 bij kinderen die met somatotropine werden behandeld was significant verhoogd [$3,77$ ($2,24$ tot $5,96$)], maar de incidentie van $16,8$ casus per 100.000 persoonsjaren van blootstelling is zeldzaam. De gestandaardiseerde incidentie-ratio (95% BI) voor primaire kankers op alle plaatsen bij patiënten zonder voorgeschiedenis met kanker was $0,71$ ($0,39$ tot $1,20$), gebaseerd op 14 casus. Er waren 45 sterfgevallen gemeld bij patiënten die met somatotropine werden behandeld.

De gestandaardiseerde sterfteratio (95% BI), gebaseerd op 42 sterfgevallen bij patiënten die werden vervolgd gedurende de studie, was $0,6$ ($0,4$ tot $0,8$) voor sterfte door alle oorzaken voor alle diagnoses van kleine gestalte gecombineerd; alleen de diagnostische subgroepen van patiënten met een voorgeschiedenis van organische groeihormoondeficiëntie, en in het bijzonder door eerdere maligniteit, hadden een significant verhoogde gestandaardiseerde sterfteratio.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Een dosis van 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ geeft bij mannelijke volwassen vrijwilligers een piek serumconcentratie (C_{max}) van ongeveer 55 ng/ml, een halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ongeveer 4 uur en een maximale absorptie ($\text{AUC}_{0-\infty}$) van ongeveer 475 ng*uur/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Humatrope is humaan groeihormoon geproduceerd m.b.v. recombinant DNA technologie. Er zijn geen ernstige bijwerkingen gemeld in subchronische toxicologische studies. Lange-termijn dierstudies naar carcinogene werking en nadelige beïnvloeding van de fertiliteit met dit humaan groeihormoon (Humatrope) zijn niet verricht. Tot nog toe zijn er geen aanwijzingen voor een door Humatrope geïnduceerde mutagene werking.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Patronen met poeder: mannitol, glycine, dinatriummonowaterstoffosfaat, fosforzuur en natriumhydroxide.

Sputen met oplosmiddel: glycerol, metacresol, water voor injectie, zoutzuur en natriumhydroxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Vanwege het ontbreken van verenigbaarheidsstudies, dient dit geneesmiddel niet gemengd te worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Vóór oplossen: 3 jaar

Na oplossen: Humatrope patronen zijn gedurende 28 dagen stabiel indien gereconstitueerd met oplosmiddel voor Humatrope en bewaard bij 2-8 °C.

De gereconstitueerde patronen mogen per dag niet langer dan 30 minuten worden blootgesteld aan kamertemperatuur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in de koelkast (2°C - 8°C). Niet laten bevriezen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Humatrope is beschikbaar in de volgende verpakkingen:

Humatrope 6 mg: 1 patroon (glas type I) met 6 mg poeder voor oplossing voor injectie, en 3,17 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit (glas type I) met een stopper (rubber). Verpakkingsgrootte van 1, 5 en 10.

Humatrope 12 mg: 1 patroon (glas type I) met 12 mg poeder voor oplossing voor injectie, en 3,15 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit (glas type I) met een stopper (rubber). Verpakkingsgrootte van 1, 5 en 10.

Humatrope 24 mg: 1 patroon (glas type I) met 24 mg poeder voor oplossing voor injectie, en 3,15 ml oplosmiddel in een voorgevulde spuit (glas type I) met een stopper (rubber). Verpakkingsgrootte van 1, 5 en 10.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor bereiding en hantering:

Reconstitutie: elke patroon Humatrope dient te worden gereconstitueerd met behulp van de meegeleverde spuit met oplosmiddel. Om te reconstitueren bevestigt u de patroon op de voorgevulde spuit met oplosmiddel en injecteert u vervolgens de gehele inhoud van de voorgevulde spuit met oplosmiddel in de patroon. De naald van de spuit met oplosmiddel zorgt automatisch voor een geleiding van de vloeistofstroom langs de wand van de patroon. Na reconstitutie dient u de patroon zachtjes 10 keer op en neer te bewegen, tot de inhoud van de

patroon geheel is opgelost. NIET SCHUDDEN. De verkregen oplossing dient helder te zijn, zonder vaste deeltjes. Indien de oplossing troebel is of deeltjes bevat, MAG de inhoud NIET worden geïnjecteerd.

Humatrope patronen kunnen worden gebruikt in een geschikte CE-gewaarmeerde pen injector. Voor het inzetten van het patroon, het bevestigen van de naald en het toedienen van de Humatrope-injectie moeten de instructies van de fabrikant van iedere afzonderlijke pen worden gevolgd.

De spuit met oplosmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi deze na gebruik weg. Voor elke toediening van Humatrope dient een steriele naald gebruikt te worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht

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

Humatrope 6 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie,
RVG 17070
Humatrope 12 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie,
RVG 17071
Humatrope 24 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie,
RVG 17072.

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

Datum van eerste verlening: 12 April 1994
Datum van laatste hernieuwing: 22 november 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2, 5.1: 8 juni 2018