

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zomacton 4 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon met poeder bevat:

Somatropine* 4 mg

(overeenkomend met een concentratie van 1,3 mg/ml of 3,3 mg/ml na reconstitutie)

* geproduceerd in *Escherichia Coli* cellen door middel van recombinant-DNA-technologie.

Hulpstof met bekend effect (in het oplosmiddel):

Benzylalcohol: 9 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Zomacton is een wit tot gebroken wit poeder. Het oplosmiddel in de ampul is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zomacton is aangewezen voor behandeling op lange termijn van kinderen met een groeiachterstand als gevolg van een inadequate secretie van het groeihormoon en voor behandeling op lange termijn van kinderen met een groeiachterstand te wijten aan het syndroom van Turner, bevestigd door chromosoomanalyse.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Zomacton moet worden toegediend onder toezicht van een specialist die ervaring heeft met het behandelen van patiënten die aan een groeihormoondeficiëntie lijden.

De dosis en de frequentie van toediening van Zomacton dienen voor elke patiënt individueel te worden aangepast.

De duur van de behandeling, meestal een periode van enkele jaren, is afhankelijk van het maximaal therapeutisch voordeel dat kan worden verkregen.

Groeihormoondeficiëntie

Over het algemeen wordt per week een dosis toegediend van 0,17 – 0,23 mg/kg lichaamsgewicht (bij benadering overeenkomend met 4,9 mg/m² – 6,9 mg/m² lichaamsoppervlak), verdeeld over 6 – 7 subcutane injecties (equivalent met een dagelijkse injectie van 0,02 – 0,03 mg/kg lichaamsgewicht of 0,7 – 1,0 mg/m² lichaamsoppervlak). De totale dosis per week mag 0,27 mg/kg lichaamsgewicht of 8 mg/m² lichaamsoppervlak niet overschrijden (equivalent met een dagelijkse injectie tot ongeveer 0,04 mg/kg).

Syndroom van Turner

Over het algemeen wordt per week een dosis toegediend van 0,33 mg/kg lichaamsgewicht (bij benadering overeenkomend met 9,86 mg/m² lichaamsoppervlak), verdeeld over 6 – 7 subcutane

injecties (equivalent met een dagelijkse injectie van 0,05 mg/kg lichaamsgewicht of 1,40 – 1,63 mg/m² lichaamsoppervlak).

Wijze van toediening

De vereiste dosis Zomacton wordt toegediend met de Ferring Pen (toedieningssysteem met naald) of een conventionele injectiespuit.

Specifieke instructies voor het gebruik van de Ferring Pen staan in de brochure die bij het toedieningssysteem bijgeleverd is.

De heldere en kleurloze oplossing moet subcutaan worden toegediend.

Na reconstitutie moeten de volgende stappen voor injectie worden uitgevoerd:

1. Was de handen.
2. Veeg de bovenzijde van de injectieflacon schoon met een alcoholdoekje om contaminatie van de inhoud te voorkomen. Raak de rubberen stop niet aan na het schoonvegen.
3. Houd de injectieflacon ondersteboven, met de top van de injectienaald onder het oppervlak van het geneesmiddel. Trek de plunjer voorzichtig naar achteren totdat de injectiespuit uw voorgeschreven hoeveelheid geneesmiddel bevat. Als u niet voldoende geneesmiddel heeft om een volledige dosis toe te dienen, reconstitueert u een nieuwe injectieflacon om dit tekort aan te vullen.
4. Terwijl de injectienaald nog steeds in de omgekeerde injectieflacon zit, tikt u zachtjes tegen de injectiespuit om mogelijke luchtballen te verwijderen.
5. Verwijder de injectienaald uit de injectieflacon en plaats de beschermhuls voorzichtig terug op de injectienaald totdat u het geneesmiddel injecteert.
6. Reinig de injectieplaats grondig met een alcoholdoekje.
7. Controleer of de juiste dosis zich in de injectiespuit bevindt.
8. Verwijder de beschermhuls van de injectienaald en houd de injectiespuit vast alsof u een potlood vasthoudt.
9. Knijp de huid rond de injectieplaats zachtjes samen tussen de vingers van uw andere vrije hand.
10. Plaats de injectienaald in het onderhuids weefsel in een hoek van 45° tot 90° om zo alle ongemak te beperken.
11. Houd de injectiespuit op zijn plaats en trek de plunjer naar achteren. (Als er bloed aanwezig is in de injectiespuit, betekent dit dat u een bloedvat aangeprikt heeft. U mag Zomacton niet injecteren. Trek de injectienaald terug, gooi alle materiaal weg en begin opnieuw met stap 1. Kies en reinig een nieuwe injectieplaats.) Als u geen bloed opmerkt, duwt u de plunjer langzaam totdat de injectiespuit leeg is.
12. Trek de injectienaald snel uit de injectieplaats en duw op de injectieplaats met een steriel gaasje. Gooi de injectienaald en -spuit weg in de afvalcontainer voor scherpe voorwerpen.

U mag geen injectiespuiten, injectienaalden of injectieflacons delen met anderen. U kunt hen een infectie bezorgen of zij kunnen u een infectie bezorgen.

De subcutane toediening van groeihormoon kan aanleiding geven tot een verlies of een toename van vetweefsel ter hoogte van de injectieplaats. Om deze reden moet de injectieplaats iedere keer veranderd worden.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Zomacton mag niet worden gegeven aan premature baby's of pasgeborenen aangezien het oplosmiddel benzylalcohol bevat.

Zomacton mag niet worden gebruikt als er enig bewijs van tumoractiviteit is. Intracraniale tumoren dienen inactief te zijn en antitumortherapie moet afgerond zijn, voordat groeihormoondeficiëntietherapie mag gestart worden. De behandeling moet worden onderbroken als er sprake is van tumorgroei.

Zomacton mag niet gebruikt worden ter bevordering van de groei bij kinderen bij wie de epifysaire schijven reeds zijn gesloten.

Patiënten met een acute ernstige ziekte die complicaties vertonen ten gevolge van openhartchirurgie, abdominale chirurgie, multipele traumata na ongeval, acuut respiratoir lijden of gelijkaardige condities, mogen niet worden behandeld met Zomacton.

Bij kinderen met chronisch nierfalen moet behandeling met Zomacton beëindigd worden in het geval van een niertransplantatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Door de aanwezigheid van benzylalcohol als hulpstof kan Zomacton toxische en anafylactoïde reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar en mag het niet toegediend worden aan premature baby's of pasgeborenen.

Zomacton is niet geïndiceerd voor behandeling op lange termijn van pediatrische patiënten die groeiachterstand hebben te wijten aan genetisch bevestigd Prader-Willisyndroom, tenzij ook de diagnose van groeihormoondeficiëntie is gesteld. Er zijn gevallen gerapporteerd van slaapapneu en plotselinge dood na het starten van de behandeling met groeihormonen bij pediatrische patiënten met Prader-Willisyndroom die een of meer van de volgende risicofactoren vertoonden: ernstige obesitas, voorgeschiedenis van obstructie van de bovenste luchtwegen of slaapapneu of ongeïdentificeerde respiratoire infectie.

Zeldzame gevallen van benigne intracraniale hypertensie werden beschreven. In het geval van ernstige of terugkomende hoofdpijn, visuele problemen en nausea/braken is een fundusoscopisch onderzoek naar papiloedeem aanbevolen. Indien papiloedeem bevestigd wordt, moet de diagnose van benigne intracraniale hypertensie overwogen worden en in voorkomend geval moet de behandeling met groeihormoon gestaakt worden (zie ook rubriek 4.8). Momenteel is er onvoldoende bewijs om een klinische beslissingsrichtlijn te maken bij patiënten bij wie de intracraniale hypertensie voorbij is. In geval de groeihormoontherapie herstart wordt, is een zorgvuldige monitoring van symptomen van intracraniale hypertensie noodzakelijk.

Leukemie werd vastgesteld bij een klein aantal patiënten met groeihormoondeficiëntie die behandeld werden met somatropine, maar eveneens bij niet-behandelde patiënten. Er is echter geen bewijs dat de incidentie van leukemie toeneemt bij patiënten die groeihormoon hebben ontvangen, zonder dat er predisponerende factoren aanwezig waren.

Zoals met alle somatropinebevattende producten, kan een klein percentage van de patiënten antilichamen ontwikkelen voor somatropine. De bindingscapaciteit van deze antilichamen is laag en er is geen effect op de mate van groei. Iedere patiënt die niet reageert op de therapie, moet getest worden op de aanwezigheid van antilichamen voor somatropine.

Groeihormoon verhoogt de extrathyroïdale conversie van T4 in T3 en kan op die manier beginnende hypothyreoïdie maskeren. Daarom dient bij alle patiënten de thyreoïdfunctie gecontroleerd te worden. Bij patiënten met hypopituitarisme moet de standaard substitutietherapie nauwgezet gecontroleerd worden wanneer somatropine wordt toegediend.

Omdat somatropine de insulinegevoeligheid kan reduceren, moeten patiënten gecontroleerd worden op bewijs voor glucose-intolerantie. Voor patiënten met diabetes mellitus kan het nodig zijn dat de

insulinedosering moet worden aangepast nadat een behandeling met een somatropinebevattend product wordt gestart. Patiënten met diabetes mellitus of een glucosetolerantie moeten nauwgezet gecontroleerd worden tijdens behandeling met somatropine. Zomacton moet ook met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een predisponerende familiegeschiedenis voor de ziekte.

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-geïdiagnosticeerd centraal (secundair) hypoadrenalisme worden vastgesteld, en glucocorticoïd substitutietherapie kan nodig zijn. Bovendien kan het voor patiënten die worden behandeld met glucocorticoïd substitutietherapie voor eerder geïdiagnosticeerd 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).

Patiënten met een groeihormoondeficiëntie als gevolg van een intracraniaal letsel dienen frequent te worden onderzocht om na te gaan of het onderliggende pathologische proces verder evolueert of zich opnieuw manifesteert. Bij patiënten die in hun kindertijd kanker hebben overleefd, werd een verhoogd risico op een tweede neoplasma gemeld bij patiënten die behandeld werden met somatropine na hun eerste neoplasma. Intracraniale tumoren, in het bijzonder meningiomen, bij patiënten behandeld met bestraling van het hoofd voor hun eerste neoplasma, waren de meest voorkomende van deze tweede neoplasmata.

Indien de letsels verder evolueren of zich opnieuw manifesteren, moet de behandeling met Zomacton worden stopgezet.

Bij patiënten met antecedenten van kwaadaardige aandoeningen moet speciale aandacht besteed worden aan tekenen en symptomen van recidieven.

Scoliose kan bij ieder kind verergeren tijdens snelle groei. Tekenen van scoliose moeten worden opgevolgd tijdens de behandeling met somatropine.

Een verplaatsing van de epifyse van de femurkop komt vaker voor bij patiënten die endocriene stoornissen vertonen. Een patiënt die met Zomacton behandeld wordt en mank gaat lopen of klaagt over pijn in heupen of knieën, dient door een arts onderzocht te worden.

De invloeden van een behandeling met groeihormoon op het herstel van patiënten werden bestudeerd tijdens twee placebogecontroleerde studies waarbij 522 ernstig zieke volwassen patiënten waren betrokken, die complicaties vertoonden ten gevolge van openhartchirurgie, abdominale chirurgie, multipole accidentele traumata of acuut respiratoir lijden.

De mortaliteit was hoger (42% vs. 19%) bij patiënten behandeld met groeihormonen (doses van 5,3 tot 8 mg/dag) in vergelijking met patiënten die een placebo kregen. Gebaseerd op deze informatie, mogen dergelijke patiënten niet worden behandeld met groeihormonen. Aangezien er geen informatie beschikbaar is over de veiligheid van een substitutietherapie met groeihormonen bij acute ernstig zieke patiënten, dienen in deze situatie de voordelen van een voortgezette therapie te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's.

Pancreatitis

Hoewel zeldzaam, moet pancreatitis worden overwogen bij patiënten die met somatropine behandeld worden en die buikpijn ontwikkelen, vooral bij kinderen.

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige behandeling met glucocorticoïden remt de groeibevorderende effecten van Zomacton. Patiënten met een ACTH-deficiëntie moeten hun glucocorticoïd-substitutietherapie zorgvuldig laten aanpassen om elk remmend effect op de groei te voorkomen.

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

Hoge doses androgenen, oestrogenen of anabole steroïden kunnen de botrijping versnellen en bijgevolg de toename tot de finale lengte verminderen.

Aangezien somatropine een toestand van insulineresistentie kan induceren, is het bij diabetespatiënten die gelijktijdig met Zomacton behandeld worden, soms nodig om de dosis insuline aan te passen.

Gegevens afkomstig van een interactiestudie uitgevoerd bij volwassenen met een groeihormoondeficiëntie suggereren dat een behandeling met somatropine aanleiding kan geven tot een stijging van de klaring van bestanddelen die gemetaboliseerd worden door de cytochroom-P450-iso-enzymen. De klaring van de bestanddelen gemetaboliseerd door het cytochroom P450 3A4 (vb. geslachtshormonen, corticosteroïden, anticonvulsiva en ciclosporine) kan uitzonderlijk verhoogd zijn resulterend in lagere plasmaconcentraties van deze bestanddelen. De klinische significantie ervan is niet gekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling aan Zomacton tijdens de zwangerschap. Er zijn geen gegevens over het gebruik van Zomacton tijdens de zwangerschap bij dieren. (zie rubriek 5.3 “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”)

Daarom wordt Zomacton niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd met somatropinebevattende producten bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is onbekend of somatropine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom moet voorzichtigheid betracht worden wanneer somatropinebevattende producten worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

Zomacton heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Subcutane toediening van het groeihormoon kan ter hoogte van de injectiezone tot toename of verlies van vetweefsel leiden. In zeldzame gevallen is er sprake van pijn en jeuk ter hoogte van de injectiezone.

Systeem/orgaan- klassen	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Zeer zelden (< 1/10 000)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			anemie		
Hartaandoeningen			tachycardie, (volwassenen) hypertensie	(kinderen) hypertensie	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			vertigo		
Endocriene aandoeningen		hypothyreoïdie			
Oogaandoeningen			papiloedeem,		

Systeem/orgaan- klassen	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Zeer zelden (< 1/10 000)
			diplopie		
Maagdarmsstelsel- aandoeningen			braken, buikpijn, flatulentie, nausea	diarree	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	(volwassenen) oedeem, (volwassenen) perifeer oedeem	(kinderen) oedeem, (kinderen) perifeer oedeem, reacties op de injectieplaats, asthenie	zwakheid, atrofie op de injectieplaats, hemorragie op de injectieplaats, knobbel op de injectieplaats, hypertrofie		
Immuunsysteem- aandoeningen		vorming van antilichamen			
Onderzoeken				abnormale nierfunctie- testen	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen	(volwassenen) milde hyperglykemie	(kinderen) verminderde glucosetolerantie	hypoglykemie, hyperfosfatemie	diabetes mellitus type II	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	(volwassenen) artralgie, (volwassenen) myalgie	(kinderen) artralgie, (kinderen) myalgie, (volwassenen) stijfheid in de extremiteten	spieratrofie, botpijn, carpaal tunnelsyndroom, (kinderen) stijfheid in de extremiteten		
Neoplasmata, benigne en maligne en niet-gespecificeerd			maligne neoplasma, neoplasma		(kinderen) leukemie
Zenuwstelsel- aandoeningen	(volwassenen) hoofdpijn, (volwassenen) paresthesie	hoofdpijn, hypertonie, (volwassenen) slapeloosheid	slaperigheid, nystagmus	neuropathie, verhoogde intracraniale druk, (kinderen) slapeloosheid, (kinderen) paresthesie	
Psychische stoornissen			persoonlijkheids- stoornissen		
Nier- en urineweg- aandoeningen			urinaire incontinentie, hematurie, polyurie, urinefrequentie/ pollakiurie, urineafwijkingen		
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen			genitale afscheiding, gynaecomastie		
Huid- en onderhuid- aandoeningen			lipodystrofie, huidatrofie, exfoliatieve dermatitis, urticaria, hirsutisme, huidhypertrofie		

Postmarketing werd pancreatitis gemeld tijdens de GH-therapie (frequentie onbekend).

Antilichamen tegen somatropine: het eiwit somatropine kan aanleiding geven tot de vorming van antilichamen. Afhankelijk van het betrokken product werden deze antilichamen geïdentificeerd in een welbepaald percentage van de behandelde populatie. Hun bindingscapaciteit en titers zijn in het algemeen laag zonder klinische consequentie. Desalniettemin moeten testen op antilichamen voor

somatropine uitgevoerd worden wanneer er sprake is van het ontbreken van een respons op somatropinetherapie.

Leukemie: gevallen van leukemie (zeer zelden) zijn gerapporteerd bij kinderen met een groeihormoondeficiëntie, van wie sommigen behandeld werden met somatropine en die geïncubeerd zijn in postmarketingonderzoek. Er is echter geen bewijs voor een verhoogd risico op leukemie zonder predisponerende factoren.

Epifysiolyse van de femurkop en de Legg-Calve-Perthesziekte zijn gerapporteerd bij kinderen die behandeld werden met groeihormonen. Epifysiolyse van de femurkop komt meer voor in het geval van endocriene afwijkingen en Legg-Calve-Perthes in het geval van korte gestalte. Het is echter onbekend of deze twee pathologieën al of niet meer frequent optreden bij een behandeling met somatropine. Een ongemak zoals pijn in de heup en/of de knie moet de diagnose aan het licht brengen.

Andere bijwerkingen kunnen beschouwd worden als een klasse-effect, zoals hyperglykemie veroorzaakt door een vermindering in insulinegevoeligheid, afname van de hoeveelheid vrije thyroxine en de mogelijke ontwikkeling van een benigne intracraniale 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie

Postbus 97, B-1000 Brussel, Madou

website: www.eenbijwerkingmelden.be – e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

De aanbevolen dosis Zomacton mag niet worden overschreden.

Hoewel bij behandeling met het groeihormoon nog geen enkel geval van overdosering met Zomacton werd gemeld, kan acute overdosering in een eerste fase tot hypoglykemie leiden; deze fase wordt door een hyperglykemische fase gevolgd.

De effecten van het herhaald en langdurig toedienen van doses met Zomacton die de aanbevolen dosis overschrijden, zijn niet gekend. Dit zou kunnen leiden tot objectieve en subjectieve tekenen en symptomen die gelijken op de gekende effecten van een overmaat aan menselijk groeihormoon (bijv. acromegalie).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: somatropine en somatropine-agonisten.

ATC-code: H01AC01.

Farmacodynamische eigenschappen

Identiek aan hypofysair menselijk groeihormoon (pit-hGH) wat betreft aminozuursequentie, ketenlengte (191 aminozuren) en farmacokinetisch profiel. Men kan verwachten dat Zomacton dezelfde farmacologische eigenschappen bezit als het endogene hormoon.

Werkingsmechanisme

Skelet

Het groeihormoon brengt een doorgaans proportionele groei van de skeletbeenderen tot stand. Bij kinderen met een bevestigde hypofysaire groeihormoondeficiëntie werd na toediening van Zomacton een lineaire groei aangetoond. De meetbare toename van de lichaamslengte na toediening van Zomacton is het gevolg van een effect op de epifysaire platen van de lange beenderen. Bij kinderen met een groeihormoondeficiëntie zorgt Zomacton voor een versnelling van de groeisnelheid en voor

een toename van de IGF-1-concentratie (Insuline-like Growth Factor-1/Somatomedine-C) die vergelijkbaar zijn met deze die worden waargenomen na behandeling met het hypofysaire groeihormoon. Er wordt ook een toename van de gemiddelde concentratie van de alkalische fosfatasen in het serum waargenomen.

Andere organen en weefsels

Er is ook een toename van het volume van de andere weefsels; deze verloopt proportioneel met de totale toename van het lichaamsgewicht. Dit geldt met name voor het bindweefsel, de huid en aanhangsels, de skeletspieren (toename van het aantal en de omvang van de cellen), de thymus, de lever (door celproliferatie), en lichte toename van de gonaden, de bijnieren en de schildklier. Er werd geen gedisperportioneerde toename van de huid en de platte beenderen, noch een versnelde seksuele rijping waargenomen tijdens substitutiebehandeling met het groeihormoon.

Eiwit-, koolhydraat- en vetmetabolisme

Onder invloed van het groeihormoon wordt stikstof weerhouden en stijgt het transport van aminozuren in de weefsels. Beide systemen stimuleren de eiwitsynthese. Het verbruik van koolhydraten en de lipogenese worden door het groeihormoon vertraagd. In hoge doses of bij ontbreken van insuline gedraagt het groeihormoon zich als diabetogeen product dat effecten teweegbrengt die typisch worden waargenomen in nuchtere toestand (d.w.z. koolhydratenintolerantie, inhibitie van de lipogenese, mobilisatie van vetten en ketose).

Mineralenmetabolisme

Als gevolg van de behandeling met groeihormoon treedt er retentie op van natrium, kalium en fosfor. Het verhoogde verlies van calcium via de nieren wordt gecompenseerd door een verhoogde absorptie in de darmen. Bij patiënten die met Zomacton of met het hypofysaire groeihormoon worden behandeld, treedt er geen significante verandering op van het calciumgehalte in het serum. Zowel bij toediening van Zomacton als van het hypofysaire groeihormoon treedt er een stijging op van het anorganische fosfaatgehalte in het serum. De accumulatie van deze mineralen is de uiting van een verhoogde behoefte tijdens de weefselsynthese.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vierentwintig (24) gezonde volwassen vrijwilligers kregen 1,67 mg somatropine toegediend via s.c.-injectie. Piekplasmawaarden van ongeveer 17 ng/ml werden ongeveer 4 uur na toediening van het geneesmiddel waargenomen. Het schijnbare distributievolume (V/F) voor somatropine bedroeg 48 liter, de schijnbare klaring (CL/F) was 15 l/h en er werd een terminale halfwaardetijd van 2,2 uur waargenomen.

Gegevens van andere somatropinebevattende producten suggereren dat de biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediend somatropine ongeveer 80% bedraagt bij gezonde volwassenen en dat zowel de lever als de nieren belangrijke eiwitkataboliserende organen blijken te zijn die de substantie elimineren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij enkelvoudige dosering

Toxiciteitsstudies bij enkelvoudige dosering werden uitgevoerd op ratten (intramusculaire toediening van 10 mg/kg), honden en apen (intramusculaire dosis van 5 mg/kg, overeenstemmend met een 50 – 100voud van de therapeutische dosis toegepast bij mensen). Bij geen enkele van deze species vond men enige evidentie van geneesmiddelgerelateerde toxiciteit.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Geen relevante toxische effecten werden geobserveerd in een studie op ratten die doses van 1,10 mg/kg/dag gedurende 30 dagen en 0,37 mg/kg/dag gedurende 90 dagen toegediend kregen.

Reproductietoxiciteit, mutageen en carcinogeen potentieel

Somatropine, geproduceerd door recombinant-DNA-technologie, is identiek aan endogeen menselijk hypofysair groeihormoon. Het bezit dezelfde biologische eigenschappen en wordt gewoonlijk

toegediend in fysiologische doses. Daarom werd het niet noodzakelijk geacht om de volledige resem van toxicologische studies uit te voeren. Ongewenste effecten op voortplantingsorganen, zwangerschap en borstvoeding zijn onwaarschijnlijk en er valt evenmin carcinogeen potentieel te verwachten. Een mutageniciteitsstudie toonde de afwezigheid van mutageen potentieel aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Mannitol

Oplosmiddel

Natriumchloride

Benzylalcohol

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie mag de oplossing gedurende maximaal 14 dagen worden bewaard in de koelkast (2°C – 8°C).

Injectieflacon rechtopstaand bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in injectieflacon (type I-glas) met een stop (grijze halobutyl rubber), een verzegeling en een “flip-off” sluiting + 3,5 ml oplosmiddel in een ampul (type I-glas).

Verpakkingsgrootte van 1, 5 en 10.

of

Poeder in injectieflacon (type I-glas) met een stop (grijze halobutyl rubber), een verzegeling en een “flip-off” sluiting + 3,5 ml oplosmiddel in een ampul (type I-glas), een injectiespuit (polypropyleen) met plunjer (polypropyleen), een verzegeling en een injectienaald (roestvrij staal).

Verpakkingsgrootte van 5.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie

Het poeder mag alleen worden opgelost met het bijgeleverde oplosmiddel.

Twee concentraties kunnen worden bereid afhankelijk van de gebruikte hoeveelheid oplosmiddel:

- toediening met een injectiespuit of Ferring Pen (niet bijgeleverd in de verpakking): gebruik 1,3 ml oplosmiddel voor een concentratie van 3,3 mg/ml (rekening houdend met de volledige inhoud van de injectieflacon die groter is dan 4 mg).

- toediening met alleen een injectiespuit: gebruik 3,2 ml oplosmiddel voor een concentratie van 1,3 mg/ml (rekening houdend met de volledige inhoud van de injectieflacon die groter is dan 4 mg).

De reconstitutie van het poeder met het oplosmiddel en de toediening van de oplossing voor injectie moeten worden uitgevoerd met een injectiespuit en een injectienaald.

De reconstitutie moet worden uitgevoerd volgens goede praktijkregels en met bijzondere aandacht voor de asepsis.

1. Was de handen.
2. Bevestig de injectienaald in de gemerkte injectiespuit. Verwijder het plastic dopje van de injectieflacon. Veeg de bovenzijde van de injectieflacon schoon met een alcoholdoekje om contaminatie van de inhoud te voorkomen. Raak de rubberen stop niet aan na het schoonvegen.
3. Verbreek de bovenzijde van de ampul met oplosmiddel. Verwijder de plastic beschermhuls van de injectienaald. Let erop dat de plunjer volledig ingeduwd is voordat u de injectienaald in de ampul plaatst.
4. Zuig langzaam het vereiste volume op in de injectiespuit.
5. Plaats de injectienaald in het midden van de gereinigde rubberen stop en in de injectieflacon. Injecteer het oplosmiddel langzaam in de injectieflacon en richt de vloeistofstroom tegen de glaswand om schuimvorming te voorkomen.
6. Gooi de injectienaald en -spuit weg in de afvalcontainer voor scherpe voorwerpen.
7. De injectieflacon moet vervolgens zachtjes worden rondgedraaid totdat de inhoud volledig opgelost is tot een heldere en kleurloze oplossing.

Aangezien het poeder voornamelijk eiwitten bevat, wordt schudden of krachtig mengen niet aanbevolen. Als de oplossing na het mengen troebel is of deeltjes bevat, moet de injectieflacon met zijn inhoud worden weggegooid.

Als de oplossing troebel is na bewaring in de koelkast, moet de oplossing terug op kamertemperatuur (25°C) worden gebracht. Wanneer de oplossing troebel blijft of wanneer er verkleuring optreedt, moet de injectieflacon met zijn inhoud worden weggegooid.

De oplossing moet binnen 14 dagen na reconstitutie worden gebruikt bij bewaring in een koelkast. Alle ongebruikte oplossing in de injectieflacon dient te worden vernietigd op het einde van de 14-daagse bewaarperiode.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Ferring nv, Capucienenlaan 93C, B-9300 Aalst

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

BE157053

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 januari 1992.

Datum van laatste verlenging: 21 juni 2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 05/2022