

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

Somatropine wordt bekomen door recombinant-DNA-technologie met een *Escherichia coli*-stam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit of witachtig.

Het oplosmiddel is een heldere oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pediatrische patiënten

Humatrope is geïndiceerd voor de behandeling op lange termijn van kinderen met een groeivertraging, veroorzaakt door een onvoldoende secretie van endogeen groeihormoon.

Humatrope is ook geïndiceerd voor de behandeling van groeivertraging in associatie met het Turner-syndroom bevestigd door chromosoomanalyse.

Humatrope is ook geïndiceerd voor de behandeling van groeivertraging in associatie met chronische nierinsufficiëntie bij prepuberale kinderen.

Humatrope is ook geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met een groeideficiëntie gecombineerd met een SHOX-deficiëntie bewezen door een DNA-analyse.

Humatrope is ook geïndiceerd bij groeistoornissen (huidige lengte SDS < -2,5 en met een voor ouderlengte gecorrigeerde lengte SDS < -1) bij kinderen die bij de geboorte te klein zijn voor de duur van de zwangerschap (*small for gestational age*: SGA), met een geboortegewicht en/of -lengte kleiner dan -2 SD, die op een leeftijd van 4 jaar of ouder nog geen inhaalgroei hebben vertoond (groeisnelheid SDS < 0 gedurende het laatste jaar).

Volwassen patiënten

Humatrope is geïndiceerd als substitutietherapie bij volwassenen met een uitgesproken tekort aan groeihormoon.

De patiënten met een ernstige groeihormoondeficiëntie op volwassen leeftijd, zijn patiënten met gekende hypothalamo-hypofysaire aandoening en met tenminste één andere hypofysaire hormoondeficiëntie met uitzondering van prolactine. Deze patiënten zouden één enkele dynamische test moeten ondergaan om een groeihormoondeficiëntie te bevestigen of uit te sluiten. Bij patiënten met een geïsoleerde groeihormoondeficiëntie, opgetreden tijdens de kinderjaren (zonder aanwijzing van een hypothalamo-hypofysaire aandoening of bestraling van het hoofd) zijn 2 dynamische tests aangewezen, behalve voor patiënten met een lage IGF-1 waarde (<2 S.D.) bij dewelke één enkele test kan overwogen worden. De limietwaarde van de dynamische test die de diagnose bepaalt, dient strikt te zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet individueel worden aangepast in functie van de behoeften van de patiënt, hoewel voor:

Pediatrische patiënten: tekort aan groeihormoon

De aanbevolen dosis bedraagt 0,025-0,035 mg per kilogram lichaamsgewicht per dag, toegediend via subcutane injectie.

Dit komt overeen met ongeveer 0,7 - 1,0 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag.

Volwassen patiënten: tekort aan groeihormoon

De aanbevolen dosis om de behandeling te starten bedraagt 0,15-0,30 mg/dag. Een lagere dosis kan noodzakelijk zijn bij oudere en zwaarlijvige patiënten.

De dosis kan, in functie van de noden, trapsgewijs verhoogd worden op basis van de klinische respons en de IGF-1 serumconcentraties.

De totale dagelijkse dosis mag gewoonlijk niet groter zijn dan 1 mg.

De IGF-1 serumconcentraties zouden onder de hoogste limiet van de normale waarden aangepast aan de leeftijd moeten blijven. De minimale doeltreffende dosis dient gebruikt te worden; deze kan verminderen met de leeftijd.

Vrouwen kunnen hogere dosissen nodig hebben dan mannen, terwijl mannen in de loop van de tijd een toenemende IGF-1-gevoeligheid vertonen. Dit betekent dat er een risico bestaat dat vrouwen, vooral diegenen onder orale oestrogenenbehandeling, onderbehandeld worden, terwijl mannen overbehandeld worden.

De dosis somatropine zou moeten worden verlaagd in geval van aanhoudend oedeem of ernstige paresthesiën om de ontwikkeling van een carpale-tunnelsyndroom te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Patiënten met Turner-syndroom

De aanbevolen dosis bedraagt 0,045-0,050 mg per kilogram lichaamsgewicht per dag en wordt bij voorkeur 's avonds via subcutane injectie toegediend.

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

Prepuberale pediatrische patiënten met chronische nierinsufficiëntie

De aanbevolen dosis bedraagt 0,045-0,050 mg/kg lichaamsgewicht per dag, toegediend via subcutane injectie.

Pediatrische patiënten met een SHOX-deficiëntie

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

Groeistoornissen bij pediatrische patiënten geboren met een kleine gestalte voor de duur van de zwangerschap (SGA)

De aanbevolen dosis is 0,035 mg/kg lichaamsgewicht per dag (1 mg/m² lichaamsoppervlak per dag), toegediend via subcutane injectie totdat de finale lengte is bereikt (zie rubriek 5.1.).

De behandeling dient te worden stopgezet na het eerste jaar behandelen indien de groeisnelheid SDS kleiner is dan + 1 SDS. De behandeling dient te worden stopgezet indien de groeisnelheid < 2 cm/jaar is en, indien bevestiging nodig is, de botleeftijd bij meisjes > 14 jaar en bij jongens > 16 jaar is, wat overeenkomt met het sluiten van de epifysairschijven.

Wijze van toediening

Humatrope wordt na reconstitutie via subcutane injectie toegediend.

Het is aanbevolen niet steeds op dezelfde plaats te prikken en dit om atrofie van het vetweefsel 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 wanneer er enig bewijs is van de activiteit van een tumor. Intracranieële tumoren moeten inactief zijn en antitumorth therapie moet zijn voltooid voordat de GH-therapie mag worden gestart. De behandeling moet worden beëindigd als er bewijs is van tumorgroei.

Humatrope gereconstitueerd met zijn oplosmiddel mag niet worden gebruikt bij patiënten die een bekende gevoeligheid voor metacresol en/of glycerine vertonen.

Humatrope niet gebruiken voor het versnellen van de groei bij kinderen met vergroeide epifysen.

Een behandeling met groeihormoon niet opstarten bij patiënten die zich in een acute kritieke toestand bevinden als gevolg van complicaties na een open hart ingreep of een abdominale ingreep of als gevolg van een polytrauma of bij patiënten met acute respiratoire insufficiëntie (zie rubriek 4.4).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

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

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

Bij patiënten die mogelijk tijdens hun kinderjaren met groeihormoon werden behandeld tot hun finale lengte werd bereikt, zou het tekort aan groeihormoon opnieuw moeten geëvalueerd worden na de fusie van de epifysen, vooraleer eventueel de substitutiebehandeling gestart wordt met de aanbevolen dosis voor volwassenen.

De diagnose en de behandeling met Humatrope moet gestart en opgevolgd worden door een gekwalificeerde arts, die ervaren is in het diagnosticeren en het behandelen van patiënten met groeihormoondeficiënties.

Momenteel zijn er geen gegevens die toelaten aan te tonen dat een behandeling met groeihormoon de kans op recidieven of progressie van intracraniale neoplasma's beïnvloedt, maar de standaard klinische praktijk

vereist geregelde beeldonderzoeken van de hypofyse bij patiënten met een voorgeschiedenis van een hypofysaire aandoening. Een referentie CT-scan is aanbevolen bij deze patiënten vooraleer een substitutiebehandeling met groeihormoon op te starten.

Bij patiënten die als kind kanker gehad hebben en die behandeld worden met somatropine, is een hoger risico op een secundair neoplasma (benigne of maligne) gerapporteerd. Van deze secundaire neoplasma's kwamen vooral intracraniale tumoren het meest voor.

Bij ernstige en terugkerende hoofdpijn, gezichtsproblemen, nausea of braken is een fundoscopie aangewezen om papiloedeem op te sporen. In geval van papiloedeem moet worden gedacht aan de mogelijkheid van benigne intracraniale hypertensie. Zo nodig, moet de behandeling met groeihormoon worden onderbroken.

De huidige gegevens volstaan niet om een klinische beslissing te nemen bij patiënten met genezen intracraniale hypertensie. Als de behandeling met groeihormoon wordt hervat, moet de patiënt aandachtig worden gevolgd op symptomen van intracraniale hypertensie.

Patiënten met endocriene stoornissen, waaronder groeihormoondeficiëntie, ontwikkelen frequenter een verplaatsing van het epifyseplateau van het femur. Elk kind, dat tijdens de behandeling begint te manken, moet worden onderzocht.

Groeihormoon verhoogt de extrathyroïdale conversie van T4 naar T3 en kan hierdoor een subklinische hypothyroïdie onthullen. De schildklierfunctie dient daarom gevolgd te worden bij alle patiënten.

Bij patiënten met hypothyroïdie moet de standaard substitutietherapie met schildklierhormonen sterk gecontroleerd worden tijdens de gelijktijdige toediening van groeihormoon.

Bij kinderen moet de behandeling worden voortgezet tot het einde van de groei. Het is aangeraden de aanbevolen dosering niet te overschrijden gezien het potentiële risico op acromegalie, hyperglycemie en glucosurie.

Bij een groeivertraging, onrechtstreeks gepaard met een chronische nierinsufficiëntie, moeten de patiënten gedurende één jaar opgevolgd worden alvorens met somatropine een behandeling te starten, dit ter bevestiging van de groeistoornis. Teneinde de nierfunctie te beschermen moet een conservatieve behandeling van de nierinsufficiëntie (inclusief de controle van de acidose, de hyperparathyroïdie en de voedingtoestand één jaar vóór de behandeling) ingezet worden. Deze moet gedurende de hele behandelingsperiode met somatropine onderhouden worden. Bij de niertransplantatie moet de groeihormoonbehandeling gestopt worden.

De effecten van het groeihormoon tijdens de herstelfase werden bestudeerd tijdens twee klinische placebogecontroleerde klinische studies bij 522 volwassen patiënten waarvan de kritieke toestand te wijten was aan de complicaties van open hart ingrepen of abdominale operaties, polytraumata of acute respiratoire insufficiëntie. De mortaliteit was hoger (41,9% versus 19,3%) bij de patiënten behandeld met groeihormoon (dosissen van 5,3-8 mg per dag) dan bij de patiënten die placebo kregen. De onschadelijkheid van een continue behandeling werd niet aangetoond bij patiënten die substitutiedosissen kregen in de erkende indicaties en die dit type ziekte ontwikkelden. Zo moet men bij de patiënten in acute kritieke toestand het potentieel voordeel van het voortzetten van de behandeling afwegen tegenover het potentieel opgelopen risico.

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

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-gediagnosticeerd centraal (secundair) hypoadrenalisme worden vastgesteld, en glucocorticoïd substitutietherapie kan nodig zijn. Bovendien kan het voor patiënten die worden behandeld met glucocorticoïd substitutietherapie voor eerder gediagnosticeerd hypoadrenalisme nodig zijn een verhoging van hun onderhouds- of stressdosisen door te voeren na de start van de behandeling met somatropine (zie rubriek 4.5).

Behalve bij patiënten met het Prader-Willi syndroom bij wie ook een diagnose van groeihormoontekort gesteld werd, is Humatrope niet aangewezen bij de behandeling van patiënten met een groeitekort geassocieerd met een genetisch aangetoond Prader-Willi syndroom.

Gevallen van slaapapnoea en van plotse dood werden gerapporteerd na het begin van een behandeling met groeihormonen bij patiënten met het Prader-Willi syndroom die een of meerdere van de volgende risicofactoren hadden: ernstige zwaarlijvigheid, voorgeschiedenis van verstopping van de bovenste luchtwegen of van slaapapnoea of van niet-geïdentificeerde luchtwegeninfectie.

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 de somatropinebehandeling. Patiënten met diabetes of met glucose-intolerantie dienen gedurende de behandeling met somatropine grondig gecontroleerd te worden.

Bejaarde patiënten (leeftijd $\geq$ 65 jaar) zijn gevoeliger voor de werking van Humatrope. Ze zijn meer onderhevig aan de ontwikkeling van (ernstige) bijwerkingen.

De ervaring bij patiënten ouder dan 80 jaar is beperkt.

Er zijn geen gegevens over behandeling op lange termijn bij volwassenen.

Bij kinderen geboren met een te kleine gestalte voor de duur van de zwangerschap (SGA), moeten andere medische oorzaken of behandelingen die een groeistoornis zouden kunnen verklaren worden uitgesloten voordat een behandeling wordt gestart.

Bij kinderen geboren met SGA wordt aangeraden een nuchtere insuline- en bloedglucosespiegel te bepalen vóór de start van de behandeling en daarna jaarlijks. Bij patiënten met een verhoogde kans op diabetes mellitus (bijvoorbeeld familiale geschiedenis van diabetes, obesitas, ernstige insulineresistentie, acanthosis nigricans) moet een orale glucosetolerantie test (OGTT) uitgevoerd worden. 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 aangeraden de plasma IGF-I concentratie te meten vóór de start van de behandeling en daarna tweemaal per jaar. Indien, na herhaalde metingen, de IGF-I spiegel de + 2 SD overschrijdt, in vergelijking met referenties voor geslacht, leeftijd en puberale status, dan zou de IGF-I/IGFBP-3 ratio als richtlijn voor een eventuele dosisaanpassing kunnen worden gebruikt.

De behandeling van patiënten geboren met SGA en bij patiënten met een SHOX-deficiëntie rond de aanvang van de puberteit is niet aanbevolen gezien de beperkte ervaring.

Een deel van de lengtetoenamen verkregen door kinderen met een kleine gestalte, geboren met SGA, te behandelen met groeihormoon kan verloren gaan als de behandeling wordt stopgezet voordat de finale lengte is bereikt.

Pancreatitis

Hoewel het zelden voorkomt, moet rekening gehouden worden met pancreatitis bij patiënten die behandeld worden met somatropine en die abdominale pijn ontwikkelen, vooral bij kinderen.

Progressie van scoliose bij pediatrische patiënten

Progressie van scoliose kan zich bij elk kind voordoen tijdens een groeispurt. Tekenen van scoliose moeten opgevolgd worden tijdens de behandeling.

Hulpstoffen met bekend effect

Humatrope bevat minder dan 1 millimol natrium per dosis (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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 hyperglycemie aan te passen.

Gelijktijdige behandeling met glucocorticoïden remt de groeibevorderende effecten van Humatrope. Patiënten met 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 substitutietherapie onwerkzaam maken (zie rubriek 4.4).

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

Somatropine kan de activiteit van het cytochroom P450 (CYP) enzyme bij mensen verhogen. Dit kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties en afgenomen werkzaamheid van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A, zoals geslachtshormonen, corticosteroïden, cyclosporine en anti-epileptica.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Reproductiestudies bij dieren werden niet uitgevoerd met Humatrope. Het is niet bekend of Humatrope schadelijk is voor de foetus wanneer het toegediend wordt aan zwangere patiënten of dat het de reproductiecapaciteit beïnvloedt. Humatrope dient enkel in geval van hoogste noodzaak aan een zwangere vrouw toegediend te worden.

Geen enkele studie werd uitgevoerd met Humatrope tijdens de borstvoeding. Het is niet bekend of dit geneesmiddel wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daar veel geneesmiddelen in de moedermelk worden uitgescheiden, is voorzichtigheid geboden wanneer Humatrope wordt toegediend tijdens de borstvoeding.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De volgende lijst geeft de bijwerkingen weer, alsook hun frequentie en is gebaseerd op klinische studies en spontane rapportering na het op de markt brengen.

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheid voor oplosmiddelen (metacresol/glycerol): 1% - 10%.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof: frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Endocriene aandoeningen

Afname van de schildklierfunctie: 1 % - 10 %.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vergroting van de borstklier: 0,1 % - 1 %.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Matige hyperglycemie: 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.

Insulineresistentie.

Zenuwstelselaandoeningen

Benigne intracraniele hypertensie: 0,01 % - 0,1 %.

Hoofdpijn: > 10 % bij volwassenen.

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

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

Carpale tunnelsyndroom: 1 % - 10 % bij volwassenen.

Bloedvataandoeningen

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Dyspneu: 1 % - 10 % bij volwassenen.

Slaapapneu: 1 % - 10 % bij volwassenen.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

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

Artritis, pijn en gewrichtsstoornissen: > 10 % bij volwassenen.

Progressie van scoliose: 1 % - 10 % bij kinderen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zwakte: 0,1 % - 1 %.

Pijn ter hoogte van de injectieplaats (reactie): 1 % - 10 %.

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

Onderzoeken

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

Pediatrische patiënten

Tijdens klinische studies hebben ongeveer 2 % van de patiënten met een tekort aan endogeen groeihormoon, die met Humatrope werden behandeld, antistoffen tegen het groeihormoon ontwikkeld. Tijdens de klinische studies bij patiënten met het Turner-syndroom - een indicatie waarbij de toegediende dosissen hoger zijn - ontwikkelden tot 8 % van deze patiënten antilichamen tegen het groeihormoon. Deze antistoffen hebben slechts een zwakke bindingscapaciteit en interfereerden niet met de therapeutische respons. Het onderzoek

op antilichamen tegen groeihormoon zou moeten uitgevoerd worden bij patiënten die niet op de behandeling reageren.

Een vroegtijdige lichte oedeem van voorbijgaande aard werd vastgesteld tijdens de behandeling.

Een klein aantal gevallen van leukemie werd vastgesteld bij kinderen die werden behandeld met groeihormoon. Het werd nochtans niet aangetoond dat de incidentie van leukemie verhoogd zou zijn bij patiënten behandeld met groeihormoon en zonder voorbeschikkende factoren.

Volwassen patiënten

Bij patiënten bij wie het tekort aan groeihormoon zich op volwassen leeftijd ontwikkeld heeft, werden in het begin van de behandeling oedeem, spierpijn, gewrichtspijn en gewrichtsstoornissen gerapporteerd; deze zijn meestal van voorbijgaande aard.

Volwassen patiënten behandeld met groeihormoon, ten gevolge van een tekort aan groeihormoon tijdens de kinderjaren, rapporteren minder bijwerkingen dan degenen waarbij de diagnose van het tekort is gesteld op volwassen leeftijd.

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

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

4.9 Overdosering

Een acute overdosering kan aanvankelijk een hypoglycemie veroorzaken gevolgd door een hyperglycemie. Een overdosering op lange termijn zou de tekenen en symptomen van acromegalie kunnen veroorzaken als gevolg van de gekende effecten van een grote overmaat aan groeihormoon.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofysevoorkwabhormonen en analogen, ATC-code: H01AC01.

Somatropine is een polypeptide hormoon van recombinante DNA oorsprong.

Somatropine bestaat uit 191 aminozuren, waarvan de sequentie identiek is aan deze van het humane groeihormoon van hypofysaire oorsprong. Het moleculair gewicht is 22.125 dalton. Somatropine wordt gesynthetiseerd door een Escherichia coli-stam, die genetisch werd gewijzigd door toevoeging van het gen van het humane groeihormoon.

De biologische effecten van Humatrope zijn equivalent aan deze van humaan groeihormoon van hypofysaire oorsprong.

Het voornaamste effect van Humatrope is de stimulatie op de groeischijven van de lange beenderen.

Daarbij worden ook de synthese van cellulaire proteïnen en de retentie van stikstof gestimuleerd.

Humatrope stimuleert het metabolisme van de lipiden: het verhoogt de plasmatische vetzuren en HDL-cholesterol en verlaagt de totale plasmatische cholesterol.

De behandeling met Humatrope oefent een gunstig effect uit op de lichaamsbouw bij patiënten met een tekort aan groeihormoon, hetgeen tot een vermindering van vetreserves leidt en tot een verhoging van de magere massa. Behandeling op lange termijn bij patiënten met een tekort aan groeihormoon verhoogt de minerale beendichtheid.

Humatrope kan insulineresistentie veroorzaken. Hoge dosissen van groeihormoon kunnen de glucosetolerantie verstoren.

De thans beschikbare resultaten van de klinische studies, uitgevoerd bij patiënten met Turner-syndroom, hebben - hoewel bepaalde patiënten niet op deze therapie reageerden - een toename aangetoond meer dan de voorspelde grootte; het gemiddelde zijnde $3,3 \pm 3,9$ cm.

In een klinische studie hadden patiënten geboren met een te kleine gestalte voor de duur van de zwangerschap (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 SDS lengtetoeename van +1,2 tijdens de behandeling. De resultaten verkregen in deze studie met Humatrope zijn vergelijkbaar met deze beschreven voor andere recombinant groeihormoon preparaten.

Pediatrische patiënten

Er werd een open-label, multicenter, observationele GeNeSIS-studie (*Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study*) opgezet als veiligheidsonderzoeksprogramma na vergunning. De pediatrische gegevens over de verhoging van de standaarddeviatiescore van de uiteindelijke grootte in de goedgekeurde indicaties zijn: groeihormoondeficiëntie, $1,39 \pm 1,14$; het syndroom van Turner, $0,95 \pm 0,82$; *short stature homeobox containing gene deficiency* (SHOX-D), $0,86 \pm 0,91$; *small for gestational age* (SGA), $1,11 \pm 0,96$ en chronische nierinsufficiëntie (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 $5,8 \pm 2,8$ jaar van behandeling met somatropine.

De resultaten van de observationele langetermijnstudie (GeNeSIS) van pediatrische somatropinebehandeling bevatten gegevens van 22.311 met somatropine behandelde patiënten (63,0 % groeihormoondeficiëntie, 12,7 % *idiopathic short stature*, 8,4 % syndroom van Turner, 5,7 % SGA-kinderen (*small for gestational age*), 2,6 % SHOX-deficiëntie, 0,4 % chronische nierinsufficiëntie, 5,5 % andere en 1,7 % onbekend) en stemden overeen met het bekende veiligheidsprofiel van somatropine. De belangrijkste veiligheidsdoelstellingen van de incidentie van diabetes type 2, *de novo* kankers en mortaliteit werden beoordeeld en vergeleken met de geregistreerde gegevens van de hedendaagse algemene bevolking. Achttien van de 21.448 met somatropine behandelde patiënten die in aanmerking kwamen voor analyse, ontwikkelden, tijdens de studie, diabetes mellitus type 2. Dertien van deze achttien patiënten hadden wel al bestaande risicofactoren voor diabetes opgegeven. De gestandaardiseerde incidentieratio (95 % CI) voor diabetes type 2 bij met somatropine behandelde kinderen was aanzienlijk verhoogd [$3,77$ ($2,24$ tot $5,96$)], maar de incidentie van 16,8 gevallen per 100.000 persoonsjaren van blootstelling is zeldzaam. De gestandaardiseerde incidentieratio (95 % CI) voor alle soorten primaire kankers bij patiënten zonder kanker in de voorgeschiedenis bedroeg $0,71$ ($0,39$ tot $1,20$), op basis van veertien gevallen. Er zijn 45 overlijdens gemeld onder de met somatropine behandelde patiënten.

De gestandaardiseerde mortaliteitsratio (95 % CI), op basis van 42 overlijdens bij patiënten met follow-up tijdens de studie, bedroeg $0,6$ ($0,4$ tot $0,8$) voor de mortaliteit (alle oorzaken) voor alle *short stature*-diagnoses samen. Alleen de diagnostische subgroepen van patiënten met een deficiëntie van het organische

groeihormoon in de voorgeschiedenis, en in het bijzonder door eerdere maligniteiten, hadden een aanzienlijk verhoogde gestandaardiseerde mortaliteitsratio.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Een dosis van 100 µg/kg toegediend aan volwassen mannelijke vrijwilligers geeft een maximale serumconcentratie van 55 ng/ml, een halfwaardetijd van ongeveer 4 uur en een maximale absorptie van ongeveer 475 ng*h/ml.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Humatrope is een groeihormoon bekomen door recombinant-DNA-technologie. Geen enkele ernstige ongewenste gebeurtenis werd gerapporteerd tijdens subchronische toxicologische studies. Langetermijn-carcinogeniciteits- en fertiliteitsstudies bij dieren werden niet gerealiseerd met groeihormoon. Tot vandaag de dag is er geen enkel argument in het voordeel van een mutageen effect met Humatrope.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Elk patroon met poeder bevat: mannitol, glycine, dibasisch natriumfosfaat, fosforzuur en/of natriumhydroxide.

Elke spuit met oplosmiddel bevat: glycerol, metacresol, water voor injecties, zoutzuur en/of natriumhydroxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Vóór reconstitutie: 3 jaar.

Na reconstitutie: de Humatrope-oplossing blijft 28 dagen stabiel indien bewaard tussen 2° en 8°C (in de koelkast).

De dagelijkse blootstelling aan kamertemperatuur mag niet meer dan 30 minuten bedragen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Humatrope is beschikbaar in 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 (rubber) zuiger. Verpakking 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 (rubber) zuiger. Verpakking 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 (rubber) zuiger. Verpakking van 1, 5 en 10.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor de voorbereiding en hantering

Reconstitutie: elke Humatrope patroon wordt gereconstitueerd met behulp van het bijhorende spuitje met oplosmiddel. Plaats bij de reconstitutie de penpatroon op de met de oplossing voorgevulde spuit en injecteer vervolgens al het oplosmiddel in de penpatroon. Door de naald richt de vloeistofstraal zich automatisch naar de glaswand van de patroon. Na reconstitutie, de patroon tienmaal zacht heen en weer schommelen tot het poeder volledig is opgelost. NIET SCHUDDEN. De gereconstitueerde oplossing moet helder zijn en vrij van partikels. NOOIT een troebele oplossing of oplossing met partikels injecteren.

De Humatrope patronen kunnen gebruikt worden met een compatibel “CE” gemerkt pensysteem. De gebruiksaanwijzingen van de fabrikant zitten bij de pen en moeten gevolgd worden bij het laden van de patroon, het bevestigen van de naald en het inspuiten van Humatrope.

De spuit met oplosmiddel mag slechts éénmaal worden gebruikt. Gooi deze weg na gebruik. Gebruik voor elke injectie van Humatrope een steriele naald.

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

Eli Lilly Benelux N.V.
Markiesstraat 1
B-1000 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE169172 (Humatrope 6 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie)
BE169206 (Humatrope 12 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie)
BE169197 (Humatrope 24 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 september 1996.
Datum van laatste verlenging: 22 november 2006.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 07/2021.
Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2021.