

BIJLAGE III

GEWIJZIGDE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN VAN DE REFERENTIE LIDSTAAT

Nota: Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 7(5) verwijzingsverzoek inzake Genotropin en verwante namen. De teksten waren geldig op dat moment.

Na de Commissie beslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de product informatie aanpassen naargelang dit vereist is. Bijgevolg komt deze samenvatting van productkenmerken niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<Fantasiennaam>

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Somatropine (INN), recombinant van DNA-afgeleid humaan groeihormoon, geproduceerd in *E. Coli*.

< In te vullen zoals van toepassing >

Voor hulpstoffen, zie 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. <In de twee-kamer patroon bevindt zich een wit poeder in de voorste kamer en een heldere oplossing in de achterste kamer.>

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kinderen:

Groeistoornissen als gevolg van een onvoldoende secretie van groeihormoon en groeistoornissen geassocieerd met Turner Syndroom of chronische nierinsufficiëntie.
Groeistoornissen (huidige lengte SDS < -2,5 en met een voor ouderlengte gecorrigeerde lengte SDS < -1) bij kinderen met een kleine gestalte die SGA (small for gestational age) zijn met een geboortegewicht en/of –lengte kleiner dan -2 SD , die op een leeftijd van 4 jaar of ouder nog geen inhaalgroei hebben vertoond (groeiselheid SDS < 0 gedurende het laatste jaar).
Prader-Willi syndroom (PWS), voor stimulatie van de groei en verbetering van de lichaamssamenstelling. De diagnose van PWS dient bevestigd te worden door geschikt genetisch onderzoek.

Volwassenen:

Substitutie therapie bij volwassenen met duidelijke groeihormoondeficiëntie. Patiënten met ernstige groeihormoondeficiëntie op volwassen leeftijd worden gedefinieerd als patiënten bekend met hypothalamo-hypofysaire pathologie met daarnaast ten minste één andere deficiëntie van een hypofysehormoon, met uitzondering van prolactine.
Deze patiënten moeten een enkele dynamische test ondergaan om groeihormoondeficiëntie vast te stellen of uit te sluiten. Bij patiënten met geïsoleerde groeihormoondeficiëntie stammend uit de kindertijd (zonder bewijs van hypothalamo-hypofysaire ziekte of craniale bestraling), moeten twee dynamische testen aanbevolen worden, behalve voor de patiënten met lage Insulin Growth Factor-I (IGF-I)-concentraties (< 2 standaarddeviaties (SDS)) bij wie één test kan worden overwogen. De grenswaarde van de dynamische test dient goed gedefinieerd te zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering en het toedieningsschema moeten worden geïndividualiseerd.

De injectie moet subcutaan worden gegeven en de injectieplaats moet variëren om lipotrofie te vermijden.

Groeistoornissen tengevolge van een onvoldoende secretie van groeihormoon bij kinderen: gewoonlijk wordt een dosis aanbevolen van 0,025 - 0,035 mg/kg lichaamsgewicht per dag, ofwel 0,7 - 1,0 mg/m² lichaamsoppervlak per dag. Zelfs hogere doses zijn toegediend.

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

Groeistoornissen tengevolge van het Turner Syndroom: er wordt een dosis van 0,045 - 0,050 mg/kg lichaamsgewicht per dag ofwel 1,4 mg/m² lichaamsoppervlak per dag aanbevolen.

Groeistoornissen bij chronische nierinsufficiëntie: een dosis van 1,4 mg/m² lichaamsoppervlak per dag (ongeveer 0,045 - 0,050 mg/kg lichaamsgewicht per dag) wordt aanbevolen. Hogere doses kunnen noodzakelijk zijn indien de groeisnelheid te laag is. Een aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn na zes maanden behandeling.

Groeistoornissen bij kinderen met een kleine gestalte die bij geboorte SGA waren: een dosis van 0,035 mg/kg lichaamsgewicht per dag (1 mg/m² lichaamsoppervlak per dag) wordt gewoonlijk aanbevolen 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. 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.

Aanbevolen dosering voor pediatrische patiënten

Indicatie	mg/kg	mg/m ²
	lichaamsgewicht	lichaamsoppervlak
	dosis/dag	dosis/dag
GH-deficiëntie bij kinderen	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Prader-Willi Syndroom	0,035	1,0
Turner Syndroom	0,045 - 0,050	1,4
Chronische nierinsufficiëntie	0,045 - 0,050	1,4
Kinderen met een kleine gestalte die bij geboorte SGA waren	0,035	1,0

Groeihormoondeficiëntie bij volwassenen: de behandeling moet starten met een lage dosis, 0,15-0,3 mg per dag. De dosis dient geleidelijk verhoogd te worden op basis van de individuele behoeften van de patiënt bepaald aan de hand van de IGF-I-concentratie. Het doel van de behandeling is het bereiken van een IGF-I-concentratie binnen 2 SDS ten opzichte van het gemiddelde bij die leeftijd. Patiënten met normale IGF-I-concentraties bij het begin van de behandeling moeten groeihormoon toegediend krijgen tot een IGF-I-niveau dat in het bovenste deel van het normale bereik ligt, maar niet hoger dan 2 SDS. Klinische respons en bijwerkingen kunnen ook gebruikt worden als richtlijn voor de dosistitratie. De dagelijkse onderhoudsdosis is zelden hoger dan 1,0 mg per dag. Vrouwen kunnen een hogere dosis nodig hebben dan mannen, terwijl mannen na verloop van tijd een toenemende IGF-I-gevoeligheid vertonen. Dit betekent dat er een risico bestaat dat vrouwen, in het bijzonder zij die orale oestrogenen nemen, onderbehandeld worden, terwijl mannen overbehandeld worden. De dosis groeihormoon moet daarom elke 6 maanden gecontroleerd worden. Aangezien de normale fysiologische groeihormoonproductie met de leeftijd afneemt, kan de vereiste dosis afnemen. De minimale effectieve dosis moet gebruikt worden.

4.3 Contra-indicaties

<Fantasienaar> mag niet gebruikt worden wanneer er aanwijzingen zijn voor het bestaan van een actieve tumor en een anti-tumor therapie moet beëindigd zijn voordat de behandeling gestart wordt.

<Fantasienaar> mag niet gebruikt worden om de groei te stimuleren bij kinderen met gesloten epifysairschijven.

Patiënten met een acute levensbedreigende aandoening, die complicaties ondervinden na een open-hart operatie, abdominale chirurgie, meervoudig trauma, acute ademhalingsinsufficiëntie of vergelijkbare aandoeningen dienen niet behandeld te worden met <Fantasienaar> (zie 4.4. “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” voor patiënten met substitutiebehandeling).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het stellen van een diagnose en de behandeling met <Fantasienaar> dient uitsluitend gestart en begeleid te worden door artsen met de gepaste opleiding en ervaring in de diagnose en de behandeling van patiënten met bovenvermelde therapeutische indicatie.

Nota: Niet van toepassing voor Miniquick

Myositis is een zeer zeldzame bijwerking die verband kan houden met het conserveermiddel m-cresol. In geval van myalgie of overdreven pijn op de injectieplaats, moet aan myositis gedacht worden en indien dit bevestigd wordt, moet een <Fantasienaar> presentatievorm zonder m-cresol gebruikt worden.

Somatropine kan insulineresistentie induceren, en bij sommige patiënten een hyperglykemie. Daarom moeten patiënten geobserveerd worden op aanwijzingen van glucose-intolerantie. Als gevolg van een somatropinebehandeling kan in zeldzame gevallen voldaan worden aan de diagnose criteria voor diabetes mellitus type II. Risicofactoren zoals obesitas (waaronder obese patiënten met het PWS), familiegeschiedenis, behandeling met steroïden of vooraf bestaande verminderde glucosetolerantie waren aanwezig in de meeste gevallen waar dit voorkwam. Bij patiënten met een reeds duidelijk bestaande diabetes mellitus, kan het noodzakelijk zijn de anti-diabetische therapie aan te passen, wanneer behandeling met somatropine wordt ingesteld.

Tijdens de behandeling met somatropine werd een snellere conversie van T4 in T3 waargenomen. Deze kan leiden tot een daling van de T4 en een stijging van de T3 serumspiegels. Over het algemeen bleven de perifere schildklierhormoonspiegels binnen de standaardnormen voor gezonde mensen. De effecten van somatropine op de schildklierhormoonspiegels kunnen klinisch relevant zijn bij patiënten met centrale subklinische hypothyroïdie bij wie zich theoretisch een hypothyroïdie kan ontwikkelen. Omgekeerd, bij patiënten die een substitutietherapie met thyroxine krijgen, kan een lichte hyperthyroïdie optreden. Het is daarom bijzonder aan te raden om de schildklierfunctie te testen na het opstarten van de behandeling met somatropine en na de dosisaanpassingen.

Bij groeihormoondeficiëntie, secundair aan de behandeling van maligne aandoeningen, dient men te letten op tekenen van hernieuwde activiteit van de maligniteit.

Bij patiënten met endocriene stoornissen, inclusief groeihormoondeficiëntie, kan epifysiolyse van de femurkop frequenter voorkomen dan bij de normale populatie. Kinderen die mank gaan lopen tijdens een behandeling met groeihormoon, moeten hierop klinisch onderzocht worden.

In geval van ernstige of terugkerende hoofdpijn, visusstoornissen, misselijkheid en/of braken, is een fundoscopie aangewezen om mogelijk papiloedeem te diagnosticeren. Indien papiloedeem wordt bevestigd, moet de diagnose van benigne intracraniale hypertensie overwogen worden en indien nodig moet de behandeling met groeihormoon gestopt worden.

Momenteel zijn er onvoldoende gegevens om specifiek advies te kunnen geven over de voortzetting van de groeihormoonbehandeling bij patiënten met intracraniale hypertensie die onder controle is.

Klinische ervaring heeft echter aangetoond dat het opnieuw instellen van de behandeling vaak mogelijk is zonder terugkeer van de intracraniale hypertensie. Indien de behandeling met groeihormoon wordt herstart, is een zorgvuldige controle van de symptomen van intracraniale hypertensie noodzakelijk.

Ervaring bij patiënten ouder dan 60 jaar is beperkt.

Bij patiënten met het PWS, dient de behandeling steeds gecombineerd te worden met een calorie-arm dieet.

Scoliose komt frequent voor bij patiënten met het PWS. Bij elk kind kan scoliose verergeren tijdens de snelle groeifase. Tijdens de behandeling, dient men tekenen van scoliose op te volgen. Er is echter niet aangetoond dat groeihormoonbehandeling de incidentie of de ernst van scoliose vergroot.

De ervaring met een langdurige behandeling bij volwassenen en patiënten met het PWS is beperkt.

Bij kinderen met kleine gestalte en die bij geboorte SGA waren, moeten andere medische oorzaken of behandelingen die een groeistoornis zouden kunnen verklaren worden uitgesloten voordat een behandeling wordt gestart.

Bij SGA geboren kinderen 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 het groeihormoon niet toegediend worden.

Bij SGA geboren kinderen wordt aangeraden de IGF-I waarde 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 leeftijd en puberale status, dan zou de IGF-I / IGHFBP-3 ratio als richtlijn voor een eventuele dosisaanpassing kunnen worden gebruikt.

Ervaring omtrent het starten van de behandeling bij SGA patiënten met beginnende puberteit is beperkt. Daarom is het niet aan te raden de behandeling te starten bij beginnende puberteit. Ervaring bij patiënten met Silver-Russell-syndroom is beperkt.

Een deel van de lengtetoeename verkregen door kinderen met een kleine gestalte en die bij geboorte SGA waren te behandelen met groeihormoon kan verloren gaan als de behandeling wordt gestopt voordat de finale lengte is bereikt.

Bij chronische nierinsufficiëntie moet de nierfunctie minder dan 50% van de normale waarde zijn voordat een behandeling kan ingesteld worden. Om de groeistoornis te verifiëren, moet de lengtegroei gedurende één jaar vóór het opstarten van de behandeling zijn gevolgd. Gedurende die periode dient een conservatieve behandeling van nierinsufficiëntie (inclusief controle van acidose, hyperparathyroïdie en voedingstoestand) ingesteld te zijn en behouden te blijven tijdens de behandeling.

De behandeling moet gestopt worden na niertransplantatie.

Tot op heden zijn geen gegevens beschikbaar over de eindlengte bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die worden behandeld met *<Fantasiennaam>*.

De effecten van *<Fantasiennaam>* op het herstel van ernstig zieke volwassen patiënten die complicaties ondervonden na een open-hart ingreep, een abdominale ingreep, multiële traumata of acute ademhalingsinsufficiëntie, werden bestudeerd in twee placebogecontroleerde studies bij 522 ernstig zieke volwassen patiënten. De mortaliteit was hoger bij de patiënten behandeld met 5,3 of 8 mg *<Fantasiennaam>* per dag dan bij patiënten die placebo kregen (42 % vs. 19 %). Op basis van deze informatie, mogen deze patiënten niet behandeld worden met *<Fantasiennaam>*. Aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid van de groeihormoonsubstitutie therapie bij patiënten die acuut ernstig ziek zijn, moet het voordeel van een voortgezette behandeling in deze situatie afgewogen worden tegen de mogelijke risico's die ermee samenhangen.

Bij alle patiënten die andere of gelijkaardige acute ernstige ziekten ontwikkelen, moet het potentieel voordeel van de behandeling met <Fantasienaar> afgewogen worden tegenover het mogelijke risico dat ermee samenhangt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gegevens uit een interactiestudie die werd uitgevoerd bij groeihormoondeficiënte volwassenen, suggereren dat de toediening van somatropine de klaring kan verhogen van stoffen die gemetaboliseerd worden door de cytochroom P450 isoenzymen. De klaring van stoffen die gemetaboliseerd worden via het cytochroom P450 3A4 (bijvoorbeeld geslachtshormonen, corticosteroiden, anti-epileptica en cyclosporine), kan in het bijzonder verhoogd zijn, met als gevolg lagere plasmaspiegels van deze stoffen. De klinische betekenis hiervan is onbekend. Zie ook rubriek 4.4 voor richtlijnen in verband met diabetes mellitus en stoornissen van de schildklierfunctie en rubriek 4.2 voor richtlijnen over orale oestrogenvervangende therapie.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen klinische ervaring omtrent het gebruik tijdens de zwangerschap. Over de effecten in dierproeven bestaan onvoldoende gegevens om mogelijke schadelijke effecten te beoordelen. De behandeling met <Fantasienaar> moet onderbroken worden indien zwangerschap optreedt.

Tijdens een normale zwangerschap dalen de spiegels van het hypofysair groeihormoon significant na de twintigste zwangerschapsweek en worden ze bijna volledig vervangen door het placentair groeihormoon tegen de dertigste zwangerschapsweek. In dit opzicht is het onwaarschijnlijk dat het nog noodzakelijk is om bij zwangere vrouwen met groeihormoontekort de substitutietherapie met somatropine tijdens het derde zwangerschapstrimester voort te zetten.

Het is niet bekend of de somatropine in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar de absorptie van het intact proteïne vanuit het maagdarmkanaal van het kind is uiterst onwaarschijnlijk.

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

Er zijn geen effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen waargenomen.

4.8 Bijwerkingen

Patiënten met een groeihormoontekort worden gekenmerkt door een tekort aan extracellulair volume. Wanneer de behandeling met somatropine wordt gestart, wordt dit tekort snel gecorrigeerd. Bij volwassen patiënten komen regelmatig bijwerkingen voor als gevolg van vochtretentie, zoals perifeer oedeem, stijfheid ter hoogte van de extremiteiten, artralgie, myalgie en paresthesie. Over het algemeen zijn deze bijwerkingen licht tot matig, treden ze op tijdens de eerste maanden van de behandeling en verdwijnen spontaan of bij een dosisverlaging.

Het voorkomen van deze bijwerkingen is evenredig met de toegediende dosis, de leeftijd van de patiënten, en eventueel omgekeerd evenredig met de leeftijd van de patiënt op het moment waarop de groeihormoondeficiëntie begint. Bij kinderen komen deze bijwerkingen niet vaak voor.

Vorbijgaande lokale huidreacties ter hoogte van de injectieplaats komen regelmatig voor bij kinderen.

Zeldzame gevallen van diabetes mellitus type II zijn gemeld.

Zeldzame gevallen van goedaardige intracraniale hypertensie werden gemeld.

Carpaal tunnelsyndroom komt soms voor bij volwassenen.

Somatropine leidde tot de vorming van antilichamen bij ongeveer 1% van de patiënten. De bindingscapaciteit van deze antilichamen was bijzonder laag en er werden geen klinische veranderingen met hun vorming in verband gebracht.

Neoplasmata, benigne en maligne

Zeer zelden (< 1/10 000): Leukemie

Aandoeningen van het immuunsysteem

Vaak (> 1/100, < 1/10): Vorming van antilichamen

Endocriene aandoeningen

Zelden (> 1/10 000, < 1/1000): Diabetes mellitus Type II

Aandoeningen van het zenuwstelsel

Vaak (> 1/100, < 1/10): Bij volwassenen paresthesiën

Soms (> 1/1000, < 1/100): Bij volwassenen carpale-tunnel-syndroom; Bij kinderen: paresthesiën

Zelden (> 1/10 000, < 1/1000): Goedaardige intracraniale hypertensie

Aandoeningen van huid en onderhuid

Vaak (> 1/100, < 1/10): Bij kinderen: voorbijgaande lokale huidreacties

Aandoeningen van skeletspieren, bindweefsel en botten

Vaak (> 1/100, < 1/10): Bij volwassenen: stijfheid van de extremiteiten, artralgie, myalgie

Soms (> 1/1000, < 1/100): Bij kinderen: stijfheid van de extremiteiten, artralgie, myalgie

Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening

Vaak (> 1/100, < 1/10): Bij volwassenen: perifeer oedeem

Soms (> 1/1000, < 1/100): Bij kinderen: perifeer oedeem

Er werden gevallen gerapporteerd waarbij somatropine de serumcortisolspiegels verlaagde, mogelijk door een effect op de dragereiwitten of door een verhoogde hepatische klaring. Het klinisch belang van deze bevindingen kan beperkt zijn. Niettemin, moet de corticosteroïd substitutietherapie geoptimaliseerd worden voordat men een behandeling met <Fantasienaam> start.

Zeer zeldzame gevallen van leukemie werden gerapporteerd bij kinderen met groeihormoontekort die behandeld werden met somatropine, maar de incidentie blijkt vergelijkbaar te zijn met deze bij kinderen zonder groeihormoontekort.

4.9 Overdosering

Er is geen geval van overdosering of intoxicatie gemeld.

Acute overdosering zou in eerste instantie kunnen leiden tot hypoglykemie en vervolgens tot hyperglykemie. Chronische overdosering zou kunnen leiden tot symptomen zoals bekend bij een teveel aan groeihormoon.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC code: H01A C01

Somatropine is een potent metabool hormoon dat belangrijk is voor het metabolisme van lipiden, koolhydraten en eiwitten. Bij kinderen met een onvoldoende endogeen groeihormoon, stimuleert somatropine de lineaire groei en vergroot het de groeisnelheid. Bij volwassenen, zowel als bij kinderen, houdt somatropine de normale lichaamssamenstelling in stand door de stikstofretentie te verhogen, de groei van de skeletspieren te stimuleren en het lichaamsvet te mobiliseren. Het visceraal

vetweefsel reageert in het bijzonder op somatropine. Naast een verhoogde lipolyse, remt somatropine de opname van triglyceriden in de vetreserves van het lichaam. De serumconcentraties van IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I) en IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3) nemen toe door somatropine. Daarnaast werden de volgende effecten aangetoond:

- Vetmetabolisme: somatropine induceert de LDL-cholesterolreceptoren in de leveren beïnvloedt het profiel van de serumlipiden en lipoproteïnen. In het algemeen leidt de toediening van somatropine aan groeihormoondeficiënte patiënten tot een daling van serum LDL en apolipoproteïne B. Een daling van het totale serumcholesterol kan ook worden waargenomen.
- Koolhydraatmetabolisme: somatropine verhoogt de insulinespiegel maar de nuchtere bloedglucosespiegel blijft gewoonlijk onveranderd. Kinderen met hypopituitarisme kunnen in nuchtere toestand hypoglykemie ondervinden. Deze toestand wordt veranderd door somatropine.
- Water- en electrolytmetabolisme: groeihormoontekort wordt geassocieerd met een afname van de plasma en extracellulaire volumes. Allebei stijgen ze snel na behandeling met somatropine. Somatropine induceert de retentie van natrium, kalium en fosfor.
- Botmetabolisme: somatropine stimuleert de omzetting van het bot. Langdurige toediening van somatropine aan patiënten met groeihormoontekort en osteopenie leidt tot een stijging van de hoeveelheid botmineralen en de dichtheid op gewichtdragende plaatsen.
- Fysieke capaciteit: spiersterkte en de fysieke oefencapaciteit verbeteren na een langdurige behandeling met somatropine. Somatropine verhoogt ook de cardiale output, maar het mechanisme werd nog niet verduidelijkt. Een daling van de perifere vaatweerstand kan bijdragen tot dit effect.

In klinische studies bij kinderen met een kleine gestalte en die bij geboorte SGA waren, zijn doseringen van 0,033 en 0,067 mg/kg lichaamsgewicht per dag gebruikt voor de behandeling tot de finale lengte bereikt is. Bij 56 patiënten die continu werden behandeld en die de finale lengte (bijna) hadden bereikt, was de gemiddelde lengtewinst vanaf de start van de behandeling +1,90 SDS (bij een dosering van 0,033 mg/kg lichaamsgewicht per dag) en +2,19 SDS (bij een dosering van 0,067 mg/kg lichaamsgewicht per dag). Gegevens uit de literatuur over onbehandelde SGA geboren kinderen zonder vroege, spontane inhaalgroei wijzen op een late groei van 0,5 SDS. Lange termijn veiligheidsgegevens zijn nog steeds beperkt.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van subcutaan toegediend somatropine bedraagt ongeveer 80% zowel bij gezonde individuen als bij patiënten met groeihormoondeficiëntie. Een subcutane dosis van 0,035 mg/kg somatropine leidt tot plasma C_{max} en t_{max} waarden variërend van respectievelijk 13-35 ng/ml en 3-6 uur.

Eliminatie

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

Subpopulaties

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

Gegevens over de farmacokinetiek van somatropine bij bejaarden en kinderen, bij verschillende rassen en bij patiënten met nier-, lever- of hartinsufficiëntie ontbreken of zijn onvolledig.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

In studies inzake algemene toxiciteit, lokale tolerantie en reproductietoxiciteit, werden er geen klinisch relevante effecten waargenomen.

In vitro en in vivo genotoxiciteitsstudies naar genmutaties en inductie van chromosoomafwijkingen waren negatief.

Een verhoogde chromosoom kwetsbaarheid werd waargenomen in één in vitro studie op lymfocyten van patiënten na een langdurige behandeling met somatropine en na toevoeging van het radiomimetisch geneesmiddel bleomycine. De klinische relevantie van deze bevinding is onduidelijk.

In een andere studie werd geen toename van de chromosoomafwijkingen waargenomen in de lymfocyten van patiënten die een langdurige behandeling met somatropine hadden gekregen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van de hulpstoffen

<In te vullen zoals van toepassing>

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

<In te vullen zoals van toepassing>

6.3 Houdbaarheid

<In te vullen zoals van toepassing>

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

<In te vullen zoals van toepassing>

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

<In te vullen zoals van toepassing>

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

<In te vullen zoals van toepassing>

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

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

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST