

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Somatropin Biopartners 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon geeft 2 mg somatropine* (overeenkomend met 6 IE).

Na reconstitutie bevat 0,2 ml suspensie 2 mg somatropine (10 mg/ml).

*geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* met behulp van recombinant-DNA-techniek

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte.

Wit of bijna-wit poeder. Het oplosmiddel is een heldere, olie-achtige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Somatropin Biopartners is geïndiceerd voor gebruik als vervangingstherapie van endogeen groeihormoon bij volwassenen met een tijdens de kinderjaren (juvenile vorm) of volwassenheid (adulte vorm) ontstane groeihormoondeficiëntie (GHD).

Adulte vorm: patiënten met adulte GHD worden gedefinieerd als patiënten met een bekende pathologie van hypothalamus en hypofyse, en ten minste één andere bekende deficiëntie van een hypofysehormoon, met uitzondering van prolactine. Deze patiënten dienen een enkelvoudige, dynamische test te ondergaan om een GHD te diagnosticeren dan wel uit te sluiten.

Juvenile vorm: bij patiënten met juvenile, geïsoleerde GHD (geen tekenen van ziekte van de hypothalamus of hypofyse of craniale bestraling) dienen, nadat de groei is gestopt, twee dynamische tests te worden uitgevoerd, behalve bij patiënten met lage gehalten somatomedine C (IGF-I) (< -2 maal de standaarddeviatiescore (SDS)), bij wie kan worden overwogen slechts één test uit te voeren. Het cut-offpunt van de dynamische test dient strikt te worden toegepast.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De diagnose en de therapie met dit geneesmiddel dienen te worden ingesteld en gemonitord door artsen met een toereikende ervaring in de diagnose en begeleiding van patiënten met GHD.

Dosering

Somatropin Biopartners dient subcutaan te worden toegediend in een concentratie van 10 mg/ml.

Startdosering

Over het algemeen 2 mg eenmaal per week voor alle patiënten, behalve voor vrouwelijke patiënten die orale oestrogeentherapie krijgen; deze vrouwen dienen 3 mg eenmaal per week te krijgen.

Bij oudere patiënten en patiënten met overgewicht zijn mogelijk lagere doses nodig.

Geslacht	Startdosering
Man	2 mg (6 IE)
Vrouw (die geen oraal oestrogeen krijgt)	2 mg (6 IE)
Vrouw (die wel oraal oestrogeen krijgt)	3 mg (9 IE)

Dosisaanpassing

In het begin dienen de IGF-I-gehalten van patiënten met intervallen van 3 tot 4 weken te worden bepaald, totdat de SDS voor IGF-I binnen het streefbereik van -0,5 tot +1,5 ligt. Monsters dienen 4 dagen na de laatste dosis te worden afgenomen (Dag 4). Herhaalde dosisaanpassingen kunnen nodig zijn, afhankelijk van de IGF-I-respons van de patiënt. Hieronder wordt aangegeven wat de vervolgacties moeten zijn op basis van de gemeten IGF-I-gehalten.

IGF-I-SDS	Actie t.o.v. voorgaande dosis	Dosisverandering per keer
IGF-I-SDS lager dan -1	Verhogen	+1,5 mg (vrouw die oraal oestrogeen krijgt) +1,0 mg (alle andere patiënten)
IGF-I-SDS in het bereik van -1 tot +1 en minder dan 1 SDS-stijging t.o.v. uitgangswaarde	Verhogen	+1,5 mg (vrouw die oraal oestrogeen krijgt) +1,0 mg (alle andere patiënten)
IGF-I-SDS in het bereik van -1 tot +1 en meer dan 1 SDS-stijging t.o.v. uitgangswaarde	Hetzelfde laten	Geen
IGF-I-SDS in het bereik van +1 tot +2	Hetzelfde laten of verlagen, afhankelijk van de klinische toestand	Geen of -0,5 mg (alle patiënten)
IGF-I-SDS hoger dan +2	Verlagen	-0,5 mg (alle patiënten)

IGF-I (insulin-like growth factor-I) = somatomedine C; SDS = standaarddeviatiescore.

Omzetting van vereiste dosis naar injectievolume en sterkte van de injectieflacon

Dosis somatropine (mg)	Benodigde injectieflacons en oplosmiddel voor het bereiden van één dosis*	Injectievolume (ml)
1	één 2 mg-injectieflacon, gereconstitueerd met 0,4 ml oplosmiddel	0,1
1,5		0,15
2		0,2

* Elke injectieflacon bevat een extra hoeveelheid somatropinepoeder, zodat na reconstitutie de benodigde hoeveelheid somatropine kan worden opgezogen (zie rubriek 6.6).

Voor andere doseringen zijn injectieflacons met 4 of 7 mg somatropine verkrijgbaar.

De minimale effectieve dosis dient te worden gebruikt. Het doel van de behandeling dient te zijn om de IGF-I-concentraties binnen het bereik van -0,5 tot +1,5 maal de SDS van het leeftijdsgecorrigeerde gemiddelde te brengen.

Om het gedefinieerde behandel doel te bereiken, hebben mannen mogelijk lagere doses groeihormoon nodig dan vrouwen. Toediening van oraal oestrogeen verhoogt de dosisvereisten bij vrouwen. Er kan in de loop van de tijd een verhoogde gevoeligheid voor groeihormoon (uitgedrukt als de verandering

in IGF-I per dosis groeihormoon) worden waargenomen, vooral bij mannen. De toereikendheid van de dosis groeihormoon dient daarom eenmaal per 6 maanden te worden gecontroleerd.

De dosering van somatropine dient in geval van persistent oedeem of ernstige paresthesie te worden verlaagd, om de ontwikkeling van carpaletunnelsyndroom te vermijden.

De dosis kan met stappen van 0,5 mg per keer worden verlaagd. Als de symptomen die tot de dosisverlaging hebben geleid, zijn verdwenen, kan de dosis op basis van het oordeel van de arts op het lagere niveau blijven of weer worden verhoogd volgens het bovenstaande schema voor dosisaanpassingen. Als de symptomen na de dosisverhoging terugkeren, dient de dosering op de eerdere, lagere waarde te worden gehouden.

Specifieke populaties

Ouderen

De ervaring met behandeling van patiënten ouder dan 60 jaar met somatropine is beperkt. De dosisbehoefte kan afnemen met stijgende leeftijd.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met nier- of leverfunctiestoornis en er kunnen geen specifieke doseringsadviezen worden gegeven.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Somatropin Biopartners 2 mg bij pediatrische patiënten voor de indicatie van langdurige behandeling van groeistoornis als gevolg van onvoldoende uitscheiding van endogeen groeihormoon. Voor de behandeling van kinderen en jongeren in de leeftijd van 2 tot 18 jaar dienen de injectieflacons met 10 mg en 20 mg van dit geneesmiddel te worden gebruikt.

Wijze van toediening

De patiënt of zorgverlener dient een training te krijgen om te verzekeren dat hij/zij de toedieningsprocedure begrijpt voordat hij/zij zelf mag injecteren.

Somatropin Biopartners wordt eenmaal per week subcutaan toegediend. Na reconstitutie dient de injectie onmiddellijk te worden toegediend.

De subcutane injectie dient altijd op hetzelfde tijdstip van de dag te worden toegediend om de compliantie te verhogen en de plaats van de injectie dient telkens te worden afgewisseld om lipoatrofie te voorkomen.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Somatropine mag niet worden gebruikt wanneer er enig teken van tumoractiviteit is. Intracranieële tumoren moeten inactief zijn en antitumortherapie moet voltooid zijn voordat groeihormoontherapie wordt gestart. De behandeling dient te worden gestaakt als er tekenen zijn van (her)groei van tumoren.
- Behandeling met somatropine mag niet worden gestart bij patiënten met acute kritieke ziekte als gevolg van complicaties na een openhartoperatie of buikoperatie of met multitrauma na een accident, of bij patiënten met acuut respiratoir falen of gelijksoortige aandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Maligniteiten

Patiënten met een voorgeschiedenis met maligniteiten dienen standaard te worden gecontroleerd op progressie of recidive.

Benigne intracranieële hypertensie

In gevallen van ernstige of terugkerende hoofdpijn, visusstoornis of misselijkheid en/of braken wordt fundoscopia ter controle op papiloedeem aangeraden. Als papiloedeem wordt bevestigd, dient een diagnose van benigne intracranieële hypertensie te worden overwogen en dient de behandeling met groeihormoon zonodig te worden gestaakt. Op dit moment is er onvoldoende bewijs om richtlijnen te geven voor het nemen van klinische beslissingen bij herstelde intracranieële hypertensie. Indien de behandeling met groeihormoon weer wordt gestart, is nauwlettende monitoring ter controle op symptomen van intracranieële hypertensie noodzakelijk.

Gevoeligheid voor insuline

Omdat humaan groeihormoon (hGH) een toestand van insulineresistentie en hyperglykemie kan induceren, dienen patiënten die met dit geneesmiddel worden behandeld te worden gemonitord ter controle op tekenen van glucose-intolerantie. Bij patiënten bij wie diabetes mellitus al manifest is, kan het nodig zijn om de antidiabetestherapie aan te passen wanneer behandeling met somatropine wordt gestart. Patiënten met diabetes, glucose-intolerantie of extra risicofactoren voor diabetes dienen tijdens de behandeling met somatropine nauwlettend te worden gemonitord.

Schildklierfunctie

Groeihormoon verhoogt de extrathyreoïdale omzetting van T4 in T3. Dit kan leiden tot een daling van de serumconcentratie T4 en een stijging van de serumconcentratie T3. Na het starten van therapie met groeihormoon kan hypothyreoïdie ontstaan bij patiënten met centrale subklinische hypothyreoïdie. Ontoereikende behandeling van hypothyreoïdie kan een optimale respons op somatropine belemmeren. Bij patiënten met hypopituitarisme die vervangingstherapie met thyroxine krijgen, kan hyperpituitarisme ontstaan. De schildklierfunctie dient daarom bij alle patiënten nauwlettend te worden gemonitord.

Bijnierfunctie

Behandeling met groeihormoon kan het ontstaan van bijnierinsufficiëntie en potentieel fatale bijniercrises bevorderen bij patiënten met organische GHD of idiopathisch panhypopituitarisme. Het is daarom cruciaal om de uitgangs- en stressdoses van glucocorticoïden te beoordelen. Deze doses moeten mogelijk worden aangepast wanneer wordt gestart met groeihormoontherapie.

Volwassenen met een juveniele vorm van GHD

Jongvolwassen patiënten met gesloten epifysen die eerder als kind zijn behandeld vanwege GHD, dienen opnieuw te worden beoordeeld op GHD op basis van de criteria voor volwassen patiënten (zie rubriek 4.1) voordat vervangingstherapie wordt gestart met de voor volwassenen aanbevolen doses.

Overige voorzorgsmaatregelen

Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met groeistoornissen als gevolg van prader-willisyndroom, tenzij deze patiënten ook een diagnose van GHD hebben. Er zijn gevallen gerapporteerd van slaapapneu en plotseling overlijden na het starten van groeihormoontherapie bij patiënten met prader-willisyndroom, die een of meer van de volgende risicofactoren hadden: ernstige obesitas, voorgeschiedenis met obstructie van de bovenste luchtwegen of slaapapneu, of niet-geïdentificeerde infectie van de luchtwegen.

Na accidentele intramusculaire injectie kan hypoglykemie optreden.

Antistoffen

Sommige patiënten kunnen antistoffen tegen dit geneesmiddel aanmaken. Somatropin Biopartners heeft vorming van antistoffen veroorzaakt bij ongeveer 4% van de volwassen patiënten. De bindingsactiviteit van deze antistoffen was laag en er zijn geen klinische gevolgen geassocieerd met de vorming van deze antistoffen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Therapie met overmatige hoeveelheden glucocorticoïden kan de werking van hGH remmen. Bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met glucocorticoïden is voorzichtigheid geboden bij het aanpassen van de dosis.

Groeihormoon verhoogt de extrathyreoïdale omzetting van thyroxine (T4) in tri-jodothyronine (T3) en kan eerder gemaskeerde centrale hypothyreoïdie manifest maken. Het kan daarom nodig zijn om vervangingstherapie met thyroxine in te stellen of aan te passen.

Groeihormoon verlaagt de omzetting van cortison in cortisol en kan niet eerder vastgesteld centraal hypoadrenalisme manifest maken, of lage vervangingsdoses glucocorticoïden ineffectief maken. Bij vrouwen die orale oestrogenen innemen kan een hogere dosis somatropine nodig zijn om het behandeldoel te bereiken, zie rubriek 4.2.

Patiënten die insuline gebruiken vanwege diabetes mellitus dienen tijdens behandeling met somatropine nauwlettend te worden gemonitord. Omdat hGH een toestand van insulineresistentie kan induceren, kan het nodig zijn om de dosering van insuline aan te passen.

Toediening van somatropine kan leiden tot een verhoging van de klaring van verbindingen waarvan bekend is dat ze worden gemetaboliseerd door cytochroom P450-iso-enzymen. De klaring van verbindingen die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (bijv. geslachtssteroïden, corticosteroïden, anti-epileptica en cyclosporine) kan verhoogd zijn, wat leidt tot lagere plasmaconcentraties van deze verbindingen. De klinische betekenis hiervan is niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Somatropin Biopartners wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen. Een zeer beperkte hoeveelheid gegevens over blootstelling aan andere somatropinepreparaten vroeg in de zwangerschap duidt niet op een ongunstige zwangerschapsuitkomst. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Tijdens een normale zwangerschap dalen de concentraties hypofysair groeihormoon sterk na 20 weken zwangerschap. Deze groeihormonen zijn na 30 weken bijna volledig vervangen door placentaal groeihormoon. Vanuit dit gezichtspunt is het onwaarschijnlijk dat voortgezette vervangingstherapie met somatropine noodzakelijk zou zijn bij vrouwen met GHD in het derde trimester van hun zwangerschap. Somatropin Biopartners wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd met Somatropin Biopartners bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of somatropine of metabolieten daarvan in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden; het is echter niet waarschijnlijk dat intact eiwit uit het maag-darmkanaal van de baby wordt geresorbeerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Uit experimenteel onderzoek bij dieren met andere formuleringen van somatropine zijn ongunstige effecten gebleken, maar de beschikbare niet-klinische gegevens worden onvoldoende gevonden om harde conclusies te trekken over het gebruik bij mensen (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek zijn ongeveer 530 patiënten met Somatropin Biopartners behandeld. Wanneer er bijwerkingen optraden, waren deze vaak van tijdelijke aard en over het algemeen licht tot matig-ernstig. Het veiligheidsprofiel van Somatropin Biopartners is over het algemeen consistent met het goed bekende veiligheidsprofiel van dagelijkse behandelingen met groeihormoon. De vaakst gemelde bijwerkingen waren aan de injectieplaats gerelateerde reacties, perifeer oedeem, hoofdpijn, myalgie, artralgie, paresthesie, hypothyreoïdie en verlaagde concentraties vrije thyroxine.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens behandeling met Somatropin Biopartners in een 6 maanden durend, gecontroleerd klinisch onderzoek met 151 volwassen patiënten met juveniele of adulte GHD en in een 6 maanden durend uitbreidingsonderzoek. Aanvullende meldingen, gebaseerd op gepubliceerde gegevens van dagelijkse behandelingen met groeihormoon, zijn aangegeven met een asterisk.

De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen is gedefinieerd op basis van de volgende internationale afspraken: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: herpes simplex

Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Vaak: neoplasmaprogressie (1 geval van neoplasmaprogressie bij een vrouwelijke patiënt met een voorgeschiedenis met neurofibromatose en radiotherapie), acrochordon, craniofaryngoom

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: verlaagde of verhoogde aantallen witte bloedcellen, verhoogd geglycosyleerd hemoglobine, verlaagd hemoglobine

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: vorming van antistoffen tegen groeihormoon

Endocriene aandoeningen

Vaak: bijnierinsufficiëntie, verlaagde vrije thyroxine, verlaagde vrije tri-jodothyronine, verhoogd bloed-TSH, hypothyreoïdie*

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeervaa: lichte hyperglykemie*

Vaak: verstoorde glucosespiegel in nuchtere toestand, hyperlipidemie, verhoogde insuline in het bloed, verhoogd bloedcholesterol, verlaagd natrium in het bloed, verhoogde triglyceriden in het bloed, verhoogde bloedglucose, verhoogd of verlaagd HDL, verhoogd LDL

Niet bekend: insulineresistentie*

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zeervaa: hoofdpijn

Vaak: paresthesie, hypo-esthesie, carpaletunnelsyndroom, duizeligheid, slaperigheid

Zelden: benigne intracraniele hypertensie*

Oogaandoeningen

Vaak: conjunctivitis, verminderde visusscherpte

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: draaierigheid

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie, afwijkende/onregelmatige hartslag

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypertensie, verhoogde bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: epistaxis

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid

Lever- en galaandoeningen

Vaak: hyperbilirubinemie, cholecystitis, afwijkende levertestuitslagen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: gezwollen gelaat, acne, allergische dermatitis, hyperhidrose, urticaria, huiduitslag

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: rugpijn, pijn in de ledematen, artralgie, schouderpijn, musculoskeletale stijfheid, botpijn, spierzwakte, zwaar gevoel, tendinitis, gezwollen gewrichten, artritis, musculoskeletale pijn, myalgie*

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: hematurie, verhoogd urinezuur in het bloed, verhoogde bloedcreatinine

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: pijn in de tepels

Soms: gynaecomastie*

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: perifeer oedeem, oedeem (lokaal en gegeneraliseerd)*

Vaak: vermoeidheid, pijn, asthenie, gelaatsoedeem, lokale zwelling, oedeem, dorst, malaise, pijn in de borst, gewichtstoename, pijn op de plaats van de injectie

Onderzoeken

Vaak: verhoogd fosfor in het bloed, verhoogde of verlaagde IGF

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit

Sommige patiënten kunnen antistoffen tegen rhGH aanmaken. Somatropin Biopartners heeft vorming van antistoffen veroorzaakt bij ongeveer 4% van de volwassen patiënten. De bindingsactiviteit van deze antistoffen was laag en er zijn geen klinische gevolgen geassocieerd met de vorming van deze antistoffen.

Met betrekking tot antistoffen tegen gastheerceleiwitten zijn bij sommige patiënten die werden behandeld met dit geneesmiddel lage titers gevonden van antistoffen tegen eiwitten van *S. cerevisiae*, vergelijkbaar met de titers die in de normale, niet-behandelde populatie worden gevonden. Het is niet waarschijnlijk dat de vorming van dergelijke antistoffen met een lage bindingsactiviteit klinisch relevant is.

Maligniteiten/tumoren

Er zijn gevallen gemeld van recidive van maligne en benigne tumoren, de novo en secundaire tumoren, die verband hielden met de periode van behandeling met somatropine.

Pediatrische patiënten

Met uitzondering van aan de injectieplaats gerelateerde bijwerkingen en de vorming van antistoffen tegen rhGH, die vaker bij kinderen dan bij volwassenen werden gemeld, is het veiligheidsprofiel van Somatropine Biopartners voor kinderen en volwassenen ongeveer gelijk.

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Acute overdosering kan aanvankelijk leiden tot hypoglykemie en vervolgens tot hyperglykemie. Vanwege het feit dat dit geneesmiddel een verlengde afgifte heeft, kunnen piekwaarden van groeihormoon ongeveer 15 uur na de injectie worden verwacht (zie rubriek 5.2). Langdurige overdosering kan leiden tot klachten en symptomen van gigantisme en/of acromegalie, in lijn met de bekende effecten van een overmaat aan hGH.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Er is geen antidotum voor een overdosering van somatropine. Het wordt aangeraden om de schildklierfunctie na een overdosering te monitoren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofyse- en hypothalamushormonen en verwante verbindingen, somatropine en somatropine-agonisten, ATC-code: H01AC01

De somatropine in dit geneesmiddel is een polypeptidehormoon dat afkomstig is van recombinant-DNA. Het heeft 191 aminozuurresiduen en een molecuulgewicht van 22.125 Dalton.

De aminozuurvolgorde van de werkzame stof is identiek aan die van hGH uit de hypofyse.

De somatropine in dit geneesmiddel is gesynthetiseerd in gist (*Saccharomyces cerevisiae*).

Werkingsmechanisme

De biologische effecten van somatropine zijn gelijkwaardig aan die van hGH uit de hypofyse.

Somatropine bevordert de cellulaire eiwitsynthese en stikstofretentie. Het meest prominente effect van somatropine bij kinderen is de stimulatie van de groeischijven van de pijpbeenderen.

Farmacodynamische effecten

Somatropine stimuleert het vetmetabolisme; het verhoogt het gehalte vetzuren en HDL-cholesterol in plasma en verlaagt het totale cholesterolgehalte in plasma.

Behandeling met somatropine heeft een gunstig effect op de lichaamssamenstelling bij patiënten met GHD, in die zin dat de hoeveelheid opgeslagen lichaamsvet afneemt en de vetarme lichaamsmassa toeneemt. Door langdurige behandeling van patiënten met GHD stijgt de botmineraaldichtheid.

Somatropine kan insulineresistentie induceren. Hoge doses somatropine kunnen de glucosetolerantie verstoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid bij volwassenen met GHD zijn beoordeeld in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter fase III-onderzoek met parallelle groepen. Aan dit fase III-hoofdonderzoek, dat 6 maanden duurde, namen 151 volwassen patiënten met adulte of juveniele GHD deel. Na 6 maanden wekelijkse behandeling met Somatropin Biopartners was er een statistisch significante afname van de vetmassa met 1,6 kg in de groep die Somatropin Biopartners kreeg, ten opzichte van de placebogroep. Een soortgelijke verbetering werd waargenomen voor de secundaire eindpunten met betrekking tot de werkzaamheid, namelijk toename van vetarme lichaamsmassa, serum-IGF-I en IGF-I-SDS. Deze effecten bleven in de gehele follow-upperiode van 6 maanden aanwezig.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na herhaalde, wekelijkse subcutane toediening van een gemiddelde dosis van 4,4 mg somatropine met verlengde afgifte aan volwassenen met GHD, bedroegen de $C_{\max}$ en $t_{\max}$ van hGH in plasma respectievelijk 4,5 ng/ml en 15 uur. De schijnbare terminale halfwaardetijd bedroeg bij volwassenen ongeveer 16,8 uur; waarschijnlijk geeft dit een lage absorptie vanuit de injectieplaats weer.

Na toediening van Somatropin Biopartners viel de $t_{\max}$ later en was de halfwaardetijd langer dan na eerdere, eenmaal daagse toediening van producten met directe afgifte aan dezelfde proefpersonen. Dit weerspiegelt de tragere en langer durende afgifte van hGH vanaf de injectieplaats van Somatropin Biopartners.

Distributie

Er is geen accumulatie van hGH waargenomen na meerdere doseringen van dit geneesmiddel.

Biotransformatie / Eliminatie

Bij de metabole route van hGH is klassiek eiwitkatabolisme betrokken, zowel in de lever als in de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinische farmacokinetische en farmacodynamische onderzoeken met honden en juveniele apen is aangetoond dat Somatropin Biopartners recombinant hGH afgeeft met een verlengde duur, en dat het gedurende een langere periode, tot maximaal 5 – 6 dagen, het IGF-I in serum verhoogt.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Er is met dit geneesmiddel niet voldoende onderzoek bij dieren uitgevoerd om het potentieel van reproductietoxiciteit volledig te beoordelen. In onderzoek naar reproductietoxiciteit met andere somatropineproducten is geen bewijs gevonden voor een verhoogd risico van bijwerkingen voor het embryo of de foetus. Met doses die hoger waren dan de therapeutische dosis voor mensen zijn bijwerkingen van de reproductieve functie waargenomen bij mannetjes- en vrouwtjesratten en bij mannetjeshonden, mogelijk door verstoring van de hormonale regulering. Bij konijnen en apen werden geen bijwerkingen waargenomen.

Er is geen langetermijn-carcinogeniciteitsonderzoek met Somatropin Biopartners uitgevoerd. Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar lokale tolerantie bij dieren na subcutane injectie, maar beschikbare gegevens uit de toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening toonden zwelling en inflammatoire infiltraten op de plaats van de injectie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Natriumhyaluronaat

Fosfolipiden uit eieren

Watervrij natriumdiwaterstoffosfaat

Watervrij dinatriumfosfaat

Oplosmiddel:

Triglyceriden met middellange ketens.

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: vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden.

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

Poeder: injectieflacon (type I-glas), afgesloten met een (butyl)rubberen stop en een gele flip-off-dop (aluminium en kunststof).

Oplosmiddel: injectieflacon (type I-glas), afgesloten met een (butyl)rubberen stop en een flip-off-dop (aluminium en kunststof).

Elke injectieflacon met poeder levert 2 mg somatropine; elke injectieflacon met oplosmiddel bevat 1,5 ml vloeistof.

Verpakkingsgrootte: 4 injectieflacons met poeder en 4 injectieflacons met oplosmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie

Somatropin Biopartners 2 mg dient te worden gereconstitueerd met 0,4 ml oplosmiddel.

De suspensie moet er uniform en wit uitzien.

De injectieflacon bevat een extra hoeveelheid somatropinepoeder, zodat na reconstitutie maximaal 2 mg somatropine (0,2 ml suspensie) kan worden opgezogen.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Reconstitutie en verdunning dienen met behulp van aseptische technieken te worden uitgevoerd om de steriliteit van de bereide suspensie te waarborgen. De injectieflacon met oplosmiddel dient te worden opgewarmd tot kamertemperatuur en de injectieflacon met poeder dient te worden geklopt en geschud om er zeker van te zijn dat het poeder vrij kan bewegen. Na verwijdering van de beschermdoppen van beide injectieflacons dienen de rubberen stoppen te worden gereinigd met een alcoholdoekje. Er dient een injectiespuit van 1 ml met maatverdeling en een naald van 19 Gauge of dikker te worden gebruikt voor het opzuigen van het oplosmiddel uit de injectieflacon. De injectiespuit dient te worden gevuld met eenzelfde volume lucht als het benodigde volume oplosmiddel voor injectie. De lucht wordt in de injectieflacon met oplosmiddel geïnjecteerd om het opzuigen van het oplosmiddel te vergemakkelijken. De injectieflacon dient ondersteboven te worden gehouden met de injectiespuit erin, en de tip van de naald dient in het oplosmiddel te worden geplaatst. Om luchtbelletjes te verwijderen dient men zacht tegen de injectiespuit te tikken. De plunjer dient voorzichtig omhoog te worden geduwd totdat alle luchtbelletjes uit de injectiespuit en naald verdwenen zijn. De injectiespuit dient te worden gevuld met het juiste volume oplosmiddel voor injectie zoals hierboven staat weergegeven. Vervolgens wordt de naald van de injectiespuit uit de injectieflacon getrokken. Eventueel overgebleven vloeistof mag niet voor een volgende bereiding worden gebruikt.

De gehele inhoud van de injectiespuit wordt, met de naald tegen de binnenwand van de injectieflacon, in de injectieflacon met poeder geïnjecteerd. De injectieflacon dient, zonder de rubberen top aan te raken, hard te worden gezwenkt totdat de inhoud volledig gemengd is. Dit duurt doorgaans ongeveer 60 seconden, maar kan tot 90 seconden duren. Er mag niet eerder worden gestopt met zwenken dan wanneer de suspensie er uniform en wit uitziet en al het poeder van de bodem is gedispergeerd. Na reconstitutie dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt, voordat de suspensie weer neerslaat. Wanneer de suspensie niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet deze direct vóór het injecteren weer worden gereconstitueerd door hem te zwenken. Het juiste volume dient in een steriele injectiespuit te worden opgezogen via een steriele naald van 26 Gauge. De injectieflacon dient ondersteboven te worden gehouden met de injectiespuit erin, en de punt van de naald dient in de suspensie te worden geplaatst, waarna de suspensie langzaam wordt opgezogen. Om luchtbelletjes te verwijderen dient men zacht tegen de injectiespuit te tikken. Het poeder dient vóór toediening homogeen in de injectiespuit gesuspendeerd te zijn. De spuit dient rechtop te worden gehouden en er dient een lichte druk op de plunjer te worden uitgeoefend totdat er een kleine druppel suspensie aan het uiteinde van de naald verschijnt. De plaats van de injectie dient te worden gereinigd met een alcoholdoekje en de suspensie dient over een periode van 5 seconden te worden geïnjecteerd.

Gedetailleerde informatie over hoe dit geneesmiddel dient te worden geïnjecteerd, wordt gegeven in rubriek 3 van de bijsluiter.

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

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

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Duitsland
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Fax: +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

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

EU/1/13/849/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Somatropin Biopartners 4 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon geeft 4 mg somatropine* (overeenkomend met 12 IE).

Na reconstitutie bevat 0,4 ml suspensie 4 mg somatropine (10 mg/ml).

*geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* met behulp van recombinant-DNA-techniek

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte.

Wit of bijna-wit poeder. Het oplosmiddel is een heldere, olie-achtige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Somatropin Biopartners is geïndiceerd voor gebruik als vervangingstherapie van endogeen groeihormoon bij volwassenen met een tijdens de kinderjaren (juvenile vorm) of volwassenheid (adulte vorm) ontstane groeihormoondeficiëntie (GHD).

Adulte vorm: patiënten met adulte GHD worden gedefinieerd als patiënten met een bekende pathologie van hypothalamus en hypofyse, en ten minste één andere bekende deficiëntie van een hypofysehormoon, met uitzondering van prolactine. Deze patiënten dienen een enkelvoudige, dynamische test te ondergaan om een GHD te diagnosticeren dan wel uit te sluiten.

Juvenile vorm: bij patiënten met juvenile, geïsoleerde GHD (geen tekenen van ziekte van de hypothalamus of hypofyse of craniale bestraling) dienen, nadat de groei is gestopt, twee dynamische tests te worden uitgevoerd, behalve bij patiënten met lage gehalten somatomedine C (IGF-I) (< -2 maal de standaarddeviatiescore (SDS)), bij wie kan worden overwogen slechts één test uit te voeren. Het cut-offpunt van de dynamische test dient strikt te worden toegepast.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De diagnose en de therapie met dit geneesmiddel dienen te worden ingesteld en gemonitord door artsen met een toereikende ervaring in de diagnose en begeleiding van patiënten met GHD.

Dosering

Somatropin Biopartners dient subcutaan te worden toegediend in een concentratie van 10 mg/ml.

Startdosering

Over het algemeen 2 mg eenmaal per week voor alle patiënten, behalve voor vrouwelijke patiënten die orale oestrogeentherapie krijgen; deze vrouwen dienen 3 mg eenmaal per week te krijgen.

Bij oudere patiënten en patiënten met overgewicht zijn mogelijk lagere doses nodig.

Geslacht	Startdosering
Man	2 mg (6 IE)
Vrouw (die geen oraal oestrogeen krijgt)	2 mg (6 IE)
Vrouw (die wel oraal oestrogeen krijgt)	3 mg (9 IE)

Dosisaanpassing

In het begin dienen de IGF-I-gehalten van patiënten met intervallen van 3 tot 4 weken te worden bepaald, totdat de SDS voor IGF-I binnen het streefbereik van -0,5 tot +1,5 ligt. Monsters dienen 4 dagen na de laatste dosis te worden afgenomen (Dag 4). Herhaalde dosisaanpassingen kunnen nodig zijn, afhankelijk van de IGF-I-respons van de patiënt. Hieronder wordt aangegeven wat de vervolgacties moeten zijn op basis van de gemeten IGF-I-gehalten.

IGF-I-SDS	Actie t.o.v. voorgaande dosis	Dosisverandering per keer
IGF-I-SDS lager dan -1	Verhogen	+1,5 mg (vrouw die oraal oestrogeen krijgt) +1,0 mg (alle andere patiënten)
IGF-I-SDS in het bereik van -1 tot +1 en minder dan 1 SDS-stijging t.o.v. uitgangswaarde	Verhogen	+1,5 mg (vrouw die oraal oestrogeen krijgt) +1,0 mg (alle andere patiënten)
IGF-I-SDS in het bereik van -1 tot +1 en meer dan 1 SDS-stijging t.o.v. uitgangswaarde	Hetzelfde laten	Geen
IGF-I-SDS in het bereik van +1 tot +2	Hetzelfde laten of verlagen, afhankelijk van de klinische toestand	Geen of -0,5 mg (alle patiënten)
IGF-I-SDS hoger dan +2	Verlagen	-0,5 mg (alle patiënten)

IGF-I (insulin-like growth factor-I) = somatomedine C; SDS = standaarddeviatiescore.

Omzetting van vereiste dosis naar injectievolume en sterkte van de injectieflacon

Dosis somatropine (mg)	Benodigde injectieflacons en oplosmiddel voor het bereiden van één dosis*	Injectievolume (ml)
2,5		0,25
3	één 4 mg-injectieflacon, gereconstitueerd met 0,6 ml oplosmiddel	0,3
3,5		0,35
4		0,4

* Elke injectieflacon bevat een extra hoeveelheid somatropinepoeder, zodat na reconstitutie de benodigde hoeveelheid somatropine kan worden opgezogen (zie rubriek 6.6).

Voor andere doseringen zijn injectieflacons met 2 of 7 mg somatropine verkrijgbaar.

De minimale effectieve dosis dient te worden gebruikt. Het doel van de behandeling dient te zijn om de IGF-I-concentraties binnen het bereik van -0,5 tot +1,5 maal de SDS van het leeftijdsgecorrigeerde gemiddelde te brengen.

Om het gedefinieerde behandeldoel te bereiken, hebben mannen mogelijk lagere doses groeihormoon nodig dan vrouwen. Toediening van oraal oestrogeen verhoogt de dosisvereisten bij vrouwen. Er kan in de loop van de tijd een verhoogde gevoeligheid voor groeihormoon (uitgedrukt als de verandering

in IGF-I per dosis groeihormoon) worden waargenomen, vooral bij mannen. De toereikendheid van de dosis groeihormoon dient daarom eenmaal per 6 maanden te worden gecontroleerd.

De dosering van somatropine dient in geval van persistent oedeem of ernstige paresthesie te worden verlaagd, om de ontwikkeling van carpaletunnelsyndroom te vermijden.

De dosis kan met stappen van 0,5 mg per keer worden verlaagd. Als de symptomen die tot de dosisverlaging hebben geleid, zijn verdwenen, kan de dosis op basis van het oordeel van de arts op het lagere niveau blijven of weer worden verhoogd volgens het bovenstaande schema voor dosisaanpassingen. Als de symptomen na de dosisverhoging terugkeren, dient de dosering op de eerdere, lagere waarde te worden gehouden.

Specifieke populaties

Ouderen

De ervaring met behandeling van patiënten ouder dan 60 jaar met somatropine is beperkt. De dosisbehoefte kan afnemen met stijgende leeftijd.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met nier- of leverfunctiestoornis en er kunnen geen specifieke doseringsadviezen worden gegeven.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Somatropin Biopartners 4 mg bij pediatrische patiënten voor de indicatie van langdurige behandeling van groeistoornis als gevolg van onvoldoende uitscheiding van endogeen groeihormoon. Voor de behandeling van kinderen en jongeren in de leeftijd van 2 tot 18 jaar dienen de injectieflacons met 10 mg en 20 mg van dit geneesmiddel te worden gebruikt.

Wijze van toediening

De patiënt of zorgverlener dient een training te krijgen om te verzekeren dat hij/zij de toedieningsprocedure begrijpt voordat hij/zij zelf mag injecteren.

Somatropin Biopartners wordt eenmaal per week subcutaan toegediend. Na reconstitutie dient de injectie onmiddellijk te worden toegediend.

De subcutane injectie dient altijd op hetzelfde tijdstip van de dag te worden toegediend om de compliantie te verhogen en de plaats van de injectie dient telkens te worden afgewisseld om lipoatrofie te voorkomen.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Somatropine mag niet worden gebruikt wanneer er enig teken van tumoractiviteit is. Intracranieële tumoren moeten inactief zijn en antitumortherapie moet voltooid zijn voordat groeihormoontherapie wordt gestart. De behandeling dient te worden gestaakt als er tekenen zijn van (her)groei van tumoren.
- Behandeling met somatropine mag niet worden gestart bij patiënten met acute kritieke ziekte als gevolg van complicaties na een openhartoperatie of buikoperatie of met multitrauma na een accident, of bij patiënten met acuut respiratoir falen of gelijksoortige aandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Maligniteiten

Patiënten met een voorgeschiedenis met maligniteiten dienen standaard te worden gecontroleerd op progressie of recidive.

Benigne intracranieële hypertensie

In gevallen van ernstige of terugkerende hoofdpijn, visusstoornis of misselijkheid en/of braken wordt funduscopie ter controle op papiloedeem aangeraden. Als papiloedeem wordt bevestigd, dient een diagnose van benigne intracranieële hypertensie te worden overwogen en dient de behandeling met groeihormoon zonodig te worden gestaakt. Op dit moment is er onvoldoende bewijs om richtlijnen te geven voor het nemen van klinische beslissingen bij herstelde intracranieële hypertensie. Indien de behandeling met groeihormoon weer wordt gestart, is nauwlettende monitoring ter controle op symptomen van intracranieële hypertensie noodzakelijk.

Gevoeligheid voor insuline

Omdat humaan groeihormoon (hGH) een toestand van insulineresistentie en hyperglykemie kan induceren, dienen patiënten die met dit geneesmiddel worden behandeld te worden gemonitord ter controle op tekenen van glucose-intolerantie. Bij patiënten bij wie diabetes mellitus al manifest is, kan het nodig zijn om de antidiabetestherapie aan te passen wanneer behandeling met somatropine wordt gestart. Patiënten met diabetes, glucose-intolerantie of extra risicofactoren voor diabetes dienen tijdens de behandeling met somatropine nauwlettend te worden gemonitord.

Schildklierfunctie

Groeihormoon verhoogt de extrathyreoïdale omzetting van T4 in T3. Dit kan leiden tot een daling van de serumconcentratie T4 en een stijging van de serumconcentratie T3. Na het starten van therapie met groeihormoon kan hypothyreoïdie ontstaan bij patiënten met centrale subklinische hypothyreoïdie. Ontoereikende behandeling van hypothyreoïdie kan een optimale respons op somatropine belemmeren. Bij patiënten met hypopituitarisme die vervangingstherapie met thyroxine krijgen, kan hyperpituitarisme ontstaan. De schildklierfunctie dient daarom bij alle patiënten nauwlettend te worden gemonitord.

Bijnierfunctie

Behandeling met groeihormoon kan het ontstaan van bijnierinsufficiëntie en potentieel fatale bijniercrises bevorderen bij patiënten met organische GHD of idiopathisch panhypopituitarisme. Het is daarom cruciaal om de uitgangs- en stressdoses van glucocorticoïden te beoordelen. Deze doses moeten mogelijk worden aangepast wanneer wordt gestart met groeihormoontherapie.

Volwassenen met een juveniele vorm van GHD

Jongvolwassen patiënten met gesloten epifysen die eerder als kind zijn behandeld vanwege GHD, dienen opnieuw te worden beoordeeld op GHD op basis van de criteria voor volwassen patiënten (zie rubriek 4.1) voordat vervangingstherapie wordt gestart met de voor volwassenen aanbevolen doses.

Overige voorzorgsmaatregelen

Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met groeistoornissen als gevolg van prader-willisyndroom, tenzij deze patiënten ook een diagnose van GHD hebben. Er zijn gevallen gerapporteerd van slaapapneu en plotseling overlijden na het starten van groeihormoontherapie bij patiënten met prader-willisyndroom, die een of meer van de volgende risicofactoren hadden: ernstige obesitas, voorgeschiedenis met obstructie van de bovenste luchtwegen of slaapapneu, of niet-geïdentificeerde infectie van de luchtwegen.

Na accidentele intramusculaire injectie kan hypoglykemie optreden.

Antistoffen

Sommige patiënten kunnen antistoffen tegen dit geneesmiddel aanmaken. Somatropin Biopartners heeft vorming van antistoffen veroorzaakt bij ongeveer 4% van de volwassen patiënten. De bindingsactiviteit van deze antistoffen was laag en er zijn geen klinische gevolgen geassocieerd met de vorming van deze antistoffen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Therapie met overmatige hoeveelheden glucocorticoïden kan de werking van hGH remmen. Bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met glucocorticoïden is voorzichtigheid geboden bij het aanpassen van de dosis.

Groeihormoon verhoogt de extrathyreoïdale omzetting van thyroxine (T4) in tri-jodothyronine (T3) en kan eerder gemaskeerde centrale hypothyreoïdie manifest maken. Het kan daarom nodig zijn om vervangingstherapie met thyroxine in te stellen of aan te passen.

Groeihormoon verlaagt de omzetting van cortison in cortisol en kan niet eerder vastgesteld centraal hypoadrenalisme manifest maken, of lage vervangingsdoses glucocorticoïden ineffectief maken. Bij vrouwen die orale oestrogenen innemen kan een hogere dosis somatropine nodig zijn om het behandel doel te bereiken, zie rubriek 4.2.

Patiënten die insuline gebruiken vanwege diabetes mellitus dienen tijdens behandeling met somatropine nauwlettend te worden gemonitord. Omdat hGH een toestand van insulineresistentie kan induceren, kan het nodig zijn om de dosering van insuline aan te passen.

Toediening van somatropine kan leiden tot een verhoging van de klaring van verbindingen waarvan bekend is dat ze worden gemetaboliseerd door cytochroom P450-iso-enzymen. De klaring van verbindingen die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (bijv. geslachtssteroïden, corticosteroïden, anti-epileptica en cyclosporine) kan verhoogd zijn, wat leidt tot lagere plasmaconcentraties van deze verbindingen. De klinische betekenis hiervan is niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Somatropin Biopartners wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen. Een zeer beperkte hoeveelheid gegevens over blootstelling aan andere somatropinepreparaten vroeg in de zwangerschap duidt niet op een ongunstige zwangerschapsuitkomst. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Tijdens een normale zwangerschap dalen de concentraties hypofysair groeihormoon sterk na 20 weken zwangerschap. Deze groeihormonen zijn na 30 weken bijna volledig vervangen door placentaal groeihormoon. Vanuit dit gezichtspunt is het onwaarschijnlijk dat voortgezette vervangingstherapie met somatropine noodzakelijk zou zijn bij vrouwen met GHD in het derde trimester van hun zwangerschap. Somatropin Biopartners wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd met Somatropin Biopartners bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of somatropine of metabolieten daarvan in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden; het is echter niet waarschijnlijk dat intact eiwit uit het maag-darmkanaal van de baby wordt geresorbeerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Uit experimenteel onderzoek bij dieren met andere formuleringen van somatropine zijn ongunstige effecten gebleken, maar de beschikbare niet-klinische gegevens worden onvoldoende gevonden om harde conclusies te trekken over het gebruik bij mensen (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek zijn ongeveer 530 patiënten met Somatropin Biopartners behandeld. Wanneer er bijwerkingen optraden, waren deze vaak van tijdelijke aard en over het algemeen licht tot matig-ernstig. Het veiligheidsprofiel van Somatropin Biopartners is over het algemeen consistent met het goed bekende veiligheidsprofiel van dagelijkse behandelingen met groeihormoon. De vaakst gemelde bijwerkingen waren aan de injectieplaats gerelateerde reacties, perifeer oedeem, hoofdpijn, myalgie, artralgie, paresthesie, hypothyreoïdie en verlaagde concentraties vrije thyroxine.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens behandeling met Somatropin Biopartners in een 6 maanden durend, gecontroleerd klinisch onderzoek met 151 volwassen patiënten met juveniele of adulte GHD en in een 6 maanden durend uitbreidingsonderzoek. Aanvullende meldingen, gebaseerd op gepubliceerde gegevens van dagelijkse behandelingen met groeihormoon, zijn aangegeven met een asterisk.

De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen is gedefinieerd op basis van de volgende internationale afspraken: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: herpes simplex

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Vaak: neoplasmaprogressie (1 geval van neoplasmaprogressie bij een vrouwelijke patiënt met een voorgeschiedenis met neurofibromatose en radiotherapie), acrochordon, craniofaryngioom

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: verlaagde of verhoogde aantallen witte bloedcellen, verhoogd geglycosyleerd hemoglobine, verlaagd hemoglobine

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: vorming van antistoffen tegen groeihormoon

Endocriene aandoeningen

Vaak: bijnierinsufficiëntie, verlaagde vrije thyroxine, verlaagde vrije tri-jodothyronine, verhoogd bloed-TSH, hypothyreoïdie*

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: lichte hyperglykemie*

Vaak: verstoorde glucosespiegel in nuchtere toestand, hyperlipidemie, verhoogde insuline in het bloed, verhoogd bloedcholesterol, verlaagd natrium in het bloed, verhoogde triglyceriden in het bloed, verhoogde bloedglucose, verhoogd of verlaagd HDL, verhoogd LDL

Niet bekend: insulineresistentie*

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: paresthesie, hypo-esthesie, carpaletunnelsyndroom, duizeligheid, slaperigheid

Zelden: benigne intracranieële hypertensie*

Oogaandoeningen

Vaak: conjunctivitis, verminderde visusscherpte

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: draaierigheid

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie, afwijkende/onregelmatige hartslag

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypertensie, verhoogde bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: epistaxis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid

Lever- en galaandoeningen

Vaak: hyperbilirubinemie, cholecystitis, afwijkende levertestuitslagen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: gezwollen gelaat, acne, allergische dermatitis, hyperhidrose, urticaria, huiduitslag

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: rugpijn, pijn in de ledematen, artralgie, schouderpijn, musculoskeletale stijfheid, botpijn, spierzwakte, zwaar gevoel, tendinitis, gezwollen gewrichten, artritis, musculoskeletale pijn, myalgie*

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: hematurie, verhoogd urinezuur in het bloed, verhoogde bloedcreatinine

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: pijn in de tepels

Soms: gynaecomastie*

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: perifere oedeem, oedeem (lokaal en gegeneraliseerd)*

Vaak: vermoeidheid, pijn, asthenie, gelaatsoedeem, lokale zwelling, oedeem, dorst, malaise, pijn in de borst, gewichtstoename, pijn op de plaats van de injectie

Onderzoeken

Vaak: verhoogd fosfor in het bloed, verhoogde of verlaagde IGF

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit

Sommige patiënten kunnen antistoffen tegen rhGH aanmaken. Somatropin Biopartners heeft vorming van antistoffen veroorzaakt bij ongeveer 4% van de volwassen patiënten. De bindingsactiviteit van deze antistoffen was laag en er zijn geen klinische gevolgen geassocieerd met de vorming van deze antistoffen.

Met betrekking tot antistoffen tegen gastheerceleiwitten zijn bij sommige patiënten die werden behandeld met dit geneesmiddel lage titers gevonden van antistoffen tegen eiwitten van *S. cerevisiae*, vergelijkbaar met de titers die in de normale, niet-behandelde populatie worden gevonden. Het is niet waarschijnlijk dat de vorming van dergelijke antistoffen met een lage bindingsactiviteit klinisch relevant is.

Maligniteiten/tumoren

Er zijn gevallen gemeld van recidive van maligne en benigne tumoren, de novo en secundaire tumoren, die verband hielden met de periode van behandeling met somatropine.

Pediatrische patiënten

Met uitzondering van aan de injectieplaats gerelateerde bijwerkingen en de vorming van antistoffen tegen rhGH, die vaker bij kinderen dan bij volwassenen werden gemeld, is het veiligheidsprofiel van Somatropine Biopartners voor kinderen en volwassenen ongeveer gelijk.

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Acute overdosering kan aanvankelijk leiden tot hypoglykemie en vervolgens tot hyperglykemie. Vanwege het feit dat dit geneesmiddel een verlengde afgifte heeft, kunnen piekwaarden van groeihormoon ongeveer 15 uur na de injectie worden verwacht (zie rubriek 5.2). Langdurige overdosering kan leiden tot klachten en symptomen van gigantisme en/of acromegalie, in lijn met de bekende effecten van een overmaat aan hGH.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Er is geen antidotum voor een overdosering van somatropine. Het wordt aangeraden om de schildklierfunctie na een overdosering te monitoren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofyse- en hypothalamushormonen en verwante verbindingen, somatropine en somatropine-agonisten, ATC-code: H01AC01

De somatropine in dit geneesmiddel is een polypeptidehormoon dat afkomstig is van recombinant-DNA. Het heeft 191 aminozuurresiduen en een molecuulgewicht van 22.125 Dalton. De aminozuurvolgorde van de werkzame stof is identiek aan die van hGH uit de hypofyse. De somatropine in dit geneesmiddel is gesynthetiseerd in gist (*Saccharomyces cerevisiae*).

Werkingsmechanisme

De biologische effecten van somatropine zijn gelijkwaardig aan die van hGH uit de hypofyse.

Somatropine bevordert de cellulaire eiwitsynthese en stikstofretentie. Het meest prominente effect van somatropine bij kinderen is de stimulatie van de groeischijven van de pijpbeenderen.

Farmacodynamische effecten

Somatropine stimuleert het vetmetabolisme; het verhoogt het gehalte vetzuren en HDL-cholesterol in plasma en verlaagt het totale cholesterolgehalte in plasma.

Behandeling met somatropine heeft een gunstig effect op de lichaamssamenstelling bij patiënten met GHD, in die zin dat de hoeveelheid opgeslagen lichaamsvet afneemt en de vetarme lichaamsmassa toeneemt. Door langdurige behandeling van patiënten met GHD stijgt de botmineraaldichtheid.

Somatropine kan insulineresistentie induceren. Hoge doses somatropine kunnen de glucosetolerantie verstoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid bij volwassenen met GHD zijn beoordeeld in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter fase III-onderzoek met parallelle groepen. Aan dit fase III-hoofdonderzoek, dat 6 maanden duurde, namen 151 volwassen patiënten met adulte of juveniele GHD deel. Na 6 maanden wekelijkse behandeling met Somatropin Biopartners was er een statistisch significante afname van de vetmassa met 1,6 kg in de groep die Somatropin Biopartners kreeg, ten opzichte van de placebogroep. Een soortgelijke verbetering werd waargenomen voor de secundaire eindpunten met betrekking tot de werkzaamheid, namelijk toename van vetarme lichaamsmassa, serum-IGF-I en IGF-I-SDS. Deze effecten bleven in de gehele follow-upperiode van 6 maanden aanwezig.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na herhaalde, wekelijkse subcutane toediening van een gemiddelde dosis van 4,4 mg somatropine met verlengde afgifte aan volwassenen met GHD, bedroegen de $C_{\max}$ en $t_{\max}$ van hGH in plasma respectievelijk 4,5 ng/ml en 15 uur. De schijnbare terminale halfwaardetijd bedroeg bij volwassenen ongeveer 16,8 uur; waarschijnlijk geeft dit een lage absorptie vanuit de injectieplaats weer.

Na toediening van Somatropin Biopartners viel de $t_{\max}$ later en was de halfwaardetijd langer dan na eerdere, eenmaal daagse toediening van producten met directe afgifte aan dezelfde proefpersonen. Dit weerspiegelt de tragere en langer durende afgifte van hGH vanaf de injectieplaats van Somatropin Biopartners.

Distributie

Er is geen accumulatie van hGH waargenomen na meerdere doseringen van dit geneesmiddel.

Biotransformatie / Eliminatie

Bij de metabole route van hGH is klassiek eiwitkatabolisme betrokken, zowel in de lever als in de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinische farmacokinetische en farmacodynamische onderzoeken met honden en juveniele apen is aangetoond dat Somatropin Biopartners recombinant hGH afgeeft met een verlengde duur, en dat het gedurende een langere periode, tot maximaal 5 – 6 dagen, het IGF-I in serum verhoogt.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Er is met dit geneesmiddel niet voldoende onderzoek bij dieren uitgevoerd om het potentieel van reproductietoxiciteit volledig te beoordelen. In onderzoek naar reproductietoxiciteit met andere somatropineproducten is geen bewijs gevonden voor een verhoogd risico van bijwerkingen voor het embryo of de foetus. Met doses die hoger waren dan de therapeutische dosis voor mensen zijn bijwerkingen van de reproductieve functie waargenomen bij mannetjes- en vrouwtjesratten en bij mannetjeshonden, mogelijk door verstoring van de hormonale regulering. Bij konijnen en apen werden geen bijwerkingen waargenomen.

Er is geen langetermijn-carcinogeniciteitsonderzoek met Somatropin Biopartners uitgevoerd. Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar lokale tolerantie bij dieren na subcutane injectie, maar beschikbare gegevens uit de toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening toonden zwelling en inflammatoire infiltraten op de plaats van de injectie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Natriumhyaluronaat

Fosfolipiden uit eieren

Watervrij natriumdiwaterstoffosfaat

Watervrij dinatriumfosfaat

Oplosmiddel:

Triglyceriden met middellange ketens.

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: vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden.

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

Poeder: injectieflacon (type I-glas), afgesloten met een (butyl)rubberen stop en een roze flip-off-dop (aluminium en kunststof).

Oplosmiddel: injectieflacon (type I-glas), afgesloten met een (butyl)rubberen stop en een flip-off-dop (aluminium en kunststof).

Elke injectieflacon met poeder levert 4 mg somatropine; elke injectieflacon met oplosmiddel bevat 1,5 ml vloeistof.

Verpakkingsgrootte: 4 injectieflacons met poeder en 4 injectieflacons met oplosmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie

Somatropin Biopartners 4 mg dient te worden gereconstitueerd met 0,6 ml oplosmiddel.

De suspensie moet er uniform en wit uitzien.

De injectieflacon bevat een extra hoeveelheid somatropinepoeder, zodat na reconstitutie maximaal 4 mg somatropine (0,4 ml suspensie) kan worden opgezogen.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Reconstitutie en verdunning dienen met behulp van aseptische technieken te worden uitgevoerd om de steriliteit van de bereide suspensie te waarborgen. De injectieflacon met oplosmiddel dient te worden opgewarmd tot kamertemperatuur en de injectieflacon met poeder dient te worden geklopt en geschud om er zeker van te zijn dat het poeder vrij kan bewegen. Na verwijdering van de beschermdoppen van beide injectieflacons dienen de rubberen stoppen te worden gereinigd met een alcoholdoekje. Er dient een injectiespuit van 1 ml met maatverdeling en een naald van 19 Gauge of dikker te worden gebruikt voor het opzuigen van het oplosmiddel uit de injectieflacon. De injectiespuit dient te worden gevuld met eenzelfde volume lucht als het benodigde volume oplosmiddel voor injectie. De lucht wordt in de injectieflacon met oplosmiddel geïnjecteerd om het opzuigen van het oplosmiddel te vergemakkelijken. De injectieflacon dient ondersteboven te worden gehouden met de injectiespuit erin, en de tip van de naald dient in het oplosmiddel te worden geplaatst. Om luchtbelletjes te verwijderen dient men zacht tegen de injectiespuit te tikken. De plunjer dient voorzichtig omhoog te worden geduwd totdat alle luchtbelletjes uit de injectiespuit en naald verdwenen zijn. De injectiespuit dient te worden gevuld met het juiste volume oplosmiddel voor injectie zoals hierboven staat weergegeven. Vervolgens wordt de naald van de injectiespuit uit de injectieflacon getrokken. Eventueel overgebleven vloeistof mag niet voor een volgende bereiding worden gebruikt.

De gehele inhoud van de injectiespuit wordt, met de naald tegen de binnenwand van de injectieflacon, in de injectieflacon met poeder geïnjecteerd. De injectieflacon dient, zonder de rubberen top aan te raken, hard te worden gezwenkt totdat de inhoud volledig gemengd is. Dit duurt doorgaans ongeveer 60 seconden, maar kan tot 90 seconden duren. Er mag niet eerder worden gestopt met zwenken dan wanneer de suspensie er uniform en wit uitziet en al het poeder van de bodem is gedispergeerd. Na reconstitutie dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt, voordat de suspensie weer neerslaat. Wanneer de suspensie niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet deze direct vóór het injecteren weer worden gereconstitueerd door hem te zwenken. Het juiste volume dient in een steriele injectiespuit te worden opgezogen via een steriele naald van 26 Gauge. De injectieflacon dient ondersteboven te worden gehouden met de injectiespuit erin, en de punt van de naald dient in de suspensie te worden geplaatst, waarna de suspensie langzaam wordt opgezogen. Om luchtbelletjes te verwijderen dient men zacht tegen de injectiespuit te tikken. Het poeder dient vóór toediening homogeen in de injectiespuit gesuspenseerd te zijn. De spuit dient rechtop te worden gehouden en er dient een lichte druk op de plunjer te worden uitgeoefend totdat er een kleine druppel suspensie aan het uiteinde van de naald verschijnt. De plaats van de injectie dient te worden gereinigd met een alcoholdoekje en de suspensie dient over een periode van 5 seconden te worden geïnjecteerd.

Gedetailleerde informatie over hoe dit geneesmiddel dient te worden geïnjecteerd, wordt gegeven in rubriek 3 van de bijsluiter.

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

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

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Duitsland
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Fax: +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

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

EU/1/13/849/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Somatropin Biopartners 7 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon geeft 7 mg somatropine* (overeenkomend met 21 IE).

Na reconstitutie bevat 0,7 ml suspensie 7 mg somatropine (10 mg/ml).

*geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* met behulp van recombinant-DNA-techniek

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte.

Wit of bijna-wit poeder. Het oplosmiddel is een heldere, olie-achtige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Somatropin Biopartners is geïndiceerd voor gebruik als vervangingstherapie van endogeen groeihormoon bij volwassenen met een tijdens de kinderjaren (juvenile vorm) of volwassenheid (adulte vorm) ontstane groeihormoondeficiëntie (GHD).

Adulte vorm: patiënten met adulte GHD worden gedefinieerd als patiënten met een bekende pathologie van hypothalamus en hypofyse, en ten minste één andere bekende deficiëntie van een hypofysehormoon, met uitzondering van prolactine. Deze patiënten dienen een enkelvoudige, dynamische test te ondergaan om een GHD te diagnosticeren dan wel uit te sluiten.

Juvenile vorm: bij patiënten met juvenile, geïsoleerde GHD (geen tekenen van ziekte van de hypothalamus of hypofyse of craniale bestraling) dienen, nadat de groei is gestopt, twee dynamische tests te worden uitgevoerd, behalve bij patiënten met lage gehalten somatomedine C (IGF-I) (< -2 maal de standaarddeviatiescore (SDS)), bij wie kan worden overwogen slechts één test uit te voeren. Het cut-offpunt van de dynamische test dient strikt te worden toegepast.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De diagnose en de therapie met dit geneesmiddel dienen te worden ingesteld en gemonitord door artsen met een toereikende ervaring in de diagnose en begeleiding van patiënten met GHD.

Dosering

Somatropin Biopartners dient subcutaan te worden toegediend in een concentratie van 10 mg/ml.

Startdosering

Over het algemeen 2 mg eenmaal per week voor alle patiënten, behalve voor vrouwelijke patiënten die orale oestrogeentherapie krijgen; deze vrouwen dienen 3 mg eenmaal per week te krijgen.

Bij oudere patiënten en patiënten met overgewicht zijn mogelijk lagere doses nodig.

Geslacht	Startdosering
Man	2 mg (6 IE)
Vrouw (die geen oraal oestrogeen krijgt)	2 mg (6 IE)
Vrouw (die wel oraal oestrogeen krijgt)	3 mg (9 IE)

Dosisaanpassing

In het begin dienen de IGF-I-gehalten van patiënten met intervallen van 3 tot 4 weken te worden bepaald, totdat de SDS voor IGF-I binnen het streefbereik van -0,5 tot +1,5 ligt. Monsters dienen 4 dagen na de laatste dosis te worden afgenomen (Dag 4). Herhaalde dosisaanpassingen kunnen nodig zijn, afhankelijk van de IGF-I-respons van de patiënt. Hieronder wordt aangegeven wat de vervolgacties moeten zijn op basis van de gemeten IGF-I-gehalten.

IGF-I-SDS	Actie t.o.v. voorgaande dosis	Dosisverandering per keer
IGF-I-SDS lager dan -1	Verhogen	+1,5 mg (vrouw die oraal oestrogeen krijgt) +1,0 mg (alle andere patiënten)
IGF-I-SDS in het bereik van -1 tot +1 en minder dan 1 SDS-stijging t.o.v. uitgangswaarde	Verhogen	+1,5 mg (vrouw die oraal oestrogeen krijgt) +1,0 mg (alle andere patiënten)
IGF-I-SDS in het bereik van -1 tot +1 en meer dan 1 SDS-stijging t.o.v. uitgangswaarde	Hetzelfde laten	Geen
IGF-I-SDS in het bereik van +1 tot +2	Hetzelfde laten of verlagen, afhankelijk van de klinische toestand	Geen of -0,5 mg (alle patiënten)
IGF-I-SDS hoger dan +2	Verlagen	-0,5 mg (alle patiënten)

IGF-I (insulin-like growth factor-I) = somatomedine C; SDS = standaarddeviatiescore.

Omzetting van vereiste dosis naar injectievolume en sterkte van de injectieflacon

Dosis somatropine (mg)	Benodigde injectieflacons en oplosmiddel voor het bereiden van één dosis*	Injectievolume (ml)
4,5	één 7 mg-injectieflacon, gereconstitueerd met 0,9 ml oplosmiddel	0,45
5		0,5
5,5		0,55
6		0,6
6,5		0,65
7		0,7

* Elke injectieflacon bevat een extra hoeveelheid somatropinepoeder, zodat na reconstitutie de benodigde hoeveelheid somatropine kan worden opgezogen (zie rubriek 6.6).

Voor andere doseringen zijn injectieflacons met 2 of 4 mg somatropine verkrijgbaar.

De minimale effectieve dosis dient te worden gebruikt. Het doel van de behandeling dient te zijn om de IGF-I-concentraties binnen het bereik van -0,5 tot +1,5 maal de SDS van het leeftijdsgecorrigeerde gemiddelde te brengen.

Om het gedefinieerde behandeldoel te bereiken, hebben mannen mogelijk lagere doses groeihormoon nodig dan vrouwen. Toediening van oraal oestrogeen verhoogt de dosisvereisten bij vrouwen. Er kan in de loop van de tijd een verhoogde gevoeligheid voor groeihormoon (uitgedrukt als de verandering in IGF-I per dosis groeihormoon) worden waargenomen, vooral bij mannen. De toereikendheid van de dosis groeihormoon dient daarom eenmaal per 6 maanden te worden gecontroleerd.

De dosering van somatropine dient in geval van persistent oedeem of ernstige paresthesie te worden verlaagd, om de ontwikkeling van carpaletunnelsyndroom te vermijden.

De dosis kan met stappen van 0,5 mg per keer worden verlaagd. Als de symptomen die tot de dosisverlaging hebben geleid, zijn verdwenen, kan de dosis op basis van het oordeel van de arts op het lagere niveau blijven of weer worden verhoogd volgens het bovenstaande schema voor dosisaanpassingen. Als de symptomen na de dosisverhoging terugkeren, dient de dosering op de eerdere, lagere waarde te worden gehouden.

Specifieke populaties

Ouderen

De ervaring met behandeling van patiënten ouder dan 60 jaar met somatropine is beperkt. De dosisbehoefte kan afnemen met stijgende leeftijd.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met nier- of leverfunctiestoornis en er kunnen geen specifieke doseringsadviezen worden gegeven.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Somatropin Biopartners 7 mg bij pediatrische patiënten voor de indicatie van langdurige behandeling van groeistoornis als gevolg van onvoldoende uitscheiding van endogeen groeihormoon. Voor de behandeling van kinderen en jongeren in de leeftijd van 2 tot 18 jaar dienen de injectieflacons met 10 mg en 20 mg van dit geneesmiddel te worden gebruikt.

Wijze van toediening

De patiënt of zorgverlener dient een training te krijgen om te verzekeren dat hij/zij de toedieningsprocedure begrijpt voordat hij/zij zelf mag injecteren.

Somatropin Biopartners wordt eenmaal per week subcutaan toegediend. Na reconstitutie dient de injectie onmiddellijk te worden toegediend.

De subcutane injectie dient altijd op hetzelfde tijdstip van de dag te worden toegediend om de compliantie te verhogen en de plaats van de injectie dient telkens te worden afgewisseld om lipoatrofie te voorkomen.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Somatropine mag niet worden gebruikt wanneer er enig teken van tumoractiviteit is. Intracranieële tumoren moeten inactief zijn en antitumortherapie moet voltooid zijn voordat groeihormoontherapie wordt gestart. De behandeling dient te worden gestaakt als er tekenen zijn van (her)groei van tumoren.
- Behandeling met somatropine mag niet worden gestart bij patiënten met acute kritieke ziekte als gevolg van complicaties na een openhartoperatie of buikoperatie of met multitrauma na een accident, of bij patiënten met acuut respiratoir falen of gelijksoortige aandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Maligniteiten

Patiënten met een voorgeschiedenis met maligniteiten dienen standaard te worden gecontroleerd op progressie of recidive.

Benigne intracranieële hypertensie

In gevallen van ernstige of terugkerende hoofdpijn, visusstoornis of misselijkheid en/of braken wordt funduscopie ter controle op papiloedeem aangeraden. Als papiloedeem wordt bevestigd, dient een diagnose van benigne intracranieële hypertensie te worden overwogen en dient de behandeling met groeihormoon zonodig te worden gestaakt. Op dit moment is er onvoldoende bewijs om richtlijnen te geven voor het nemen van klinische beslissingen bij herstelde intracranieële hypertensie. Indien de behandeling met groeihormoon weer wordt gestart, is nauwlettende monitoring ter controle op symptomen van intracranieële hypertensie noodzakelijk.

Gevoeligheid voor insuline

Omdat humaan groeihormoon (hGH) een toestand van insulineresistentie en hyperglykemie kan induceren, dienen patiënten die met dit geneesmiddel worden behandeld te worden gemonitord ter controle op tekenen van glucose-intolerantie. Bij patiënten bij wie diabetes mellitus al manifest is, kan het nodig zijn om de antidiabetestherapie aan te passen wanneer behandeling met somatropine wordt gestart. Patiënten met diabetes, glucose-intolerantie of extra risicofactoren voor diabetes dienen tijdens de behandeling met somatropine nauwlettend te worden gemonitord.

Schildklierfunctie

Groeihormoon verhoogt de extrathyreoïdale omzetting van T4 in T3. Dit kan leiden tot een daling van de serumconcentratie T4 en een stijging van de serumconcentratie T3. Na het starten van therapie met groeihormoon kan hypothyreoïdie ontstaan bij patiënten met centrale subklinische hypothyreoïdie. Ontoereikende behandeling van hypothyreoïdie kan een optimale respons op somatropine belemmeren. Bij patiënten met hypopituitarisme die vervangingstherapie met thyroxine krijgen, kan hyperpituitarisme ontstaan. De schildklierfunctie dient daarom bij alle patiënten nauwlettend te worden gemonitord.

Bijnierfunctie

Behandeling met groeihormoon kan het ontstaan van bijnierinsufficiëntie en potentieel fatale bijniercrises bevorderen bij patiënten met organische GHD of idiopathisch panhypopituitarisme. Het is daarom cruciaal om de uitgangs- en stressdoses van glucocorticoïden te beoordelen. Deze doses moeten mogelijk worden aangepast wanneer wordt gestart met groeihormoontherapie.

Volwassenen met een juveniele vorm van GHD

Jongvolwassen patiënten met gesloten epifysen die eerder als kind zijn behandeld vanwege GHD, dienen opnieuw te worden beoordeeld op GHD op basis van de criteria voor volwassen patiënten (zie rubriek 4.1) voordat vervangingstherapie wordt gestart met de voor volwassenen aanbevolen doses.

Overige voorzorgsmaatregelen

Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met groeistoornissen als gevolg van prader-willisyndroom, tenzij deze patiënten ook een diagnose van GHD hebben. Er zijn gevallen gerapporteerd van slaapapneu en plotseling overlijden na het starten van groeihormoontherapie bij patiënten met prader-willisyndroom, die een of meer van de volgende risicofactoren hadden: ernstige obesitas, voorgeschiedenis met obstructie van de bovenste luchtwegen of slaapapneu, of niet-geïdentificeerde infectie van de luchtwegen.

Na accidentele intramusculaire injectie kan hypoglykemie optreden.

Antistoffen

Sommige patiënten kunnen antistoffen tegen dit geneesmiddel aanmaken. Somatropin Biopartners heeft vorming van antistoffen veroorzaakt bij ongeveer 4% van de volwassen patiënten. De bindingsactiviteit van deze antistoffen was laag en er zijn geen klinische gevolgen geassocieerd met de vorming van deze antistoffen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Therapie met overmatige hoeveelheden glucocorticoïden kan de werking van hGH remmen. Bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met glucocorticoïden is voorzichtigheid geboden bij het aanpassen van de dosis.

Groeihormoon verhoogt de extrathyreoïdale omzetting van thyroxine (T4) in tri-jodothyronine (T3) en kan eerder gemaskeerde centrale hypothyreoïdie manifest maken. Het kan daarom nodig zijn om vervangingstherapie met thyroxine in te stellen of aan te passen.

Groeihormoon verlaagt de omzetting van cortison in cortisol en kan niet eerder vastgesteld centraal hypoadrenalisme manifest maken, of lage vervangingsdoses glucocorticoïden ineffectief maken. Bij vrouwen die orale oestrogenen innemen kan een hogere dosis somatropine nodig zijn om het behandeldoel te bereiken, zie rubriek 4.2.

Patiënten die insuline gebruiken vanwege diabetes mellitus dienen tijdens behandeling met somatropine nauwlettend te worden gemonitord. Omdat hGH een toestand van insulineresistentie kan induceren, kan het nodig zijn om de dosering van insuline aan te passen.

Toediening van somatropine kan leiden tot een verhoging van de klaring van verbindingen waarvan bekend is dat ze worden gemetaboliseerd door cytochroom P450-iso-enzymen. De klaring van verbindingen die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (bijv. geslachtssteroïden, corticosteroïden, anti-epileptica en cyclosporine) kan verhoogd zijn, wat leidt tot lagere plasmaconcentraties van deze verbindingen. De klinische betekenis hiervan is niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Somatropin Biopartners wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen. Een zeer beperkte hoeveelheid gegevens over blootstelling aan andere somatropinepreparaten vroeg in de zwangerschap duidt niet op een ongunstige zwangerschapsuitkomst. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Tijdens een normale zwangerschap dalen de concentraties hypofysair groeihormoon sterk na 20 weken zwangerschap. Deze groeihormonen zijn na 30 weken bijna volledig vervangen door placentaal groeihormoon. Vanuit dit gezichtspunt is het onwaarschijnlijk dat voortgezette vervangingstherapie met somatropine noodzakelijk zou zijn bij vrouwen met GHD in het derde trimester van hun zwangerschap. Somatropin Biopartners wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd met Somatropin Biopartners bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of somatropine of metabolieten daarvan in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden; het is echter niet waarschijnlijk dat intact eiwit uit het maag-darmkanaal van de baby wordt geresorbeerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Uit experimenteel onderzoek bij dieren met andere formuleringen van somatropine zijn ongunstige effecten gebleken, maar de beschikbare niet-klinische gegevens worden onvoldoende gevonden om harde conclusies te trekken over het gebruik bij mensen (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek zijn ongeveer 530 patiënten met Somatropin Biopartners behandeld. Wanneer er bijwerkingen optraden, waren deze vaak van tijdelijke aard en over het algemeen licht tot matig-ernstig. Het veiligheidsprofiel van Somatropin Biopartners is over het algemeen consistent met het goed bekende veiligheidsprofiel van dagelijkse behandelingen met groeihormoon. De vaakst gemelde bijwerkingen waren aan de injectieplaats gerelateerde reacties, perifeer oedeem, hoofdpijn, myalgie, artralgie, paresthesie, hypothyreoïdie en verlaagde concentraties vrije thyroxine.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens behandeling met Somatropin Biopartners in een 6 maanden durend, gecontroleerd klinisch onderzoek met 151 volwassen patiënten met juveniele of adulte GHD en in een 6 maanden durend uitbreidingsonderzoek. Aanvullende meldingen, gebaseerd op gepubliceerde gegevens van dagelijkse behandelingen met groeihormoon, zijn aangegeven met een asterisk.

De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen is gedefinieerd op basis van de volgende internationale afspraken: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: herpes simplex

Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Vaak: neoplasmaprogressie (1 geval van neoplasmaprogressie bij een vrouwelijke patiënt met een voorgeschiedenis met neurofibromatose en radiotherapie), acrochordon, craniofaryngoom

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: verlaagde of verhoogde aantallen witte bloedcellen, verhoogd geglycosyleerd hemoglobine, verlaagd hemoglobine

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: vorming van antistoffen tegen groeihormoon

Endocriene aandoeningen

Vaak: bijnierinsufficiëntie, verlaagde vrije thyroxine, verlaagde vrije tri-jodothyronine, verhoogd bloed-TSH, hypothyreoïdie*

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: lichte hyperglykemie*

Vaak: verstoorde glucosespiegel in nuchtere toestand, hyperlipidemie, verhoogde insuline in het bloed, verhoogd bloedcholesterol, verlaagd natrium in het bloed, verhoogde triglyceriden in het bloed, verhoogde bloedglucose, verhoogd of verlaagd HDL, verhoogd LDL

Niet bekend: insulineresistentie*

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: paresthesie, hypo-esthesie, carpaletunnelsyndroom, duizeligheid, slaperigheid

Zelden: benigne intracraniale hypertensie*

Oogaandoeningen

Vaak: conjunctivitis, verminderde visusscherpte

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: draaierigheid

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie, afwijkende/onregelmatige hartslag

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypertensie, verhoogde bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: epistaxis

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid

Lever- en gelaandoeningen

Vaak: hyperbilirubinemie, cholecystitis, afwijkende levertestuitslagen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: gezwollen gelaat, acne, allergische dermatitis, hyperhidrose, urticaria, huiduitslag

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: rugpijn, pijn in de ledematen, artralgie, schouderpijn, musculoskeletale stijfheid, botpijn, spierzwakte, zwaar gevoel, tendinitis, gezwollen gewrichten, artritis, musculoskeletale pijn, myalgie*

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: hematurie, verhoogd urinezuur in het bloed, verhoogde bloedcreatinine

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: pijn in de tepels

Soms: gynaecomastie*

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: perifeer oedeem, oedeem (lokaal en gegeneraliseerd)*

Vaak: vermoeidheid, pijn, asthenie, gelaatsoedeem, lokale zwelling, oedeem, dorst, malaise, pijn in de borst, gewichtstoename, pijn op de plaats van de injectie

Onderzoeken

Vaak: verhoogd fosfor in het bloed, verhoogde of verlaagde IGF

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit

Sommige patiënten kunnen antistoffen tegen rhGH aanmaken. Somatropin Biopartners heeft vorming van antistoffen veroorzaakt bij ongeveer 4% van de volwassen patiënten. De bindingsactiviteit van deze antistoffen was laag en er zijn geen klinische gevolgen geassocieerd met de vorming van deze antistoffen.

Met betrekking tot antistoffen tegen gastheerceleiwitten zijn bij sommige patiënten die werden behandeld met dit geneesmiddel lage titers gevonden van antistoffen tegen eiwitten van *S. cerevisiae*, vergelijkbaar met de titers die in de normale, niet-behandelde populatie worden gevonden. Het is niet waarschijnlijk dat de vorming van dergelijke antistoffen met een lage bindingsactiviteit klinisch relevant is.

Maligniteiten/tumoren

Er zijn gevallen gemeld van recidive van maligne en benigne tumoren, de novo en secundaire tumoren, die verband hielden met de periode van behandeling met somatropine.

Pediatrische patiënten

Met uitzondering van aan de injectieplaats gerelateerde bijwerkingen en de vorming van antistoffen tegen rhGH, die vaker bij kinderen dan bij volwassenen werden gemeld, is het veiligheidsprofiel van Somatropine Biopartners voor kinderen en volwassenen ongeveer gelijk.

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Acute overdosering kan aanvankelijk leiden tot hypoglykemie en vervolgens tot hyperglykemie. Vanwege het feit dat dit geneesmiddel een verlengde afgifte heeft, kunnen piekwaarden van groeihormoon ongeveer 15 uur na de injectie worden verwacht (zie rubriek 5.2). Langdurige overdosering kan leiden tot klachten en symptomen van gigantisme en/of acromegalie, in lijn met de bekende effecten van een overmaat aan hGH.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Er is geen antidotum voor een overdosering van somatropine. Het wordt aangeraden om de schildklierfunctie na een overdosering te monitoren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofyse- en hypothalamushormonen en verwante verbindingen, somatropine en somatropine-agonisten, ATC-code: H01AC01

De somatropine in dit geneesmiddel is een polypeptidehormoon dat afkomstig is van recombinant-DNA. Het heeft 191 aminozuurresiduen en een molecuulgewicht van 22.125 Dalton.

De aminozuurvolgorde van de werkzame stof is identiek aan die van hGH uit de hypofyse.

De somatropine in dit geneesmiddel is gesynthetiseerd in gist (*Saccharomyces cerevisiae*).

Werkingsmechanisme

De biologische effecten van somatropine zijn gelijkwaardig aan die van hGH uit de hypofyse.

Somatropine bevordert de cellulaire eiwitsynthese en stikstofretentie. Het meest prominente effect van somatropine bij kinderen is de stimulatie van de groeischijven van de pijpbeenderen.

Farmacodynamische effecten

Somatropine stimuleert het vetmetabolisme; het verhoogt het gehalte vetzuren en HDL-cholesterol in plasma en verlaagt het totale cholesterolgehalte in plasma.

Behandeling met somatropine heeft een gunstig effect op de lichaamssamenstelling bij patiënten met GHD, in die zin dat de hoeveelheid opgeslagen lichaamsvet afneemt en de vetarme lichaamsmassa toeneemt. Door langdurige behandeling van patiënten met GHD stijgt de botmineraaldichtheid.

Somatropine kan insulineresistentie induceren. Hoge doses somatropine kunnen de glucosetolerantie verstoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid bij volwassenen met GHD zijn beoordeeld in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter fase III-onderzoek met parallelle groepen. Aan dit fase III-hoofdonderzoek, dat 6 maanden duurde, namen 151 volwassen patiënten met adulte of juveniele GHD deel. Na 6 maanden wekelijkse behandeling met Somatropin Biopartners was er een statistisch significante afname van de vetmassa met 1,6 kg in de groep die Somatropin Biopartners kreeg, ten opzichte van de placebogroep. Een soortgelijke verbetering werd waargenomen voor de secundaire eindpunten met betrekking tot de werkzaamheid, namelijk toename van vetarme lichaamsmassa, serum-IGF-I en IGF-I-SDS. Deze effecten bleven in de gehele follow-upperiode van 6 maanden aanwezig.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na herhaalde, wekelijkse subcutane toediening van een gemiddelde dosis van 4,4 mg somatropine met verlengde afgifte aan volwassenen met GHD, bedroegen de $C_{\max}$ en $t_{\max}$ van hGH in plasma respectievelijk 4,5 ng/ml en 15 uur. De schijnbare terminale halfwaardetijd bedroeg bij volwassenen ongeveer 16,8 uur; waarschijnlijk geeft dit een lage absorptie vanuit de injectieplaats weer.

Na toediening van Somatropin Biopartners viel de $t_{\max}$ later en was de halfwaardetijd langer dan na eerdere, eenmaal daagse toediening van producten met directe afgifte aan dezelfde proefpersonen. Dit weerspiegelt de tragere en langer durende afgifte van hGH vanaf de injectieplaats van Somatropin Biopartners.

Distributie

Er is geen accumulatie van hGH waargenomen na meerdere doseringen van dit geneesmiddel.

Biotransformatie / Eliminatie

Bij de metabole route van hGH is klassiek eiwitkatabolisme betrokken, zowel in de lever als in de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinische farmacokinetische en farmacodynamische onderzoeken met honden en juveniele apen is aangetoond dat Somatropin Biopartners recombinant hGH afgeeft met een verlengde duur, en dat het gedurende een langere periode, tot maximaal 5 – 6 dagen, het IGF-I in serum verhoogt.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Er is met dit geneesmiddel niet voldoende onderzoek bij dieren uitgevoerd om het potentieel van reproductietoxiciteit volledig te beoordelen. In onderzoek naar reproductietoxiciteit met andere somatropineproducten is geen bewijs gevonden voor een verhoogd risico van bijwerkingen voor het embryo of de foetus. Met doses die hoger waren dan de therapeutische dosis voor mensen zijn bijwerkingen van de reproductieve functie waargenomen bij mannetjes- en vrouwtjesratten en bij mannetjeshonden, mogelijk door verstoring van de hormonale regulering. Bij konijnen en apen werden geen bijwerkingen waargenomen.

Er is geen langetermijn-carcinogeniciteitsonderzoek met Somatropin Biopartners uitgevoerd. Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar lokale tolerantie bij dieren na subcutane injectie, maar beschikbare gegevens uit de toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening toonden zwelling en inflammatoire infiltraten op de plaats van de injectie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Natriumhyaluronaat

Fosfolipiden uit eieren

Watervrij natriumdiwaterstoffosfaat

Watervrij dinatriumfosfaat

Oplosmiddel:

Triglyceriden met middellange ketens.

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: vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden.

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

Poeder: injectieflacon (type I-glas), afgesloten met een (butyl)rubberen stop en een lichtblauwe flip-off-dop (aluminium en kunststof).

Oplosmiddel: injectieflacon (type I-glas), afgesloten met een (butyl)rubberen stop en een flip-off-dop (aluminium en kunststof).

Elke injectieflacon met poeder levert 7 mg somatropine; elke injectieflacon met oplosmiddel bevat 1,5 ml vloeistof.

Verpakkingsgrootte: 4 injectieflacons met poeder en 4 injectieflacons met oplosmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie

Somatropin Biopartners 7 mg dient te worden gereconstitueerd met 0,9 ml oplosmiddel.

De suspensie moet er uniform en wit uitzien.

De injectieflacon bevat een extra hoeveelheid somatropinepoeder, zodat na reconstitutie maximaal 7 mg somatropine (0,7 ml suspensie) kan worden opgezogen.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Reconstitutie en verdunning dienen met behulp van aseptische technieken te worden uitgevoerd om de steriliteit van de bereide suspensie te waarborgen. De injectieflacon met oplosmiddel dient te worden opgewarmd tot kamertemperatuur en de injectieflacon met poeder dient te worden geklopt en geschud om er zeker van te zijn dat het poeder vrij kan bewegen. Na verwijdering van de beschermdoppen van beide injectieflacons dienen de rubberen stoppen te worden gereinigd met een alcoholdoekje. Er dient een injectiespuit van 1 ml met maatverdeling en een naald van 19 Gauge of dikker te worden gebruikt voor het opzuigen van het oplosmiddel uit de injectieflacon. De injectiespuit dient te worden gevuld met eenzelfde volume lucht als het benodigde volume oplosmiddel voor injectie. De lucht wordt in de injectieflacon met oplosmiddel geïnjecteerd om het opzuigen van het oplosmiddel te vergemakkelijken. De injectieflacon dient ondersteboven te worden gehouden met de injectiespuit erin, en de tip van de naald dient in het oplosmiddel te worden geplaatst. Om luchtbelletjes te verwijderen dient men zacht tegen de injectiespuit te tikken. De plunjer dient voorzichtig omhoog te worden geduwd totdat alle luchtbelletjes uit de injectiespuit en naald verdwenen zijn. De injectiespuit dient te worden gevuld met het juiste volume oplosmiddel voor injectie zoals hierboven staat weergegeven. Vervolgens wordt de naald van de injectiespuit uit de injectieflacon getrokken. Eventueel overgebleven vloeistof mag niet voor een volgende bereiding worden gebruikt.

De gehele inhoud van de injectiespuit wordt, met de naald tegen de binnenwand van de injectieflacon, in de injectieflacon met poeder geïnjecteerd. De injectieflacon dient, zonder de rubberen top aan te raken, hard te worden gezwenkt totdat de inhoud volledig gemengd is. Dit duurt doorgaans ongeveer 60 seconden, maar kan tot 90 seconden duren. Er mag niet eerder worden gestopt met zwenken dan wanneer de suspensie er uniform en wit uitziet en al het poeder van de bodem is gedispergeerd. Na reconstitutie dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt, voordat de suspensie weer neerslaat. Wanneer de suspensie niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet deze direct vóór het injecteren weer worden gereconstitueerd door hem te zwenken. Het juiste volume dient in een steriele injectiespuit te worden opgezogen via een steriele naald van 26 Gauge. De injectieflacon dient ondersteboven te worden gehouden met de injectiespuit erin, en de punt van de naald dient in de suspensie te worden geplaatst, waarna de suspensie langzaam wordt opgezogen. Om luchtbelletjes te verwijderen dient men zacht tegen de injectiespuit te tikken. Het poeder dient vóór toediening homogeen in de injectiespuit gesuspendeerd te zijn. De spuit dient rechtop te worden gehouden en er dient een lichte druk op de plunjer te worden uitgeoefend totdat er een kleine druppel suspensie aan het uiteinde van de naald verschijnt. De plaats van de injectie dient te worden gereinigd met een alcoholdoekje en de suspensie dient over een periode van 5 seconden te worden geïnjecteerd.

Gedetailleerde informatie over hoe dit geneesmiddel dient te worden geïnjecteerd, wordt gegeven in rubriek 3 van de bijsluiter.

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

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

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Duitsland
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Fax: +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

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

EU/1/13/849/003

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Somatropin Biopartners 10 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon geeft 10 mg somatropine* (overeenkomend met 30 IE).

Na reconstitutie bevat 0,5 ml suspensie 10 mg somatropine (20 mg/ml).

*geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* met behulp van recombinant-DNA-techniek

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte.

Wit of bijna-wit poeder. Het oplosmiddel is een heldere, olie-achtige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Somatropin Biopartners is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en jongvolwassenen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar voor langdurige behandeling van groeistoornissen als gevolg van onvoldoende uitscheiding van endogeen groeihormoon.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De diagnose en de therapie met dit geneesmiddel dienen te worden ingesteld en gemonitord door artsen met een toereikende ervaring in de diagnose en begeleiding van patiënten met groeihormoondeficiëntie (GHD).

Dosering

De aanbevolen en maximale dosering is 0,5 mg/kg/week. Deze dosis mag niet worden overschreden. Bij kinderen dient Somatropin Biopartners subcutaan te worden toegediend in een concentratie van 20 mg/ml. Zie voor instructie over de dosering de tabel hieronder.

Het wordt aanbevolen om een maximaal injectievolume van 1 ml per injectieplaats, overeenkomend met een dosis van 20 mg somatropine, niet te overschrijden.

Voor kinderen zwaarder dan 20 kg is Somatropin Biopartners 20 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte beschikbaar.

Voor kinderen zwaarder dan 40 kg kunnen op basis van het lichaamsgewicht 2 injectieflacons (één injectieflacon van 10 mg en één van 20 mg, of twee injectieflacons van 20 mg) worden gebruikt, zoals

in de tabel hieronder wordt aangegeven. Het maximale injectievolume per injectieplaats mag niet groter zijn dan 1 ml. Daarom moet bij kinderen die zwaarder zijn dan 40 kg het totale injectievolume in gelijke delen worden verdeeld over twee injectieplaatsen, omdat er meer dan 1 ml suspensie moet worden geïnjecteerd.

Omzetting van het lichaamsgewicht van de patiënt naar de dosis, het aantal injectieflacons, het totale injectievolume en het aantal injecties bij pediatrische patiënten

Lichaamsgewicht van de patiënt (kg)	Dosis (mg)	Benodigde injectieflacons en oplosmiddel voor het bereiden van één dosis*	Injectievolume (ml)	Aantal injecties per dosis
4	2	één 10 mg-injectieflacon, gereconstitueerd met 0,7 ml oplosmiddel	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11	één 20 mg-injectieflacon, gereconstitueerd met 1,2 ml oplosmiddel	0,55	
24	12		0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21	één 10 mg-injectieflacon, gereconstitueerd met 0,7 ml oplosmiddel en één 20 mg-injectieflacon, gereconstitueerd met 1,2 ml oplosmiddel	1,05	2
44	22		1,1	
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27		1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30	Twee 20 mg-injectieflacons, elk gereconstitueerd met 1,2 ml oplosmiddel	1,5	
62	31		1,55	
64	32		1,6	
66	33		1,65	
68	34		1,7	
70	35		1,75	
72	36		1,8	
74	37		1,85	
76	38		1,9	
78	39		1,95	
80	40		2,0	

* Elke injectieflacon bevat een extra hoeveelheid somatropinepoeder, zodat na reconstitutie de benodigde hoeveelheid somatropine kan worden opgezogen (zie rubriek 6.6).

Behandeling met dit geneesmiddel dient te worden voortgezet totdat de uiteindelijke lengte is bereikt of totdat de epifysen zijn gesloten.

Wanneer juveniele GHD nog aanwezig is bij het bereiken van de volwassenheid, moet de behandeling worden voortgezet om volledige somatische ontwikkeling (bijvoorbeeld van de lichaamssamenstelling en botmassa) te bereiken. Voor het monitoren is het bereiken van een normale piekbotmassa, gedefinieerd als een T-score > -1 (d.w.z. gestandaardiseerd naar de gemiddelde piekbotmassa bij volwassenen, gemeten met behulp van 'dual Energy X-ray-absorptiometrie' (DXA) waarbij rekening wordt gehouden met geslacht en etniciteit) één van de therapeutische doelen tijdens de overgangperiode. Wanneer eenmaal een normale piekbotmassa is bereikt, dienen patiënten te worden overgezet op Somatropin Biopartners voor volwassenen, en dient het dosisadvies voor volwassenen te worden gevolgd.

Specifieke populaties

Nier- en leverfunctiestoornissen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met nier- of leverfunctiestoornis en er kunnen geen specifieke doseringsadviezen worden gegeven.

Pediatrische patiënten (jonger dan 2 jaar)

Somatropin Biopartners mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Wijze van toediening

De patiënt of zorgverlener dient een training te krijgen om te verzekeren dat hij/zij de toedieningsprocedure begrijpt voordat hij/zij zelf mag injecteren.

Somatropin Biopartners wordt eenmaal per week subcutaan toegediend. Na reconstitutie dient de injectie onmiddellijk te worden toegediend.

De subcutane injectie dient altijd op hetzelfde tijdstip van de dag te worden toegediend om de compliance te verhogen en de plaats van de injectie dient telkens te worden afgewisseld om lipoatrofie te voorkomen.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Somatropine mag niet worden gebruikt wanneer er enig teken van tumoractiviteit is. Intracraniele tumoren moeten inactief zijn en antitumortherapie moet voltooid zijn voordat groeihormoontherapie wordt gestart. De behandeling dient te worden gestaakt als er tekenen zijn van (her)groei van tumoren.
- Somatropine mag niet worden gebruikt voor groeibevordering bij kinderen met gesloten epifysen.
- Behandeling met somatropine mag niet worden gestart bij patiënten met acute kritieke ziekte als gevolg van complicaties na een openhartoperatie of buikoperatie of met multitrauma na een accident, of bij patiënten met acuut respiratoir falen of gelijksoortige aandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Maligniteiten

Patiënten met een voorgeschiedenis met maligniteiten dienen standaard te worden gecontroleerd op progressie of recidive.

Bij pediatrische patiënten is er geen bewijs dat groeihormoonvervanging invloed heeft op het terugkeerpercentage van hergroei van intracranieële neoplasmata, maar volgens standaard klinische praktijk is regelmatige beeldvorming van de hypofyse noodzakelijk bij patiënten met een voorgeschiedenis met hypofyse-aandoeningen. Een scan van de uitgangssituatie wordt bij deze patiënten aanbevolen, voordat groeihormoonvervangingstherapie wordt ingesteld.

Er is een verhoogde kans dat pediatrische patiënten die eerder maligniteiten hebben gehad, secundaire neoplasmata ontwikkelen wanneer zij met groeihormoon worden behandeld, vooral als de primaire maligniteit met radiotherapie is behandeld. Deze patiënten dienen voordat de therapie wordt ingesteld counseling te krijgen met betrekking tot de risico's.

Benigne intracranieële hypertensie

In gevallen van ernstige of terugkerende hoofdpijn, visusstoornis of misselijkheid en/of braken wordt fundoscopie ter controle op papiloedeem aangeraden. Als papiloedeem wordt bevestigd, dient een diagnose van benigne intracranieële hypertensie te worden overwogen en dient de behandeling met groeihormoon zonodig te worden gestaakt. Op dit moment is er onvoldoende bewijs om richtlijnen te geven voor het nemen van klinische beslissingen bij herstelde intracranieële hypertensie. Indien de behandeling met groeihormoon weer wordt gestart, is nauwlettende monitoring ter controle op symptomen van intracranieële hypertensie noodzakelijk.

Gevoeligheid voor insuline

Omdat humaan groeihormoon (hGH) een toestand van insulineresistentie en hyperglykemie kan induceren, dienen patiënten die met dit geneesmiddel worden behandeld te worden gemonitord ter controle op tekenen van glucose-intolerantie. Bij patiënten bij wie diabetes mellitus al manifest is, kan het nodig zijn om de antidiabetestherapie aan te passen wanneer behandeling met somatropine wordt gestart. Patiënten met diabetes, glucose-intolerantie of extra risicofactoren voor diabetes dienen tijdens de behandeling met somatropine nauwlettend te worden gemonitord.

Schildklierfunctie

Groeihormoon verhoogt de extrathyreoidale omzetting van T4 in T3. Dit kan leiden tot een daling van de serumconcentratie T4 en een stijging van de serumconcentratie T3. Na het starten van therapie met groeihormoon kan hypothyreoïdie ontstaan bij patiënten met centrale subklinische hypothyreoïdie. Ontoereikende behandeling van hypothyreoïdie kan een optimale respons op somatropine belemmeren. Bij patiënten met hypopituitarisme die vervangingstherapie met thyroxine krijgen, kan hyperpituitarisme ontstaan. De schildklierfunctie dient daarom bij alle patiënten nauwlettend te worden gemonitord.

Bijnierfunctie

Behandeling met groeihormoon kan het ontstaan van bijnierinsufficiëntie en potentieel fatale bijniercrises bevorderen bij patiënten met organische GHD of idiopathisch panhypopituitarisme. Het is daarom cruciaal om de uitgangs- en stressdoses van glucocorticoiden te beoordelen. Deze doses moeten mogelijk worden aangepast wanneer wordt gestart met groeihormoontherapie.

Overige voorzorgsmaatregelen

Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met groeistoornissen als gevolg van prader-willisyndroom, tenzij deze patiënten ook een diagnose van GHD hebben. Er zijn gevallen gerapporteerd van slaapapneu en plotseling overlijden na het starten van groeihormoontherapie bij patiënten met prader-willisyndroom, die een of meer van de volgende risicofactoren hadden: ernstige obesitas, voorgeschiedenis met obstructie van de bovenste luchtwegen of slaapapneu, of niet-geïdentificeerde infectie van de luchtwegen.

Na accidentele intramusculaire injectie kan hypoglykemie optreden.

Bij pediatrie patiënten met endocriene aandoeningen, waaronder GHD, kan het vaker voorkomen dat de dijbeenkop ter hoogte van de epifyse afglijdt. Elk kind dat tijdens behandeling met groeihormoon mank begint te lopen, dient te worden onderzocht.

De aanbevolen wekelijkse dosering voor kinderen (d.w.z. 0,5 mg/kg) mag niet worden overschreden, omdat er in deze patiëntengroep beperkte ervaring is met hogere doseringen.

Leukemie

Leukemie is gemeld bij een klein aantal patiënten met GHD, van wie sommigen werden behandeld met somatropine. Er is echter geen bewijs dat de incidentie van leukemie verhoogd is bij personen die groeihormoon krijgen maar geen predispositiefactoren hebben.

Scoliose

Progressie van scoliose kan optreden bij patiënten die een snelle groei doormaken. Omdat somatropine de groeisnelheid verhoogt, dienen patiënten met een voorgeschiedenis met scoliose die worden behandeld met somatropine gemonitord worden ter controle op scoliose. Van somatropine is niet aangetoond dat het de incidentie of ernst van scoliose verhoogt.

Antistoffen

Sommige patiënten kunnen antistoffen tegen dit geneesmiddel aanmaken. Somatropin Biopartners heeft vorming van antistoffen veroorzaakt bij ongeveer 33% van de pediatrie patiënten. De bindingsactiviteit van deze antistoffen was laag en er zijn geen klinische gevolgen geassocieerd met de vorming van deze antistoffen. Testen op antistoffen tegen somatropine kan worden overwogen bij patiënten bij wie geen groeirespons optreedt en bij wie dit niet op andere wijze kan worden verklaard.

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats, in de meeste gevallen zwelling op de injectieplaats, zijn gemeld bij ongeveer 43% van de pediatrie patiënten. Weinig patiënten staakten de behandeling vanwege reacties op de injectieplaats (zie rubriek 4.8).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Therapie met overmatige hoeveelheden glucocorticoïden remt het groeibevorderende effect van hGH. Bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met glucocorticoïden is voorzichtigheid geboden bij het aanpassen van de dosis, om een remmend effect op de groei te voorkomen.

Groeihormoon verhoogt de extrathyreoïdale omzetting van thyroxine (T4) in tri-jodothyronine (T3) en kan eerder gemaskeerde centrale hypothyreoïdie manifest maken. Het kan daarom nodig zijn om vervangingstherapie met thyroxine in te stellen of aan te passen.

Groeihormoon verlaagt de omzetting van cortison in cortisol en kan niet eerder vastgesteld centraal hypoadrenalisme manifest maken, of lage vervangingsdoses glucocorticoïden ineffectief maken

Patiënten die insuline gebruiken vanwege diabetes mellitus dienen tijdens behandeling met somatropine nauwlettend te worden gemonitord. Omdat hGH een toestand van insulineresistentie kan induceren, kan het nodig zijn om de dosering van insuline aan te passen.

Toediening van somatropine kan leiden tot een verhoging van de klaring van verbindingen waarvan bekend is dat ze worden gemetaboliseerd door cytochroom P450-iso-enzymen. De klaring van verbindingen die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (bijv. geslachtssteroïden, corticosteroïden, anti-epileptica en cyclosporine) kan verhoogd zijn, wat leidt tot lagere plasmaconcentraties van deze verbindingen. De klinische betekenis hiervan is niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Somatropin Biopartners wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen. Een zeer beperkte hoeveelheid gegevens over blootstelling aan andere somatropinepreparaten vroeg in de zwangerschap duidt niet op een ongunstige zwangerschapsuitkomst. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Tijdens een normale zwangerschap dalen de concentraties hypofysair groeihormoon sterk na 20 weken zwangerschap. Deze groeihormonen zijn na 30 weken bijna volledig vervangen door placentaal groeihormoon. Vanuit dit gezichtspunt is het onwaarschijnlijk dat voortgezette vervangingstherapie met somatropine noodzakelijk zou zijn bij vrouwen met GHD in het derde trimester van hun zwangerschap. Somatropin Biopartners wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd met Somatropin Biopartners bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of somatropine of metabolieten daarvan in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden; het is echter niet waarschijnlijk dat intact eiwit uit het maag-darmkanaal van de baby wordt geresorbeerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Uit experimenteel onderzoek bij dieren met andere formuleringen van somatropine zijn ongunstige effecten gebleken, maar de beschikbare niet-klinische gegevens worden onvoldoende gevonden om harde conclusies te trekken over het gebruik bij mensen (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek zijn ongeveer 530 patiënten met Somatropin Biopartners behandeld. Wanneer er bijwerkingen optraden, waren deze vaak van tijdelijke aard en over het algemeen licht tot matig-ernstig. Het veiligheidsprofiel van Somatropin Biopartners is over het algemeen consistent met het goed bekende veiligheidsprofiel van dagelijkse behandelingen met groeihormoon. De vaakst gemelde bijwerkingen waren aan de injectieplaats gerelateerde reacties, perifeer oedeem, hoofdpijn, myalgie, artralgie, paresthesie, hypothyreoïdie en verlaagde concentraties vrije thyroxine.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens behandeling met Somatropin Biopartners in een 12 maanden durend, gecontroleerd, vergelijkend klinisch onderzoek bij 178 kinderen die niet eerder waren behandeld en een groeistoornis hadden als gevolg van onvoldoende uitscheiding van endogeen groeihormoon en in een dosisbepalend onderzoek. Aanvullende meldingen, gebaseerd op gepubliceerde gegevens van dagelijkse behandelingen met groeihormoon, zijn aangegeven met een asterisk.

De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen is gedefinieerd op basis van de volgende internationale afspraken: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer vaak: vorming van antistoffen tegen groeihormoon (33%), zie rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen', onder 'Immunogeniciteit'.

Endocriene aandoeningen

Vaak: hypercortisolisme (7,7%), hypothyreoïdie (2,2%), bijnierschorsinsufficiëntie (3,3%), hypothyreoïdie secundair aan TSH-deficiëntie (2,6%), verlaagde vrije thyroxine (4,4%), verhoogd bloed-TSH (2,2%)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: lichte hyperglykemie*

Niet bekend: insulineresistentie*

Psychische stoornissen

Zeer zelden: slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn (4,4%), lethargie (1,1%), duizeligheid (2,6%)

Zelden: paresthesie*

Bloedvataandoeningen

Zelden: hypertensie*

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: braken (1,1%), buikpijn (1,1%)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: pigmentaatiestoornis (1,1%)

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Vaak: artralgie (1,1%), pijn in de ledematen (5,1%)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: gynaecomastie*

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: zwelling op de injectieplaats (30,8%)

Vaak: pijn op de injectieplaats (9,9%), huidverkleuring op de injectieplaats (8,8%), erytheem op de injectieplaats (7,7%), nodule op de injectieplaats (4,4%), reactie op de injectieplaats (1,1%), warmte op de injectieplaats (1,1%), pyrexie (2,6%), oedeem (lokaal en gegeneraliseerd)*

Onderzoeken

Vaak: verlaagd bloedcortisol (2,2%)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats

De vaakst gemelde bijwerkingen bij kinderen waren aan de injectieplaats gerelateerde bijwerkingen. De meeste van deze bijwerkingen hadden een lichte tot matig-ernstige intensiteit. Weinig patiënten staakten de behandeling vanwege reacties op de injectieplaats.

Immunogeniciteit

In het pediatrische hoofdonderzoek werden antistofresponsen op somatropine bij twee of meer opeenvolgende bezoeken waargenomen bij 33% van de patiënten. Er werd geen effect op de veiligheid of werkzaamheid waargenomen. Het is onwaarschijnlijk dat de antistofresponsen op de behandeling met Somatropin Biopartners klinisch relevant zijn.

Met betrekking tot antistoffen tegen gastheerceleiwitten zijn bij sommige patiënten die werden behandeld met dit geneesmiddel lage titers gevonden van antistoffen tegen eiwitten van *S. cerevisiae*, vergelijkbaar met de titers die in de normale, niet-behandelde populatie worden gevonden. Het is niet waarschijnlijk dat de vorming van dergelijke antistoffen met een lage bindingsactiviteit klinisch relevant is.

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Acute overdosering kan aanvankelijk leiden tot hypoglykemie en vervolgens tot hyperglykemie. Vanwege het feit dat dit geneesmiddel een verlengde afgifte heeft, kunnen piekwaarden van groeihormoon ongeveer 15 uur na de injectie worden verwacht (zie rubriek 5.2). Langdurige overdosering kan leiden tot klachten en symptomen van gigantisme en/of acromegalie, in lijn met de bekende effecten van een overmaat aan hGH.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Er is geen antidotum voor een overdosering van somatropine. Het wordt aangeraden om de schildklierfunctie na een overdosering te monitoren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofyse- en hypothalamushormonen en verwante verbindingen, somatropine en somatropine-agonisten, ATC-code: H01AC01

De somatropine in dit geneesmiddel is een polypeptidehormoon dat afkomstig is van recombinant-DNA. Het heeft 191 aminozuurresiduen en een molecuulgewicht van 22.125 Dalton.

De aminozuurvolgorde van de werkzame stof is identiek aan die van hGH uit de hypofyse.

De somatropine in dit geneesmiddel is gesynthetiseerd in gist (*Saccharomyces cerevisiae*).

Werkingsmechanisme

De biologische effecten van somatropine zijn gelijkwaardig aan die van hGH uit de hypofyse.

Het meest prominente effect van somatropine bij kinderen is de stimulatie van de groeischijven van de pijpbeenderen. Daarnaast bevordert het de cellulaire eiwitsynthese en stikstofretentie.

Farmacodynamische effecten

Somatropine stimuleert het vetmetabolisme; het verhoogt het gehalte vetzuren en HDL-cholesterol in plasma en verlaagt het totale cholesterolgehalte in plasma.

Behandeling met somatropine heeft een gunstig effect op de lichaamssamenstelling bij patiënten met GHD, in die zin dat de hoeveelheid opgeslagen lichaamsvet afneemt en de vetarme lichaamsmassa toeneemt. Door langdurige behandeling van patiënten met GHD stijgt de botmineraaldichtheid.

Somatropine kan insulineresistentie induceren. Hoge doses somatropine kunnen de glucosetolerantie verstoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een gerandomiseerd, multicenter fase III-onderzoek met parallelle groepen werden 178 kinderen in de leeftijd van 3 tot 12 jaar met organische en/of idiopathische GHD gerandomiseerd voor het ontvangen van ofwel wekelijks toegediend Somatropine Biopartners (0,5 mg/kg/week), ofwel dagelijks toegediend recombinant hGH (0,03 mg/kg/dag) gedurende 12 maanden. De resultaten lieten zien dat wekelijks toegediende Somatropin Biopartners niet inferieur was aan dagelijks toegediend recombinant hGH wat betreft het primaire eindpunt van lengtegroeisnelheid na 12 maanden. Ongeveer dezelfde resultaten werden verkregen voor alle andere onderzochte parameters, waaronder de lengte-SDS (standaarddeviatiescore), botmaturing, IGF-I en IGF BP-3. Bij de kinderen die Somatropin Biopartners kregen, werd een hogere incidentie van (niet-ernstige) reacties op de injectieplaats en een hoger percentage vorming van (niet-neutraliserende) antistoffen tegen somatropine waargenomen dan bij kinderen die dagelijks recombinant groeihormoon kregen toegediend (zie ook rubriek 4.4 en 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na herhaalde, wekelijkse subcutane toediening van een gemiddelde dosis van 0,5 mg/kg somatropine met verlengde afgifte aan prepuberale kinderen met GHD, bedroegen de C_{max} en t_{max} van hGH in plasma respectievelijk 60,7 ng/ml en 12 uur. Over het algemeen stegen de C_{max} en AUC bij prepuberale kinderen met GHD ongeveer evenredig met de dosis over een dosisbereik van 0,2 tot 0,7 mg/kg. De schijnbare terminale halfwaardetijd bedroeg bij kinderen ongeveer 7,4 uur; waarschijnlijk geeft dit een lage absorptie vanuit de injectieplaats weer.

Na toediening van Somatropin Biopartners viel de t_{max} later en was de halfwaardetijd langer dan na eerdere, eenmaal daagse toediening van producten met directe afgifte aan dezelfde proefpersonen. Dit weerspiegelt de tragere en langer durende afgifte van hGH vanaf de injectieplaats van Somatropin Biopartners.

Distributie

Er is geen accumulatie van hGH waargenomen na meerdere doseringen van dit geneesmiddel.

Biotransformatie / Eliminatie

Bij de metabole route van hGH is klassiek eiwitkatabolisme betrokken, zowel in de lever als in de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinische farmacokinetische en farmacodynamische onderzoeken met honden en juveniele apen is aangetoond dat Somatropin Biopartners recombinant hGH afgeeft met een verlengde duur, en dat het gedurende een langere periode, tot maximaal 5 – 6 dagen, het IGF-I in serum verhoogt.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Er is met dit geneesmiddel niet voldoende onderzoek bij dieren uitgevoerd om het potentieel van reproductietoxiciteit volledig te beoordelen. In onderzoek naar reproductietoxiciteit met andere somatotrope producten is geen bewijs gevonden voor een verhoogd risico van bijwerkingen voor het embryo of de foetus. Met doses die hoger waren dan de therapeutische dosis voor mensen zijn bijwerkingen van de reproductieve functie waargenomen bij mannetjes- en vrouwtjesratten en bij mannetjeshonden, mogelijk door verstoring van de hormonale regulering. Bij konijnen en apen werden geen bijwerkingen waargenomen.

Er is geen langetermijn-carcinogeniciteitsonderzoek met Somatropin Biopartners uitgevoerd. Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar lokale tolerantie bij dieren na subcutane injectie, maar beschikbare gegevens uit de toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening toonden zwelling en inflammatoire infiltraten op de plaats van de injectie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Natriumhyaluronaat

Fosfolipiden uit eieren

Watervrij natriumdiwaterstoffosfaat

Watervrij dinatriumfosfaat

Oplosmiddel:

Triglyceriden met middellange ketens.

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: vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden.

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

Poeder: injectieflacon (type I-glas), afgesloten met een (butyl)rubberen stop en een lichtgroene flip-off-dop (aluminium en kunststof).

Oplosmiddel: injectieflacon (type I-glas), afgesloten met een (butyl)rubberen stop en een flip-off-dop (aluminium en kunststof).

Elke injectieflacon met poeder levert 10 mg somatotrope; elke injectieflacon met oplosmiddel bevat 1,5 ml vloeistof.

Verpakkingsgrootten:

1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met oplosmiddel
4 injectieflacons met poeder en 4 injectieflacons met oplosmiddel

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie

Somatropin Biopartners 10 mg dient te worden gereconstitueerd met 0,7 ml oplosmiddel.

De suspensie moet er uniform en wit uitzien.

De 10 mg-injectieflacon bevat een extra hoeveelheid somatropinepoeder, zodat na reconstitutie maximaal 10 mg somatropine (0,5 ml suspensie) kan worden opgezogen.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Reconstitutie en verdunning dienen met behulp van aseptische technieken te worden uitgevoerd om de steriliteit van de bereide suspensie te waarborgen. De injectieflacon met oplosmiddel dient te worden opgewarmd tot kamertemperatuur en de injectieflacon met poeder dient te worden geklopt en geschud om er zeker van te zijn dat het poeder vrij kan bewegen. Na verwijdering van de beschermhoezen van beide injectieflacons dienen de rubberen stoppen te worden gereinigd met een alcoholdoekje. Er dient een injectiespuit van 1 ml met maatverdeling en een naald van 19 Gauge of dikker te worden gebruikt voor het opzuigen van het oplosmiddel uit de injectieflacon. De injectiespuit dient te worden gevuld met eenzelfde volume lucht als het benodigde volume oplosmiddel voor injectie. De lucht wordt in de injectieflacon met oplosmiddel geïnjecteerd om het opzuigen van het oplosmiddel te vergemakkelijken. De injectieflacon dient ondersteboven te worden gehouden met de injectiespuit erin, en de tip van de naald dient in het oplosmiddel te worden geplaatst. Om luchtbelletjes te verwijderen dient men zacht tegen de injectiespuit te tikken. De plunjer dient voorzichtig omhoog te worden geduwd totdat alle luchtbelletjes uit de injectiespuit en naald verdwenen zijn. De injectiespuit dient te worden gevuld met het juiste volume oplosmiddel voor injectie zoals hierboven staat weergegeven. Vervolgens wordt de naald van de injectiespuit uit de injectieflacon getrokken. Eventueel overgebleven vloeistof mag niet voor een volgende bereiding worden gebruikt.

De gehele inhoud van de injectiespuit wordt, met de naald tegen de binnenwand van de injectieflacon, in de injectieflacon met poeder geïnjecteerd. De injectieflacon dient, zonder de rubberen top aan te raken, hard te worden gezwenkt totdat de inhoud volledig gemengd is. Dit duurt doorgaans ongeveer 60 seconden, maar kan tot 90 seconden duren. Er mag niet eerder worden gestopt met zwenken dan wanneer de suspensie er uniform en wit uitziet en al het poeder van de bodem is gedispergeerd. Na reconstitutie dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt, voordat de suspensie weer neerslaat. Wanneer de suspensie niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet deze direct vóór het injecteren weer worden gereconstitueerd door hem te zwenken. Het juiste volume dient in een steriele injectiespuit te worden opgezogen via een steriele naald van 26 Gauge. De injectieflacon dient ondersteboven te worden gehouden met de injectiespuit erin, en de punt van de naald dient in de suspensie te worden geplaatst, waarna de suspensie langzaam wordt opgezogen. Om luchtbelletjes te verwijderen dient men zacht tegen de injectiespuit te tikken. Het poeder dient vóór toediening homogeen in de injectiespuit gesuspenseerd te zijn.

De spuit dient rechtop te worden gehouden en er dient een lichte druk op de plunjer te worden uitgeoefend totdat er een kleine druppel suspensie aan het uiteinde van de naald verschijnt. De plaats van de injectie dient te worden gereinigd met een alcoholdoekje en de suspensie dient over een periode van 5 seconden te worden geïnjecteerd.

Gedetailleerde informatie over hoe dit geneesmiddel dient te worden geïnjecteerd, wordt gegeven in rubriek 3 van de bijsluiter.

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

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

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Duitsland
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Fax: +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

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

EU/1/13/849/004
EU/1/13/849/005

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENCING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Somatropin Biopartners 20 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon geeft 20 mg somatropine* (overeenkomend met 60 IE).

Na reconstitutie bevat 1 ml suspensie 20 mg somatropine (20 mg/ml).

*geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* met behulp van recombinant-DNA-techniek

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte.

Wit of bijna-wit poeder. Het oplosmiddel is een heldere, olie-achtige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Somatropin Biopartners is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en jongvolwassenen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar voor langdurige behandeling van groeistoornissen als gevolg van onvoldoende uitscheiding van endogeen groeihormoon.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De diagnose en de therapie met dit geneesmiddel dienen te worden ingesteld en gemonitord door artsen met een toereikende ervaring in de diagnose en begeleiding van patiënten met groeihormoondeficiëntie (GHD).

Dosering

De aanbevolen en maximale dosering is 0,5 mg/kg/week. Deze dosis mag niet worden overschreden. Bij kinderen dient Somatropin Biopartners subcutaan te worden toegediend in een concentratie van 20 mg/ml. Zie voor instructie over de dosering de tabel hieronder.

Het wordt aanbevolen om een maximaal injectievolume van 1 ml per injectieplaats, overeenkomend met een dosis van 20 mg somatropine, niet te overschrijden.

Voor kinderen tot 20 kg is Somatropin Biopartners 10 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte beschikbaar.

De maximale hoeveelheid somatropine die uit één injectieflacon met suspensie kan worden opgezogen, is 20 mg. Dit is voldoende voor de toediening aan kinderen met een lichaamsgewicht tot 40 kg. Voor kinderen zwaarder dan 40 kg kunnen op basis van het lichaamsgewicht 2 injectieflacons

(één injectieflacon van 10 mg en één van 20 mg, of twee injectieflacons van 20 mg) worden gebruikt, zoals in de tabel hieronder wordt aangegeven. Het maximale injectievolume per injectieplaats mag niet groter zijn dan 1 ml. Daarom moet bij kinderen die zwaarder zijn dan 40 kg het totale injectievolume in gelijke delen worden verdeeld over twee injectieplaatsen, omdat er meer dan 1 ml suspensie moet worden geïnjecteerd.

Omzetting van het lichaamsgewicht van de patiënt naar de dosis, het aantal injectieflacons, het totale injectievolume en het aantal injecties bij pediatrische patiënten

Lichaamsgewicht van de patiënt (kg)	Dosis (mg)	Benodigde injectieflacons en oplosmiddel voor het bereiden van één dosis*	Injectievolume (ml)	Aantal injecties per dosis
4	2	één 10 mg-injectieflacon, gereconstitueerd met 0,7 ml oplosmiddel	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11	één 20 mg-injectieflacon, gereconstitueerd met 1,2 ml oplosmiddel	0,55	
24	12		0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21	één 10 mg-injectieflacon, gereconstitueerd met 0,7 ml oplosmiddel en één 20 mg-injectieflacon, gereconstitueerd met 1,2 ml oplosmiddel	1,05	2
44	22		1,1	
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27		1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30		1,5	
62	31	Twee 20 mg-injectieflacons, elk gereconstitueerd met 1,2 ml oplosmiddel	1,55	
64	32		1,6	
66	33		1,65	
68	34		1,7	
70	35		1,75	
72	36		1,8	
74	37		1,85	
76	38		1,9	
78	39		1,95	
80	40		2,0	

* Elke injectieflacon bevat een extra hoeveelheid somatropinepoeder, zodat na reconstitutie de benodigde hoeveelheid somatropine kan worden opgezogen (zie rubriek 6.6).

Behandeling met dit geneesmiddel dient te worden voortgezet totdat de uiteindelijke lengte is bereikt of totdat de epifysen zijn gesloten.

Wanneer juveniele GHD nog aanwezig is bij het bereiken van de volwassenheid, moet de behandeling worden voortgezet om volledige somatische ontwikkeling (bijvoorbeeld van de lichaamssamenstelling en botmassa) te bereiken. Voor het monitoren is het bereiken van een normale piekbotmassa, gedefinieerd als een T-score > -1 (d.w.z. gestandaardiseerd naar de gemiddelde piekbotmassa bij volwassenen, gemeten met behulp van 'dual Energy X-ray-absorptiometrie' (DXA) waarbij rekening wordt gehouden met geslacht en etniciteit) één van de therapeutische doelen tijdens de overgangperiode. Wanneer eenmaal een normale piekbotmassa is bereikt, dienen patiënten te worden overgezet op Somatropin Biopartners voor volwassenen, en dient het dosisadvies voor volwassenen te worden gevolgd.

Specifieke populaties

Nier- en leverfunctiestoornissen

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met nier- of leverfunctiestoornis en er kunnen geen specifieke doseringsadviezen worden gegeven.

Pediatrische patiënten (jonger dan 2 jaar)

Somatropin Biopartners mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Wijze van toediening

De patiënt of zorgverlener dient een training te krijgen om te verzekeren dat hij/zij de toedieningsprocedure begrijpt voordat hij/zij zelf mag injecteren.

Somatropin Biopartners wordt eenmaal per week subcutaan toegediend. Na reconstitutie dient de injectie onmiddellijk te worden toegediend.

De subcutane injectie dient altijd op hetzelfde tijdstip van de dag te worden toegediend om de compliantie te verhogen en de plaats van de injectie dient telkens te worden afgewisseld om lipoatrofie te voorkomen.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Somatropine mag niet worden gebruikt wanneer er enig teken van tumoractiviteit is. Intracraniele tumoren moeten inactief zijn en antitumortherapie moet voltooid zijn voordat groeihormoontherapie wordt gestart. De behandeling dient te worden gestaakt als er tekenen zijn van (her)groei van tumoren.
- Somatropine mag niet worden gebruikt voor groeibevordering bij kinderen met gesloten epifysen.
- Behandeling met somatropine mag niet worden gestart bij patiënten met acute kritieke ziekte als gevolg van complicaties na een openhartoperatie of buikoperatie of met multitrauma na een accident, of bij patiënten met acuut respiratoir falen of gelijksoortige aandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Maligniteiten

Patiënten met een voorgeschiedenis met maligniteiten dienen standaard te worden gecontroleerd op progressie of recidive.

Bij pediatrische patiënten is er geen bewijs dat groeihormoonvervanging invloed heeft op het terugkeerpercentage van hergroei van intracranieële neoplasmata, maar volgens standaard klinische praktijk is regelmatige beeldvorming van de hypofyse noodzakelijk bij patiënten met een voorgeschiedenis met hypofyse-aandoeningen. Een scan van de uitgangssituatie wordt bij deze patiënten aanbevolen, voordat groeihormoonvervangingstherapie wordt ingesteld.

Er is een verhoogde kans dat pediatrische patiënten die eerder maligniteiten hebben gehad, secundaire neoplasmata ontwikkelen wanneer zij met groeihormoon worden behandeld, vooral als de primaire maligniteit met radiotherapie is behandeld. Deze patiënten dienen voordat de therapie wordt ingesteld counseling te krijgen met betrekking tot de risico's.

Benigne intracranieële hypertensie

In gevallen van ernstige of terugkerende hoofdpijn, visusstoornis of misselijkheid en/of braken wordt fundoscopie ter controle op papiloedeem aangeraden. Als papiloedeem wordt bevestigd, dient een diagnose van benigne intracranieële hypertensie te worden overwogen en dient de behandeling met groeihormoon zonodig te worden gestaakt. Op dit moment is er onvoldoende bewijs om richtlijnen te geven voor het nemen van klinische beslissingen bij herstelde intracranieële hypertensie. Indien de behandeling met groeihormoon weer wordt gestart, is nauwlettende monitoring ter controle op symptomen van intracranieële hypertensie noodzakelijk.

Gevoeligheid voor insuline

Omdat humaan groeihormoon (hGH) een toestand van insulineresistentie en hyperglykemie kan induceren, dienen patiënten die met dit geneesmiddel worden behandeld te worden gemonitord ter controle op tekenen van glucose-intolerantie. Bij patiënten bij wie diabetes mellitus al manifest is, kan het nodig zijn om de antidiabetestherapie aan te passen wanneer behandeling met somatropine wordt gestart. Patiënten met diabetes, glucose-intolerantie of extra risicofactoren voor diabetes dienen tijdens de behandeling met somatropine nauwlettend te worden gemonitord.

Schildklierfunctie

Groeihormoon verhoogt de extrathyreoïdale omzetting van T4 in T3. Dit kan leiden tot een daling van de serumconcentratie T4 en een stijging van de serumconcentratie T3. Na het starten van therapie met groeihormoon kan hypothyreoïdie ontstaan bij patiënten met centrale subklinische hypothyreoïdie. Ontoereikende behandeling van hypothyreoïdie kan een optimale respons op somatropine belemmeren. Bij patiënten met hypopituitarisme die vervangingstherapie met thyroxine krijgen, kan hyperpituitarisme ontstaan. De schildklierfunctie dient daarom bij alle patiënten nauwlettend te worden gemonitord.

Bijnierfunctie

Behandeling met groeihormoon kan het ontstaan van bijnierinsufficiëntie en potentieel fatale bijniercrises bevorderen bij patiënten met organische GHD of idiopathisch panhypopituitarisme. Het is daarom cruciaal om de uitgangs- en stressdoses van glucocorticoiden te beoordelen. Deze doses moeten mogelijk worden aangepast wanneer wordt gestart met groeihormoontherapie.

Overige voorzorgsmaatregelen

Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met groeistoornissen als gevolg van prader-willisyndroom, tenzij deze patiënten ook een diagnose van GHD hebben. Er zijn gevallen gerapporteerd van slaapapneu en plotseling overlijden na het starten van groeihormoontherapie bij patiënten met prader-willisyndroom, die een of meer van de volgende risicofactoren hadden: ernstige obesitas, voorgeschiedenis met obstructie van de bovenste luchtwegen of slaapapneu, of niet-geïdentificeerde infectie van de luchtwegen.

Na accidentele intramusculaire injectie kan hypoglykemie optreden.

Bij pediatrie patiënten met endocriene aandoeningen, waaronder GHD, kan het vaker voorkomen dat de dijbeenkop ter hoogte van de epifyse afglijdt. Elk kind dat tijdens behandeling met groeihormoon mank begint te lopen, dient te worden onderzocht.

De aanbevolen wekelijkse dosering voor kinderen (d.w.z. 0,5 mg/kg) mag niet worden overschreden, omdat er in deze patiëntengroep beperkte ervaring is met hogere doseringen.

Leukemie

Leukemie is gemeld bij een klein aantal patiënten met GHD, van wie sommigen werden behandeld met somatropine. Er is echter geen bewijs dat de incidentie van leukemie verhoogd is bij personen die groeihormoon krijgen maar geen predispositiefactoren hebben.

Scoliose

Progressie van scoliose kan optreden bij patiënten die een snelle groei doormaken. Omdat somatropine de groeisnelheid verhoogt, dienen patiënten met een voorgeschiedenis met scoliose die worden behandeld met somatropine gemonitord worden ter controle op scoliose. Van somatropine is niet aangetoond dat het de incidentie of ernst van scoliose verhoogt.

Antistoffen

Sommige patiënten kunnen antistoffen tegen dit geneesmiddel aanmaken. Somatropin Biopartners heeft vorming van antistoffen veroorzaakt bij ongeveer 33% van de pediatrie patiënten. De bindingsactiviteit van deze antistoffen was laag en er zijn geen klinische gevolgen geassocieerd met de vorming van deze antistoffen. Testen op antistoffen tegen somatropine kan worden overwogen bij patiënten bij wie geen groeirespons optreedt en bij wie dit niet op andere wijze kan worden verklaard.

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats, in de meeste gevallen zwelling op de injectieplaats, zijn gemeld bij ongeveer 43% van de pediatrie patiënten. Weinig patiënten staakten de behandeling vanwege reacties op de injectieplaats (zie rubriek 4.8).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Therapie met overmatige hoeveelheden glucocorticoiden remt het groeibevorderende effect van hGH. Bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met glucocorticoiden is voorzichtigheid geboden bij het aanpassen van de dosis, om een remmend effect op de groei te voorkomen.

Groeihormoon verhoogt de extrathyreoïdale omzetting van thyroxine (T4) in tri-jodothyronine (T3) en kan eerder gemaskeerde centrale hypothyreoïdie manifest maken. Het kan daarom nodig zijn om vervangingstherapie met thyroxine in te stellen of aan te passen.

Groeihormoon verlaagt de omzetting van cortison in cortisol en kan niet eerder vastgesteld centraal hypoadrenalisme manifest maken, of lage vervangingsdoses glucocorticoiden ineffectief maken

Patiënten die insuline gebruiken vanwege diabetes mellitus dienen tijdens behandeling met somatropine nauwlettend te worden gemonitord. Omdat hGH een toestand van insulineresistentie kan induceren, kan het nodig zijn om de dosering van insuline aan te passen.

Toediening van somatropine kan leiden tot een verhoging van de klaring van verbindingen waarvan bekend is dat ze worden gemetaboliseerd door cytochroom P450-iso-enzymen. De klaring van verbindingen die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (bijv. geslachtssteroïden, corticosteroïden, anti-epileptica en cyclosporine) kan verhoogd zijn, wat leidt tot lagere plasmaconcentraties van deze verbindingen. De klinische betekenis hiervan is niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Somatropin Biopartners wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen. Een zeer beperkte hoeveelheid gegevens over blootstelling aan andere somatropinepreparaten vroeg in de zwangerschap duidt niet op een ongunstige zwangerschapsuitkomst. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Tijdens een normale zwangerschap dalen de concentraties hypofysair groeihormoon sterk na 20 weken zwangerschap. Deze groeihormonen zijn na 30 weken bijna volledig vervangen door placentaal groeihormoon. Vanuit dit gezichtspunt is het onwaarschijnlijk dat voortgezette vervangingstherapie met somatropine noodzakelijk zou zijn bij vrouwen met GHD in het derde trimester van hun zwangerschap. Somatropin Biopartners wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd met Somatropin Biopartners bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of somatropine of metabolieten daarvan in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden; het is echter niet waarschijnlijk dat intact eiwit uit het maag-darmkanaal van de baby wordt geresorbeerd. Voorzichtigheid is geboden wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Uit experimenteel onderzoek bij dieren met andere formuleringen van somatropine zijn ongunstige effecten gebleken, maar de beschikbare niet-klinische gegevens worden onvoldoende gevonden om harde conclusies te trekken over het gebruik bij mensen (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek zijn ongeveer 530 patiënten met Somatropin Biopartners behandeld. Wanneer er bijwerkingen optraden, waren deze vaak van tijdelijke aard en over het algemeen licht tot matig-ernstig. Het veiligheidsprofiel van Somatropin Biopartners is over het algemeen consistent met het goed bekende veiligheidsprofiel van dagelijkse behandelingen met groeihormoon. De vaakst gemelde bijwerkingen waren aan de injectieplaats gerelateerde reacties, perifeer oedeem, hoofdpijn, myalgie, artralgie, paresthesie, hypothyreoïdie en verlaagde concentraties vrije thyroxine.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens behandeling met Somatropin Biopartners in een 12 maanden durend, gecontroleerd, vergelijkend klinisch onderzoek bij 178 kinderen die niet eerder waren behandeld en een groeistoornis hadden als gevolg van onvoldoende uitscheiding van endogeen groeihormoon en in een dosisbepalend onderzoek. Aanvullende meldingen, gebaseerd op gepubliceerde gegevens van dagelijkse behandelingen met groeihormoon, zijn aangegeven met een asterisk.

De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen is gedefinieerd op basis van de volgende internationale afspraken: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer vaak: vorming van antistoffen tegen groeihormoon (33%), zie rubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen', onder 'Immunogeniciteit'.

Endocriene aandoeningen

Vaak: hypercortisolisme (7,7%), hypothyreoïdie (2,2%), bijnierschorsinsufficiëntie (3,3%), hypothyreoïdie secundair aan TSH-deficiëntie (2,6%), verlaagde vrije thyroxine (4,4%), verhoogd bloed-TSH (2,2%)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: lichte hyperglykemie*

Niet bekend: insulineresistentie*

Psychische stoornissen

Zeer zelden: slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn (4,4%), lethargie (1,1%), duizeligheid (2,6%)

Zelden: paresthesie*

Bloedvataandoeningen

Zelden: hypertensie*

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: braken (1,1%), buikpijn (1,1%)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: pigmentaatiestoornis (1,1%)

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Vaak: artralgie (1,1%), pijn in de ledematen (5,1%)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: gynaecomastie*

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: zwelling op de injectieplaats (30,8%)

Vaak: pijn op de injectieplaats (9,9%), huidverkleuring op de injectieplaats (8,8%), erytheem op de injectieplaats (7,7%), nodule op de injectieplaats (4,4%), reactie op de injectieplaats (1,1%), warmte op de injectieplaats (1,1%), pyrexie (2,6%), oedeem (lokaal en gegeneraliseerd)*

Onderzoeken

Vaak: verlaagd bloedcortisol (2,2%)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats

De vaakst gemelde bijwerkingen bij kinderen waren aan de injectieplaats gerelateerde bijwerkingen. De meeste van deze bijwerkingen hadden een lichte tot matig-ernstige intensiteit. Weinig patiënten staakten de behandeling vanwege reacties op de injectieplaats.

Immunogeniciteit

In het pediatrische hoofdonderzoek werden antistofresponsen op somatropine bij twee of meer opeenvolgende bezoeken waargenomen bij 33% van de patiënten. Er werd geen effect op de veiligheid of werkzaamheid waargenomen. Het is onwaarschijnlijk dat de antistofresponsen op de behandeling met Somatropin Biopartners klinisch relevant zijn.

Met betrekking tot antistoffen tegen gastheerceleiwitten zijn bij sommige patiënten die werden behandeld met dit geneesmiddel lage titers gevonden van antistoffen tegen eiwitten van *S. cerevisiae*, vergelijkbaar met de titers die in de normale, niet-behandelde populatie worden gevonden. Het is niet waarschijnlijk dat de vorming van dergelijke antistoffen met een lage bindingsactiviteit klinisch relevant is.

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Acute overdosering kan aanvankelijk leiden tot hypoglykemie en vervolgens tot hyperglykemie. Vanwege het feit dat dit geneesmiddel een verlengde afgifte heeft, kunnen piekwaarden van groeihormoon ongeveer 15 uur na de injectie worden verwacht (zie rubriek 5.2). Langdurige overdosering kan leiden tot klachten en symptomen van gigantisme en/of acromegalie, in lijn met de bekende effecten van een overmaat aan hGH.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Er is geen antidotum voor een overdosering van somatropine. Het wordt aangeraden om de schildklierfunctie na een overdosering te monitoren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofyse- en hypothalamushormonen en verwante verbindingen, somatropine en somatropine-agonisten, ATC-code: H01AC01

De somatropine in dit geneesmiddel is een polypeptidehormoon dat afkomstig is van recombinant-DNA. Het heeft 191 aminozuurresiduen en een molecuulgewicht van 22.125 Dalton.

De aminozuurvolgorde van de werkzame stof is identiek aan die van hGH uit de hypofyse.

De somatropine in dit geneesmiddel is gesynthetiseerd in gist (*Saccharomyces cerevisiae*).

Werkingsmechanisme

De biologische effecten van somatropine zijn gelijkwaardig aan die van hGH uit de hypofyse.

Het meest prominente effect van somatropine bij kinderen is de stimulatie van de groeischijven van de pijpbeenderen. Daarnaast bevordert het de cellulaire eiwitsynthese en stikstofretentie.

Farmacodynamische effecten

Somatropine stimuleert het vetmetabolisme; het verhoogt het gehalte vetzuren en HDL-cholesterol in plasma en verlaagt het totale cholesterolgehalte in plasma.

Behandeling met somatropine heeft een gunstig effect op de lichaamssamenstelling bij patiënten met GHD, in die zin dat de hoeveelheid opgeslagen lichaamsvet afneemt en de vetarme lichaamsmassa toeneemt. Door langdurige behandeling van patiënten met GHD stijgt de botmineraaldichtheid.

Somatropine kan insulineresistentie induceren. Hoge doses somatropine kunnen de glucosetolerantie verstoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een gerandomiseerd, multicenter fase III-onderzoek met parallelle groepen werden 178 kinderen in de leeftijd van 3 tot 12 jaar met organische en/of idiopathische GHD gerandomiseerd voor het ontvangen van ofwel wekelijks toegediend Somatropine Biopartners (0,5 mg/kg/week), ofwel dagelijks toegediend recombinant hGH (0,03 mg/kg/dag) gedurende 12 maanden. De resultaten lieten zien dat wekelijks toegediende Somatropin Biopartners niet inferieur was aan dagelijks toegediend recombinant hGH wat betreft het primaire eindpunt van lengtegroeisnelheid na 12 maanden. Ongeveer dezelfde resultaten werden verkregen voor alle andere onderzochte parameters, waaronder de lengte-SDS (standaarddeviatiescore), botmaturing, IGF-I en IGF BP-3. Bij de kinderen die Somatropin Biopartners kregen, werd een hogere incidentie van (niet-ernstige) reacties op de injectieplaats en een hoger percentage vorming van (niet-neutraliserende) antistoffen tegen somatropine waargenomen dan bij kinderen die dagelijks recombinant groeihormoon kregen toegediend (zie ook rubriek 4.4 en 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na herhaalde, wekelijkse subcutane toediening van een gemiddelde dosis van 0,5 mg/kg somatropine met verlengde afgifte aan prepuberale kinderen met GHD, bedroegen de C_{max} en t_{max} van hGH in plasma respectievelijk 60,7 ng/ml en 12 uur. Over het algemeen stegen de C_{max} en AUC bij prepuberale kinderen met GHD ongeveer evenredig met de dosis over een dosisbereik van 0,2 tot 0,7 mg/kg. De schijnbare terminale halfwaardetijd bedroeg bij kinderen ongeveer 7,4 uur; waarschijnlijk geeft dit een lage absorptie vanuit de injectieplaats weer.

Na toediening van Somatropin Biopartners viel de t_{max} later en was de halfwaardetijd langer dan na eerdere, eenmaal daagse toediening van producten met directe afgifte aan dezelfde proefpersonen. Dit weerspiegelt de tragere en langer durende afgifte van hGH vanaf de injectieplaats van Somatropin Biopartners.

Distributie

Er is geen accumulatie van hGH waargenomen na meerdere doseringen van dit geneesmiddel.

Biotransformatie / Eliminatie

Bij de metabole route van hGH is klassiek eiwitkatabolisme betrokken, zowel in de lever als in de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinische farmacokinetische en farmacodynamische onderzoeken met honden en juveniele apen is aangetoond dat Somatropin Biopartners recombinant hGH afgeeft met een verlengde duur, en dat het gedurende een langere periode, tot maximaal 5 – 6 dagen, het IGF-I in serum verhoogt.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Er is met dit geneesmiddel niet voldoende onderzoek bij dieren uitgevoerd om het potentieel van reproductietoxiciteit volledig te beoordelen. In onderzoek naar reproductietoxiciteit met andere somatotrope producten is geen bewijs gevonden voor een verhoogd risico van bijwerkingen voor het embryo of de foetus. Met doses die hoger waren dan de therapeutische dosis voor mensen zijn bijwerkingen van de reproductieve functie waargenomen bij mannetjes- en vrouwtjesratten en bij mannetjeshonden, mogelijk door verstoring van de hormonale regulering. Bij konijnen en apen werden geen bijwerkingen waargenomen.

Er is geen langetermijn-carcinogeniciteitsonderzoek met Somatropin Biopartners uitgevoerd. Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar lokale tolerantie bij dieren na subcutane injectie, maar beschikbare gegevens uit de toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening toonden zwelling en inflammatoire infiltraten op de plaats van de injectie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Natriumhyaluronaat

Fosfolipiden uit eieren

Watervrij natriumdiwaterstoffosfaat

Watervrij dinatriumfosfaat

Oplosmiddel:

Triglyceriden met middellange ketens.

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: vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden.

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

Poeder: injectieflacon (type I-glas), afgesloten met een (butyl)rubberen stop en een groene flip-off-dop (aluminium en kunststof).

Oplosmiddel: injectieflacon (type I-glas), afgesloten met een (butyl)rubberen stop en een flip-off-dop (aluminium en kunststof).

Elke injectieflacon met poeder levert 20 mg somatotrope; elke injectieflacon met oplosmiddel bevat 1,5 ml vloeistof.

Verpakkingsgrootten:

1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met oplosmiddel
4 injectieflacons met poeder en 4 injectieflacons met oplosmiddel

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie

Somatropin Biopartners 20 mg dient te worden gereconstitueerd met 1,2 ml oplosmiddel.

De suspensie moet er uniform en wit uitzien.

De 20 mg-injectieflacon bevat een extra hoeveelheid somatropinepoeder, zodat na reconstitutie maximaal 20 mg somatropine (1 ml suspensie) kan worden opgezogen.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Reconstitutie en verdunning dienen met behulp van aseptische technieken te worden uitgevoerd om de steriliteit van de bereide suspensie te waarborgen. De injectieflacon met oplosmiddel dient te worden opgewarmd tot kamertemperatuur en de injectieflacon met poeder dient te worden geklopt en geschud om er zeker van te zijn dat het poeder vrij kan bewegen. Na verwijdering van de beschermdoppen van beide injectieflacons dienen de rubberen stoppen te worden gereinigd met een alcoholdoekje. Er dient een injectiespuit van 1 ml met maatverdeling en een naald van 19 Gauge of dikker te worden gebruikt voor het opzuigen van het oplosmiddel uit de injectieflacon. De injectiespuit dient te worden gevuld met eenzelfde volume lucht als het benodigde volume oplosmiddel voor injectie. De lucht wordt in de injectieflacon met oplosmiddel geïnjecteerd om het opzuigen van het oplosmiddel te vergemakkelijken. De injectieflacon dient ondersteboven te worden gehouden met de injectiespuit erin, en de tip van de naald dient in het oplosmiddel te worden geplaatst. Om luchtbelletjes te verwijderen dient men zacht tegen de injectiespuit te tikken. De plunjer dient voorzichtig omhoog te worden geduwd totdat alle luchtbelletjes uit de injectiespuit en naald verdwenen zijn. De injectiespuit dient te worden gevuld met het juiste volume oplosmiddel voor injectie zoals hierboven staat weergegeven. Vervolgens wordt de naald van de injectiespuit uit de injectieflacon getrokken. Eventueel overgebleven vloeistof mag niet voor een volgende bereiding worden gebruikt.

De gehele inhoud van de injectiespuit wordt, met de naald tegen de binnenwand van de injectieflacon, in de injectieflacon met poeder geïnjecteerd. De injectieflacon dient, zonder de rubberen top aan te raken, hard te worden gezwenkt totdat de inhoud volledig gemengd is. Dit duurt doorgaans ongeveer 60 seconden, maar kan tot 90 seconden duren. Er mag niet eerder worden gestopt met zwenken dan wanneer de suspensie er uniform en wit uitziet en al het poeder van de bodem is gedispergeerd. Na reconstitutie dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt, voordat de suspensie weer neerslaat. Wanneer de suspensie niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet deze direct vóór het injecteren weer worden gereconstitueerd door hem te zwenken. Het juiste volume dient in een steriele injectiespuit te worden opgezogen via een steriele naald van 26 Gauge. De injectieflacon dient ondersteboven te worden gehouden met de injectiespuit erin, en de punt van de naald dient in de suspensie te worden geplaatst, waarna de suspensie langzaam wordt opgezogen. Om luchtbelletjes te verwijderen dient men zacht tegen de injectiespuit te tikken. Het poeder dient vóór toediening homogeen in de injectiespuit gesuspenseerd te zijn.

De spuit dient rechtop te worden gehouden en er dient een lichte druk op de plunjer te worden uitgeoefend totdat er een kleine druppel suspensie aan het uiteinde van de naald verschijnt. De plaats van de injectie dient te worden gereinigd met een alcoholdoekje en de suspensie dient over een periode van 5 seconden te worden geïnjecteerd.

Gedetailleerde informatie over hoe dit geneesmiddel dient te worden geïnjecteerd, wordt gegeven in rubriek 3 van de bijsluiter.

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

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

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Duitsland
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Fax: +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

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

EU/1/13/849/006
EU/1/13/849/007

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENCING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

LG Life Sciences, Ltd.
129, Seokam-ro
Iksan-si, Jeollabuk-do
Zuid-Korea

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarow Mazowiecki,
Polen

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TEKST BUITENDOOS SOMATROPIN BIOPARTNERS 2 MG****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Somatropin Biopartners 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
Voor volwassenen

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met poeder levert 2 mg somatropine (6 IE). Na reconstitutie bevat 0,2 ml suspensie 2 mg (10 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumhyaluronaat, fosfolipiden uit eieren, watervrij natriumdiwaterstoffosfaat, watervrij dinatriumfosfaat.
Oplosmiddel: vetzuren met middellange ketens (MCT, *medium-chain triglycerides*).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
4 injectieflacons met 2 mg poeder
4 injectieflacons met 1,5 ml oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal per week

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Duitsland

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

EU/1/13/849/001 4 injectieflacons met poeder en 4 injectieflacons met oplosmiddel

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Somatropin Biopartners 2 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET POEDER 2 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Somatropin Biopartners 2 mg poeder voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
somatropine
SC
Voor volwassenen

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 mg (6 IE)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TEKST BUITENDOOS SOMATROPIN BIOPARTNERS 4 MG****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Somatropin Biopartners 4 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
Voor volwassenen

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met poeder levert 4 mg somatropine (12 IE). Na reconstitutie bevat 0,4 ml suspensie 4 mg (10 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumhyaluronaat, fosfolipiden uit eieren, watervrij natriumdiwaterstoffosfaat, watervrij dinatriumfosfaat.
Oplosmiddel: vetzuren met middellange ketens (MCT, *medium-chain triglycerides*).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
4 injectieflacons met 4 mg poeder
4 injectieflacons met 1,5 ml oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal per week
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Duitsland

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

EU/1/13/849/002 4 injectieflacons met poeder en 4 injectieflacons met oplosmiddel

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Somatropin Biopartners 4 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET POEDER 4 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Somatropin Biopartners 4 mg poeder voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
somatropine
SC
Voor volwassenen

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

4 mg (12 IE)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TEKST BUITENDOOS SOMATROPIN BIOPARTNERS 7 MG****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Somatropin Biopartners 7 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
Voor volwassenen

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met poeder levert 7 mg somatropine (21 IE). Na reconstitutie bevat 0,7 ml suspensie 7 mg (10 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumhyaluronaat, fosfolipiden uit eieren, watervrij natriumdiwaterstoffosfaat, watervrij dinatriumfosfaat.
Oplosmiddel: vetzuren met middellange ketens (MCT, *medium-chain triglycerides*).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
4 injectieflacons met 7 mg poeder
4 injectieflacons met 1,5 ml oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal per week
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Duitsland

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

EU/1/13/849/003 4 injectieflacons met poeder en 4 injectieflacons met oplosmiddel

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Somatropin Biopartners 7 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET POEDER 7 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Somatropin Biopartners 7 mg poeder voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
somatropine
SC
Voor volwassenen

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

7 mg (21 IE)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TEKST BUITENDOOS SOMATROPIN BIOPARTNERS 10 MG****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Somatropin Biopartners 10 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
somatropine
Voor kinderen en adolescenten (2 tot 18 jaar)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met poeder levert 10 mg somatropine (30 IE). Na reconstitutie bevat 0,5 ml suspensie 10 mg (20 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumhyaluronaat, fosfolipiden uit eieren, watervrij natriumdiwaterstoffsosfaat, watervrij dinatriumfosfaat.
Oplosmiddel: vetzuren met middellange ketens (MCT, *medium-chain triglycerides*).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
1 injectieflacon met 10 mg poeder
1 injectieflacon met 1,5 ml oplosmiddel
4 injectieflacons met 10 mg poeder
4 injectieflacons met 1,5 ml oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal per week
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Duitsland

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

EU/1/13/849/004 1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met oplosmiddel
EU/1/13/849/005 4 injectieflacons met poeder en 4 injectieflacons met oplosmiddel

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Somatropin Biopartners 10 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET POEDER 10 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Somatropin Biopartners 10 mg poeder voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
somatropine
SC
Voor kinderen en adolescenten (2 tot 18 jaar)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 mg (30 IE)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**TEKST BUITENDOOS SOMATROPIN BIOPARTNERS 20 MG****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Somatropin Biopartners 20 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

somatropine

Voor kinderen en adolescenten (2 tot 18 jaar)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met poeder levert 20 mg somatropine (60 IE). Na reconstitutie bevat 1 ml suspensie 20 mg (20 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: natriumhyaluronaat, fosfolipiden uit eieren, watervrij natriumdiwaterstoffosfaat, watervrij dinatriumfosfaat.

Oplosmiddel: vetzuren met middellange ketens (MCT, *medium-chain triglycerides*).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

20 mg poeder in een injectieflacon en 1,5 ml oplosmiddel in een injectieflacon

1 injectieflacon met 20 mg poeder

1 injectieflacon met 1,5 ml oplosmiddel

4 injectieflacons met 20 mg poeder

4 injectieflacons met 1,5 ml oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal per week

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na reconstitutie onmiddellijk gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Duitsland

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

EU/1/13/849/006 1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met oplosmiddel
EU/1/13/849/007 4 injectieflacons met poeder en 4 injectieflacons met oplosmiddel

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Somatropin Biopartners 20 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET POEDER 20 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Somatropin Biopartners 20 mg poeder voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte
somatropine
SC
Voor kinderen en adolescenten (2 tot 18 jaar)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

20 mg (60 IE)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Somatropin Biopartners

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,5 ml vetzuren met middellange ketens

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Somatropin Biopartners 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Somatropin Biopartners 4 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Somatropin Biopartners 7 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Voor volwassenen

somatropine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Somatropin Biopartners en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Somatropin Biopartners en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Somatropin Biopartners bevat humaan groeihormoon, ook wel somatropine genoemd. Groeihormoon reguleert de groei en ontwikkeling van cellen.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een tekort (deficiëntie) aan groeihormoon, die

- als kind al een tekort aan groeihormoon hadden, of
- die als volwassene niet genoeg groeihormoon hebben.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft kanker.
Vertel het uw arts als u een actieve tumor (kanker) heeft. Tumoren moeten inactief zijn en uw behandeling tegen kanker moet voltooid zijn voordat u kunt starten met uw behandeling met

groeihormoon. Uw arts zal uw behandeling met dit geneesmiddel stopzetten als er tekenen zijn van tumorgroei.

- U bent ziek vanwege een ernstige hart- of maagoperatie.
- U wordt na een ernstig ongeluk voor meerdere letsels behandeld.
- U heeft plotselinge ademhalingsproblemen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

- U bent een volwassene die tijdens uw kinderjaren is behandeld met groeihormoon:
Uw arts zal u opnieuw controleren op een tekort aan groeihormoon voordat hij/zij de behandeling opnieuw zal starten/voortzetten;
- U heeft een erfelijke ziekte die prader-willisyndroom wordt genoemd:
U mag niet worden behandeld met dit geneesmiddel, behalve wanneer u ook een tekort aan groeihormoon heeft;
- U heeft een tumor gehad:
Uw arts zal u vaak onderzoeken, om te verzekeren dat de tumor niet is teruggekeerd;
- U heeft symptomen als ernstige en terugkerende hoofdpijn, veranderingen van het gezichtsvermogen, misselijkheid en/of braken, die het gevolg kunnen zijn van een verhoogde druk in de schedel tijdens de behandeling met groeihormoon;
- U lijdt aan organisch groeihormoontekort (een gebrek aan groeihormoon als gevolg van een beschadiging van de hypofyse, of van het gedeelte van de hersenen dat hypothalamus wordt genoemd) of aan een verminderde uitscheiding van hormonen door de hypofyse:
Uw arts zal de gehalten van uw bijnierhormonen (glucocorticoïden) controleren. Deze hormonen moeten misschien worden aangepast wanneer de behandeling met groeihormoon eenmaal begint.

Controles tijdens de behandeling

- Uw arts kan het suikergehalte in uw urine of in uw bloed controleren, omdat deze gehalten kunnen worden beïnvloed door dit geneesmiddel.
- Uw schildklierfunctie moet regelmatig worden onderzocht, omdat dit geneesmiddel invloed kan hebben op de hoeveelheid schildklierhormoon in het bloed.
Als uw schildklier niet goed werkt, werkt dit geneesmiddel mogelijk niet zo goed als het zou moeten doen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Voor de behandeling van kinderen en jongeren in de leeftijd van 2 tot 18 jaar dienen injectieflacons met 10 mg en 20 mg somatropine te worden gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Somatropin Biopartners nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt of als u dit kort geleden heeft gedaan. Het kan zijn dat uw arts de dosering van Somatropin Biopartners of die van de andere geneesmiddelen moet aanpassen:

- corticosteroïden, zoals cortison of prednisolon: geneesmiddelen om ontstekingen tegen te gaan of om de activiteit van het immuunsysteem te remmen, zodat getransplanteerde organen niet worden afgestoten, of om astma te behandelen
 - thyroxine: een geneesmiddel om een verminderde schildklierfunctie te behandelen
 - insuline: een geneesmiddel om de bloedsuikerspiegel te verlagen
- De arts zal u tijdens de behandeling nauwlettend in de gaten houden, omdat het effect van

- insuline verminderd kan zijn.
- oestrogeen dat via de mond (oraal) wordt ingenomen of andere geslachtshormonen
- geneesmiddelen om epilepsie te behandelen
- cyclosporine: een geneesmiddel om het immuunsysteem te onderdrukken.

Zwangerschap en borstvoeding

U mag Somatropin Biopartners niet gebruiken als u zwanger bent of probeert zwanger te worden.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Als u borstvoeding geeft, mag u dit geneesmiddel alleen gebruiken als uw arts zegt dat dit beslist noodzakelijk is.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit geneesmiddel wordt eenmaal per week geïnjecteerd.

De dosis wordt door uw arts berekend, op de manier die hieronder staat beschreven. De dosering kan van persoon tot persoon verschillen. Uw arts zal u altijd de minimale effectieve dosis voorschrijven, op basis van uw specifieke behoeften.

Uw dosering moet eenmaal in de 6 maanden door uw arts worden gecontroleerd.

De aanbevolen startdosis is 2 mg somatropine, eenmaal per week geïnjecteerd. Voor vrouwen die orale oestrogenen slikken is de startdosis meestal 3 mg, eenmaal per week geïnjecteerd.

Uw arts kan beslissen om met een lagere dosis te beginnen. Als het nodig is, zal uw arts deze dosis geleidelijk verhogen, afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert en van de gehalten van een groeifactor in uw bloed die IGF-I wordt genoemd. De gehalten IGF-I in uw bloed moeten regelmatig worden gecontroleerd, zodat ze binnen de grenzen van de normale waarden voor uw leeftijd en geslacht kunnen worden gehouden.

Dosisverlaging kan noodzakelijk zijn:

- bij patiënten ouder dan 60 jaar
- bij patiënten die langdurige zwelling van weefsels krijgen als gevolg van het vasthouden van vocht, of die ongewone dingen gaan voelen, zoals een prikkelend of tintelend gevoel, of jeuk
- om de ontwikkeling van carpale-tunnelsyndroom te vermijden, waarbij de zenuw die door de pols loopt (de mediane zenuw) wordt samengedrukt, waardoor een verdoofd gevoel en pijn in de hand ontstaat
- nadat het geneesmiddel gedurende lange tijd gebruikt is, vooral bij mannen.

Zie ook de vereiste aanpassingen die zijn beschreven in rubriek 2, 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'.

Wijze van toediening

Nadat het poeder gelijkmatig gemengd is met het meegeleverde oplosmiddel wordt dit geneesmiddel onder de huid geïnjecteerd. Dit betekent dat de suspensie, na bereiding, met een kort naaldje in het onderhuidse vetweefsel wordt geïnjecteerd. Na de injectie wordt het groeihormoon langzaam, over een periode van ongeveer een week, aan uw lichaam afgegeven.

De injectie moet altijd op dezelfde dag van de week en op hetzelfde tijdstip van de dag worden toegediend, omdat het dan gemakkelijker te onthouden is.

Als u dit geneesmiddel aan uzelf toedient, zal men u laten zien hoe u de injectie moet bereiden en toedienen. U mag dit geneesmiddel alleen aan uzelf toedienen als u hiervoor een training heeft gehad en de procedure begrijpt.

Injecteer het geneesmiddel zoals uw arts u dat heeft verteld. Uw arts zal u ook vertellen welke dosis u moet gebruiken en hoe u deze dosis moet injecteren met de injectieflacons die aan u zijn voorgeschreven. Vetweefsel onder de huid kan, bij herhaalde toediening op dezelfde plaats, krimpen op de plaats van de injectie. Om dit te vermijden, moet u elke keer een andere injectieplaats kiezen. Hierdoor krijgen uw huid en het gebied onder uw huid tijd om van de ene injectie te herstellen voordat een andere injectie op dezelfde plaats wordt toegediend.

Als dit geneesmiddel per ongeluk in de spier in plaats van onder de huid wordt toegediend, kan dit tot gevolg hebben dat de bloedsuikerspiegel te laag wordt. Neem als dit gebeurt contact op met uw arts.

Informatie over het bij uzelf injecteren van Somatropin Biopartners

Volg de instructies nauwgezet, stap voor stap.

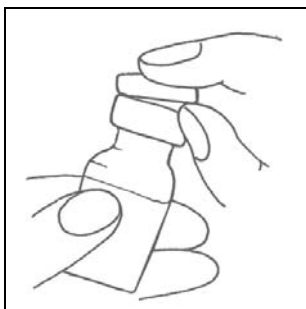
Verzamel voordat u begint de volgende spullen:

- in de verpakking meegeleverd
 - injectieflacon Somatropin Biopartners met de werkzame stof
 - injectieflacon Somatropin Biopartners met 1,5 ml oplossing voor suspensie voor injectie
- niet in de verpakking meegeleverd
 - één steriele injectiespuit met een naald van 19 Gauge (19G) of dikker om het oplosmiddel op te zuigen
 - één steriele injectiespuit met een naald van 26 Gauge (26G) voor de injectie
 - alcoholdoekjes
 - droog gaasje of wattenbol
 - een kleefpleister
 - doos om gebruikte injectiespuiten en naalden in weg te gooien.

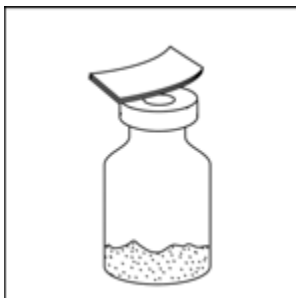
Hoe bereidt u de suspensie?

1. Neem de doos uit de koelkast. Was uw handen grondig met water en zeep en droog ze met een schone handdoek af voordat u uw injectie bereidt. Dit helpt infecties te voorkomen.
2. Verwarm de injectieflacon met oplosmiddel tot kamertemperatuur door hem rustig tussen uw handen te rollen. Klop en schud de injectieflacon met poeder om ervoor te zorgen dat het poeder vrij beweegt.

3. Verwijder de beschermkap van beide injectieflacons, zoals te zien is in afbeelding 3a. Reinig de rubberen stop van beide injectieflacons met een alcoholdoekje (afbeelding 3b).



Afbeelding 3a

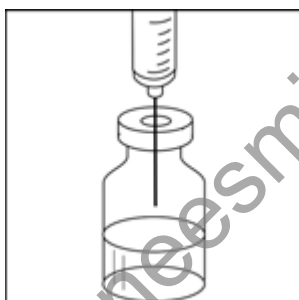


Afbeelding 3b

4. Gebruik een injectiespuit van 1 ml met maatverdeling, met een naald van 19 G of dikker voor het opzuigen van het oplosmiddel uit de injectieflacon. Haal de beschermhuls van de naald af en vul de injectiespuit met een volume lucht dat even groot is als het benodigde volume oplosmiddel voor injectie, om het opzuigen van het oplosmiddel makkelijker te maken:

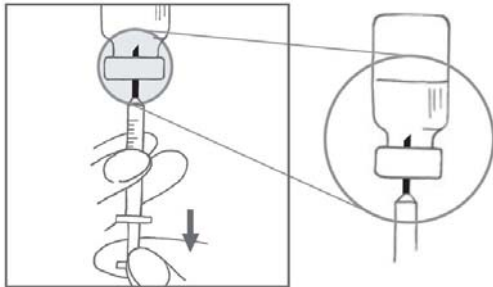
- 0,4 ml in een injectiespuit met maatverdeling van 1 ml voor Somatropin Biopartners 2 mg
- 0,6 ml in een injectiespuit met maatverdeling van 1 ml voor Somatropin Biopartners 4 mg
- 0,9 ml in een injectiespuit met maatverdeling van 1 ml voor Somatropin Biopartners 7 mg

Steek de naald door het midden van de rubberen stop van de injectieflacon met oplosmiddel, en spuit alle lucht in de injectieflacon.



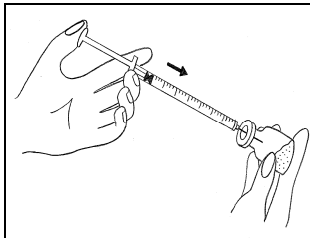
Afbeelding 4

5. Draai de injectieflacon ondersteboven, met de injectiespuit erin, en plaats de punt van de naald in het oplosmiddel, zoals te zien is in afbeelding 5. Zuig langzaam het benodigde volume oplosmiddel op. Klop zacht op de injectiespuit om luchtbelletjes te verwijderen. Oefen lichte druk uit door de plunjer omhoog te duwen, totdat alle luchtbelletjes uit de injectiespuit en de naald verdwenen zijn. Ga verder met het vullen van de injectiespuit met het juiste volume oplosmiddel voor injectie, zoals beschreven is in de tekst bij afbeelding 4 hierboven. Trek de naald van de injectiespuit uit de injectieflacon. Gebruik eventueel overgebleven oplosmiddel niet voor een volgende bereiding!



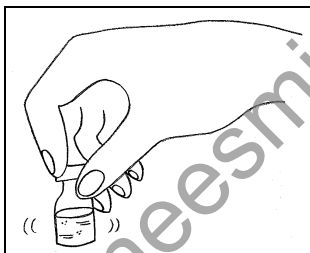
Afbeelding 5

6. Injecteer de hele inhoud van de injectiespuit in de injectieflacon met poeder, terwijl u de injectienaald tegen de wand van de injectieflacon houdt. Trek de injectiespuit eruit en gooi hem weg.



Afbeelding 6

7. Zwenk hard met de injectieflacon zonder de rubberen bovenkant met uw vingers aan te raken, totdat de inhoud volledig gemengd is. Dit duurt doorgaans ongeveer 60 seconden, maar kan tot 90 seconden duren. U mag pas stoppen met zwenken wanneer de suspensie er uniform en wit uit ziet en al het poeder van de bodem in de vloeistof is verspreid. Direct gebruiken, want de vaste stof slaat weer neer als u de suspensie laat staan. Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het niet goed gemengd kan worden.



Afbeelding 7

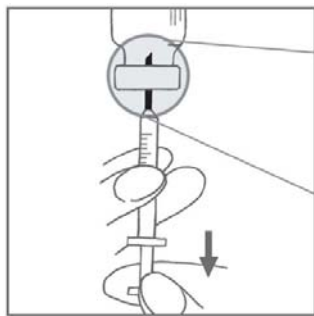
Hoe zuigt u de suspensie op?

8. Reinig de rubberen stop opnieuw met een nog niet gebruikt alcoholdoekje. Neem een nieuwe injectiespuit met een naald van 26G. Neem de beschermhuls van de naald. Steek de naald recht door het midden van de rubberen stop van de injectieflacon in de suspensie.



Afbeelding 8

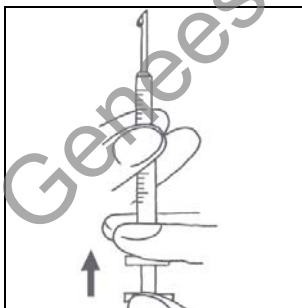
9. Draai de injectieflacon ondersteboven, met de injectiespuit erin, en plaats de punt van de naald in de suspensie, zoals te zien is in afbeelding 9. Zuig de suspensie langzaam op. Omdat het een dik mengsel is, kan het zijn dat de injectiespuit zich langzaam vult. Als het instromen stopt of als er luchtbelletjes verschijnen, klop dan zacht met uw vingers op de injectiespuit. Oefen een lichte druk uit op de plunjer om de luchtbelletjes kwijt te raken. Ga dan verder met het vullen van de injectiespuit met het juiste volume suspensie, volgens het advies van uw arts. Trek de injectiespuit uit de injectieflacon.



Afbeelding 9

Hoe injecteert u de suspensie?

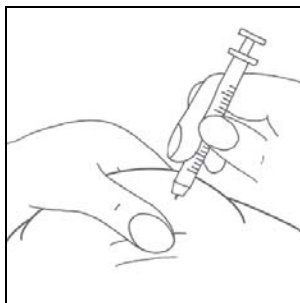
10. Klop zacht op de injectiespuit om kleine luchtbelletjes te verwijderen. Houd de injectiespuit rechtop. Oefen een lichte druk uit op de plunjer totdat er een kleine druppel suspensie aan het uiteinde van de naald verschijnt.



Afbeelding 10

11. Reinig de plaats van de injectie met een nog niet gebruikt alcoholdoekje. Raak de naald niet aan en laat hem vóór de injectie met geen enkel oppervlak in aanraking komen.

12. Knijp zacht in de gereinigde huid zodat een huidplooi wordt gevormd. Houd de plooi gedurende de hele injectie tussen uw duim en wijsvinger. Houd de injectiespuit stevig vast aan de vingergreep. Steek de hele lengte van de naald in een rechte hoek (90 graden) in de huidplooi, zoals te zien is in afbeelding 12.



Afbeelding 12

13. Injecteer de suspensie over een periode van 5 seconden door zacht op de plunjer te duwen totdat de injectiespuit leeg is. Laat de huid tijdens de injectie langzaam los. Wacht na de injectie een paar seconden en trek dan snel de naald eruit, met de plunjer nog steeds naar binnen geduwd. Oefen met een droog gaasje of een wattenbol een lichte druk uit op de plaats van de injectie. Houd de druk nog een paar tellen vast als er een druppeltje bloed verschijnt. Plak een kleefpleister op de plaats van de injectie.

De suspensie is uitsluitend bedoeld voor onmiddellijk, eenmalig gebruik. Alle suspensie die na de injectie overblijft, moet worden afgevoerd.

14. Zorg ervoor dat alle gebruikte injectiespuiten en -naalden na eenmalig gebruik op een veilige manier worden afgevoerd.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Raadpleeg uw arts als u te veel van dit middel heeft gebruikt.

Als u te veel van dit middel heeft gebruikt, kan uw bloedsuikerspiegel in eerste instantie dalen en te laag worden. Vervolgens kan hij stijgen en te hoog worden. Langdurige overdosering kan leiden tot een meer dan normale groei van de oren, neus, lippen, tong en het kaakbeen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Dit geneesmiddel wordt eenmaal per week gebruikt. Het is belangrijk dat elke dosis op het geplande tijdstip wordt toegediend. Als u een dosis vergeet, neem dan contact op met uw arts. Hij/zij zal u helpen met het vaststellen van een nieuw doseringsschema. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Vraag uw arts om advies voordat u stopt met de behandeling. Als u de behandeling onderbreekt of er te vroeg mee stopt, kan dit het succes van de behandeling verminderen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen die zeer vaak gemeld werden bij volwassenen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen) waren zwelling van weefsel als gevolg van vocht vasthouden, een lichte stijging van de bloedsuikerspiegel en hoofdpijn. De bijwerkingen waren over het algemeen van tijdelijke aard en licht tot matig-ernstig.

Ontwikkeling van nieuwe tumoren en terugkeer van eerder bestaande tumoren zijn gemeld tijdens behandeling met groeihormonen. Het is niet bekend hoe vaak dit kan voorkomen, maar als u vermoedt dat dit bij u het geval is, moet u contact opnemen met uw arts omdat de behandeling dan misschien moet worden gestopt.

Bijwerkingen kunnen met de volgende frequenties optreden:

Vaak: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen

- virusinfectie
- huiduitstulpingen (een vorm van onschadelijke huidgroei)
- vermoeidheid
- zwakte, zich niet goed voelen
- gezwollen gezicht
- dorst
- pijn, pijn in de borst, pijn op de plaats van de injectie
- pijn in de rug, armen, benen, schouders, botten, gewrichten
- slapeloosheid
- Verminderde gevoeligheid, verdoofd en tintelend gevoel in de vingers en handpalm door een beklemd zenuw in de pols (carpale-tunnelsyndroom)
- duizeligheid, slaperigheid
- stijfheid in de spieren of botten, spierzwakte, spierpijn, een zwaar gevoel
- peesontsteking, gezwollen gewrichten, ontsteking van de gewrichten
- roodverkleuring van de ogen, verminderd gezichtsvermogen, vertigo (een gevoel van duizeligheid of snel ronddraaien)
- versnelde of onregelmatige hartslag
- hoge bloeddruk
- bloedneus
- misselijkheid
- verhoogd gehalte bilirubine, een stof die door de lever wordt aangemaakt
- ontsteking van de galblaas
- acne, meer transpireren, huiduitslag
- allergische huidreacties zoals roodheid, irritatie, jeuk
- bloed in de urine
- pijn in de tepels
- verminderde nierwerking (wat zich kan uiten als vermoeidheid)
- verminderde schildklierwerking
- verhoogde vetgehaltes in het bloed
- gewichtstoename
- vorming van stoffen in het bloed (antistoffen) die aan groeihormoon kunnen binden
- veranderingen in uitslagen van bloedonderzoek, zoals een verandering van het aantal witte bloedcellen of verhoogde concentraties van insuline, suiker, natrium of bepaalde vetachtige stoffen in het bloed
- veranderingen in uitslagen van leverfunctietests
- een bepaald type goedaardige hersentumor, craniopharyngioom genoemd

Soms: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen

- vergroting van de borst bij mannen

Zelden: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 personen

- symptomen van verhoogde druk in de schedel, zoals ernstige en terugkerende hoofdpijn, veranderingen van het gezichtsvermogen, misselijkheid en/of braken.

Niet bekend, frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- een verminderde reactie op insuline (insuline-resistentie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaarcondities voor het ongeopende product

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

Houdbaarheid na reconstitutie met oplosmiddel

Na bereiding moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is somatropine.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** één injectieflacon met poeder levert 2 mg somatropine, overeenkomend met 6 IE. Na bereiding bevat 0,2 ml suspensie 2 mg somatropine (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** één injectieflacon met poeder levert 4 mg somatropine, overeenkomend met 12 IE. Na bereiding bevat 0,4 ml suspensie 4 mg somatropine (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** één injectieflacon met poeder levert 7 mg somatropine, overeenkomend met 21 IE. Na bereiding bevat 0,7 ml suspensie 7 mg somatropine (10 mg/ml).

De andere stoffen in dit middel zijn natriumhyaluronaat, fosfolipiden uit eieren, watervrij natriumdiwaterstoffosfaat en watervrij dinatriumfosfaat.

Hoe ziet Somatropin Biopartners eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Somatropin Biopartners is een poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte. Het poeder is wit tot bijna-wit, het oplosmiddel is een heldere vloeistof.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** 2 mg (6 IE) somatropine als poeder in een glazen injectieflacon, afgesloten met een (butyl)rubberen stop en een gele 'flip-off'-dop (aluminium en kunststof), en 1,5 ml oplosmiddel (vetzuren met middellange ketens) in een glazen injectieflacon met een (butyl)rubberen stop.
Verpakkingsgrootte van 4 injectieflacons met poeder en 4 injectieflacons met oplosmiddel.

- **Somatropin Biopartners 4 mg:** 4 mg (12 IE) somatropine als poeder in een glazen injectieflacon, afgesloten met een (butyl)rubberen stop en een roze 'flip-off'-dop (aluminium en kunststof), en 1,5 ml oplosmiddel (vetzuren met middellange ketens) in een glazen injectieflacon met een (butyl)rubberen stop.
Verpakkingsgrootte van 4 injectieflacons met poeder en 4 injectieflacons met oplosmiddel.
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** 7 mg (21 IE) somatropine als poeder in een glazen injectieflacon, afgesloten met een (butyl)rubberen stop en een lichtblauwe 'flip-off'-dop (aluminium en kunststof), en 1,5 ml oplosmiddel (vetzuren met middellange ketens) in een glazen injectieflacon met een (butyl)rubberen stop.
Verpakkingsgrootte van 4 injectieflacons met poeder en 4 injectieflacons met oplosmiddel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Duitsland
Tel: +49 (0)7121 948 7756
Fax: +49 (0)7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

Fabrikant

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarow Mazowiecki,
Polen

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Somatropin Biopartners 10 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Somatropin Biopartners 20 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

Voor kinderen en jongeren in de leeftijd van 2 tot 18 jaar

somatropine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Somatropin Biopartners en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Somatropin Biopartners en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Somatropin Biopartners bevat humaan groeihormoon, ook wel somatropine genoemd. Groeihormoon reguleert de groei en ontwikkeling van cellen. Wanneer het de groei van cellen in de pijpbeenderen van de benen en de ruggengraat stimuleert, veroorzaakt het lengtegroei.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van groeistoornissen (groeideficiëntie) bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met onvoldoende uitscheiding van groeihormoon. Het is geïndiceerd voor langdurig gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft kanker.
Vertel het uw arts als u een actieve tumor (kanker) heeft. Tumoren moeten inactief zijn en uw behandeling tegen kanker moet voltooid zijn voordat u kunt starten met uw behandeling met groeihormoon. Uw arts zal uw behandeling met dit geneesmiddel stopzetten als er tekenen zijn

- van tumorgroei.
- U bent een kind dat al gestopt is met groeien.
- U bent ziek vanwege een ernstige hart- of maagoperatie.
- U wordt na een ernstig ongeluk voor meerdere letsels behandeld.
- U heeft plotselinge ademhalingsproblemen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

- U heeft een erfelijke ziekte die prader-willisyndroom wordt genoemd:
U mag niet worden behandeld met dit geneesmiddel, behalve wanneer u ook een tekort aan groeihormoon heeft;
- U heeft een tumor gehad:
Uw arts zal u vaak onderzoeken, om te verzekeren dat de tumor niet is teruggekeerd;
- U heeft symptomen als ernstige en terugkerende hoofdpijn, veranderingen van het gezichtsvermogen, misselijkheid en/of braken, die het gevolg kunnen zijn van een verhoogde druk in de schedel tijdens de behandeling met groeihormoon;
- U lijdt aan organisch groeihormoontekort (een gebrek aan groeihormoon als gevolg van een beschadiging van de hypofyse, of van het gedeelte van de hersenen dat hypothalamus wordt genoemd) of aan een verminderde uitscheiding van hormonen door de hypofyse:
Uw arts zal de gehalten van uw bijnierhormonen (glucocorticoïden) controleren. Deze hormonen moeten misschien worden aangepast wanneer de behandeling met groeihormoon eenmaal begint.

Controles tijdens de behandeling

- Uw arts kan het suikergehalte in uw urine of in uw bloed controleren, omdat deze gehalten kunnen worden beïnvloed door dit geneesmiddel.
- Uw schildklierfunctie moet regelmatig worden onderzocht, omdat dit geneesmiddel invloed kan hebben op de hoeveelheid schildklierhormoon in het bloed.
Als uw schildklier niet goed werkt, werkt dit geneesmiddel mogelijk niet zo goed als het zou moeten doen.
- Informeer de arts als u tijdens de behandeling mank begint te lopen.
- Als u een tumor heeft gehad, zal uw arts u vóór de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling onderzoeken. Dit is omdat de arts de behandeling zal stoppen in het geval dat er een tumor ontstaat.
- Als u een ongewone kromming van de ruggengraat heeft, zal uw arts u regelmatig controleren op verergering van deze aandoening.

Kinderen jonger dan 2 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt door kinderen jonger dan 2 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Somatropin Biopartners nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt of als u dit kort geleden heeft gedaan. Het kan zijn dat uw arts de dosering van Somatropin Biopartners of die van de andere geneesmiddelen moet aanpassen:

- corticosteroïden, zoals cortison of prednisolon: geneesmiddelen om ontstekingen tegen te gaan of om de activiteit van het immuunsysteem te remmen, zodat getransplanteerde organen niet worden afgestoten, of om astma te behandelen
- thyroxine: een geneesmiddel om een verminderde schildklierfunctie te behandelen

- insuline: een geneesmiddel om de bloedsuikerspiegel te verlagen
De arts zal u tijdens de behandeling nauwlettend in de gaten houden, omdat het effect van insuline verminderd kan zijn.
- oestrogeen dat via de mond (oraal) wordt ingenomen of andere geslachtshormonen
- geneesmiddelen om epilepsie te behandelen
- cyclosporine: een geneesmiddel om het immuunsysteem te onderdrukken.

Zwangerschap en borstvoeding

U mag Somatropin Biopartners niet gebruiken als u zwanger bent of probeert zwanger te worden.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Als u borstvoeding geeft, mag u dit geneesmiddel alleen gebruiken als uw arts zegt dat dit beslist noodzakelijk is.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit geneesmiddel wordt eenmaal per week geïnjecteerd.

De dosis wordt door uw arts berekend, op de manier die hieronder staat beschreven. De dosering kan van persoon tot persoon verschillen. Uw arts zal u altijd de minimale effectieve dosis voorschrijven, op basis van uw specifieke behoeften.

Uw dosering moet eenmaal in de 6 maanden door uw arts worden gecontroleerd.

De aanbevolen dosis is 0,5 mg somatropine per kilo lichaamsgewicht, eenmaal per week geïnjecteerd.

Er mag niet meer worden geïnjecteerd dan de wekelijkse dosis van 0,5 mg somatropine per kilo lichaamsgewicht, vanwege de beperkte ervaring met hogere doses bij kinderen.

Somatropin Biopartners 10 mg is voldoende voor gebruik bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 20 kg. Somatropin Biopartners 20 mg is voldoende voor gebruik bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 40 kg. Als u zwaarder bent dan 40 kg moeten twee injectieflacons worden gebruikt.

Het maximale injectievolume per injectieplaats mag niet groter zijn dan 1 ml. Daarom moet, als u zwaarder bent dan 40 kg, het totale injectievolume in gelijke delen worden verdeeld over twee injectieplaatsen, omdat er meer dan 1 ml suspensie moet worden geïnjecteerd.

Zie ook de vereiste aanpassingen die zijn beschreven in rubriek 2, 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'.

Wijze van toediening

Nadat het poeder gelijkmatig gemengd is met het meegeleverde oplosmiddel wordt dit geneesmiddel onder de huid geïnjecteerd. Dit betekent dat de suspensie, na bereiding, met een kort naaldje in het onderhuidse vetweefsel wordt geïnjecteerd. Na de injectie wordt het groeihormoon langzaam, over een periode van ongeveer een week, aan uw lichaam afgegeven.

De injectie moet altijd op dezelfde dag van de week en op hetzelfde tijdstip van de dag worden toegediend, omdat het dan gemakkelijker te onthouden is.

Als u dit geneesmiddel aan uzelf toedient, zal men u laten zien hoe u de injectie moet bereiden en toedienen. U mag dit geneesmiddel alleen aan uzelf toedienen als u hiervoor een training heeft gehad en de procedure begrijpt.

Injecteer het geneesmiddel zoals uw arts u dat heeft verteld. Uw arts zal u ook vertellen welke dosis u moet gebruiken en hoe u deze dosis moet injecteren met de injectieflacons die aan u zijn voorgeschreven. Vetweefsel onder de huid kan, bij herhaalde toediening op dezelfde plaats, krimpen op de plaats van de injectie. Om dit te vermijden, moet u elke keer een andere injectieplaats kiezen. Hierdoor krijgen uw huid en het gebied onder uw huid tijd om van de ene injectie te herstellen voordat een andere injectie op dezelfde plaats wordt toegediend.

Als dit geneesmiddel per ongeluk in de spier in plaats van onder de huid wordt toegediend, kan dit tot gevolg hebben dat de bloedsuikerspiegel te laag wordt. Neem als dit gebeurt contact op met uw arts.

Informatie over het bij uzelf injecteren van Somatropin Biopartners

Volg de instructies nauwgezet, stap voor stap.

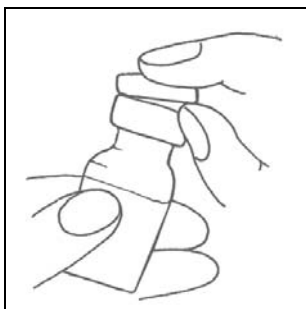
Verzamel voordat u begint de volgende spullen:

- in de verpakking meegeleverd
 - injectieflacon Somatropin Biopartners met de werkzame stof
 - injectieflacon Somatropin Biopartners met 1,5 ml oplossing voor suspensie voor injectie
- niet in de verpakking meegeleverd
 - één steriele injectiespuit met een naald van 19 Gauge (19G) of dikker om het oplosmiddel op te zuigen
 - één steriele injectiespuit met een naald van 26 Gauge (26G) voor de injectie
 - alcoholdoekjes
 - droog gaasje of wattenbol
 - een kleefpleister
 - doos om gebruikte injectiespuiten en naalden in weg te gooien.

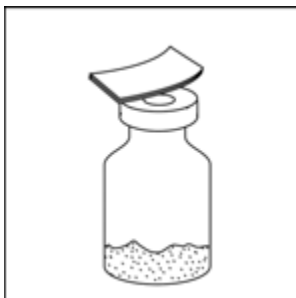
Hoe bereidt u de suspensie?

1. Neem de doos uit de koelkast. Was uw handen grondig met water en zeep en droog ze met een schone handdoek af voordat u uw injectie bereidt. Dit helpt infecties te voorkomen.
2. Verwarm de injectieflacon met oplosmiddel tot kamertemperatuur door hem rustig tussen uw handen te rollen. Klop en schud de injectieflacon met poeder om ervoor te zorgen dat het poeder vrij beweegt.

3. Verwijder de beschermdop van beide injectieflacons, zoals te zien is in afbeelding 3a. Reinig de rubberen stop van beide injectieflacons met een alcoholdoekje (afbeelding 3b).



Afbeelding 3a

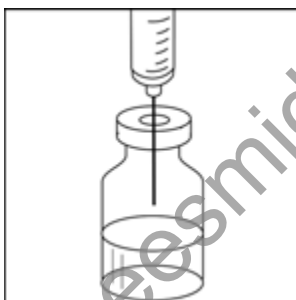


Afbeelding 3b

4. Gebruik een injectiespuit van 1 ml of 2 ml met maatverdeling, met een naald van 19 G of dikker voor het opzuigen van het oplosmiddel uit de injectieflacon. Haal de beschermhuls van de naald af en vul de injectiespuit met een volume lucht dat even groot is als het benodigde volume oplosmiddel voor injectie, om het opzuigen van het oplosmiddel makkelijker te maken:

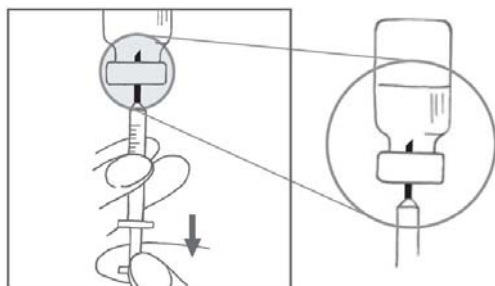
- 0,7 ml in een injectiespuit met maatverdeling van 1 ml voor Somatropin Biopartners 10 mg
- 1,2 ml in een injectiespuit met maatverdeling van 2 ml voor Somatropin Biopartners 20 mg

Steek de naald door het midden van de rubberen stop van de injectieflacon met oplosmiddel, en spuit alle lucht in de injectieflacon.



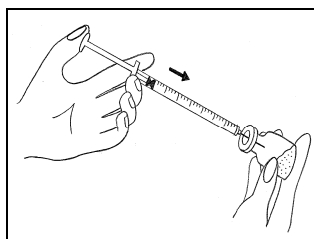
Afbeelding 4

5. Draai de injectieflacon ondersteboven, met de injectiespuit erin, en plaats de punt van de naald in het oplosmiddel, zoals te zien is in afbeelding 5. Zuig langzaam het benodigde volume oplosmiddel op. Klop zacht op de injectiespuit om luchtbelletjes te verwijderen. Oefen lichte druk uit door de plunjer omhoog te duwen, totdat alle luchtbelletjes uit de injectiespuit en de naald verdwenen zijn. Ga verder met het vullen van de injectiespuit met het juiste volume oplosmiddel voor injectie, zoals beschreven is in de tekst bij afbeelding 4 hierboven. Trek de naald van de injectiespuit uit de injectieflacon. Gebruik eventueel overgebleven oplosmiddel niet voor een volgende bereiding!



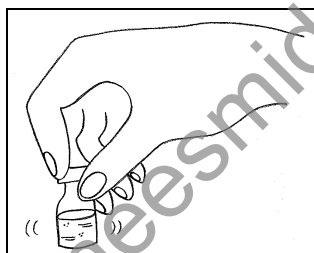
Afbeelding 5

6. Injecteer de hele inhoud van de injectiespuit in de injectieflacon met poeder, terwijl u de injectienaald tegen de wand van de injectieflacon houdt. Trek de injectiespuit eruit en gooi hem weg.



Afbeelding 6

7. Zwenk hard met de injectieflacon zonder de rubberen bovenkant met uw vingers aan te raken, totdat de inhoud volledig gemengd is. Dit duurt doorgaans ongeveer 60 seconden, maar kan tot 90 seconden duren. U mag pas stoppen met zwenken wanneer de suspensie er uniform en wit uit ziet en al het poeder van de bodem in de vloeistof is verspreid. Direct gebruiken, want de vaste stof slaat weer neer als u de suspensie laat staan. Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het niet goed gemengd kan worden.



Afbeelding 7

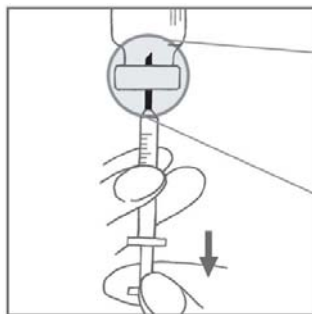
Hoe zuigt u de suspensie op?

8. Reinig de rubberen stop opnieuw met een nog niet gebruikt alcoholdoekje. Neem een nieuwe injectiespuit met een naald van 26G. Neem de beschermhuls van de naald. Steek de naald recht door het midden van de rubberen stop van de injectieflacon in de suspensie.



Afbeelding 8

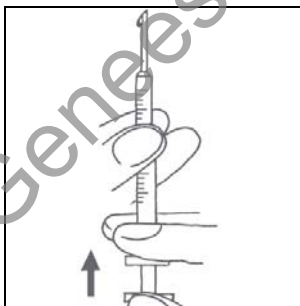
9. Draai de injectieflacon ondersteboven, met de injectiespuit erin, en plaats de punt van de naald in de suspensie, zoals te zien is in afbeelding 9. Zuig de suspensie langzaam op. Omdat het een dik mengsel is, kan het zijn dat de injectiespuit zich langzaam vult. Als het instromen stopt of als er luchtbelletjes verschijnen, klop dan zacht met uw vingers op de injectiespuit. Oefen een lichte druk uit op de plunjer om de luchtbelletjes kwijt te raken. Ga dan verder met het vullen van de injectiespuit met het juiste volume suspensie, volgens het advies van uw arts. Trek de injectiespuit uit de injectieflacon.



Afbeelding 9

Hoe injecteert u de suspensie?

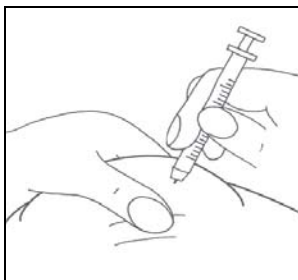
10. Klopf zacht op de injectiespuit om kleine luchtbelletjes te verwijderen. Houd de injectiespuit rechtop. Oefen een lichte druk uit op de plunjer totdat er een kleine druppel suspensie aan het uiteinde van de naald verschijnt.



Afbeelding 10

11. Reinig de plaats van de injectie met een nog niet gebruikt alcoholdoekje. Raak de naald niet aan en laat hem vóór de injectie met geen enkel oppervlak in aanraking komen.

12. Knijp zacht in de gereinigde huid zodat een huidplooi wordt gevormd. Houd de plooi gedurende de hele injectie tussen uw duim en wijsvinger. Houd de injectiespuit stevig vast aan de vingergreep. Steek de hele lengte van de naald in een rechte hoek (90 graden) in de huidplooi, zoals te zien is in afbeelding 12.



Afbeelding 12

13. Injecteer de suspensie over een periode van 5 seconden door zacht op de plunjer te duwen totdat de injectiespuit leeg is. Laat de huid tijdens de injectie langzaam los. Wacht na de injectie een paar seconden en trek dan snel de naald eruit, met de plunjer nog steeds naar binnen geduwd. Oefen met een droog gaasje of een wattenbol een lichte druk uit op de plaats van de injectie. Houd de druk nog een paar tellen vast als er een druppeltje bloed verschijnt. Plak een kleefpleister op de plaats van de injectie.

De suspensie is uitsluitend bedoeld voor onmiddellijk, eenmalig gebruik. Alle suspensie die na de injectie overblijft, moet worden afgevoerd.

14. Zorg ervoor dat alle gebruikte injectiespuiten en -naalden na eenmalig gebruik op een veilige manier worden afgevoerd.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Raadpleeg uw arts als u te veel van dit middel heeft gebruikt.

Als u te veel van dit middel heeft gebruikt, kan uw bloedsuikerspiegel in eerste instantie dalen en te laag worden. Vervolgens kan hij stijgen en te hoog worden. Langdurige overdosering kan leiden tot een meer dan normale groei van de oren, neus, lippen, tong en het kaakbeen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Dit geneesmiddel wordt eenmaal per week gebruikt. Het is belangrijk dat elke dosis op het geplande tijdstip wordt toegediend. Als u een dosis vergeet, neem dan contact op met uw arts. Hij/zij zal u helpen met het vaststellen van een nieuw doseringsschema. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Vraag uw arts om advies voordat u stopt met de behandeling. Als u de behandeling onderbreekt of er te vroeg mee stopt, kan dit het succes van de behandeling verminderen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen die zeer vaak gemeld werden (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen) waren zwelling op de plaats van de injectie en de vorming van stoffen in het bloed (antistoffen) die aan groeihormoon binden. De bijwerkingen waren over het algemeen van tijdelijke aard en licht tot matig-ernstig.

Ontwikkeling van nieuwe tumoren en terugkeer van eerder bestaande tumoren zijn gemeld tijdens behandeling met groeihormonen. Het is niet bekend hoe vaak dit kan voorkomen, maar als u vermoedt dat dit bij u het geval is, moet u contact opnemen met uw arts omdat de behandeling dan misschien moet worden gestopt.

Bijwerkingen kunnen met de volgende frequenties optreden:

Vaak: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen

- vermoeidheid of gewichtstoename als gevolg van een te langzaam werkende schildklier
- verminderde werking van de bijnieren (wat zich kan uiten als vermoeidheid)
- lichte stijging van de bloedsuikerspiegel
- hoofdpijn, lethargie (gebrek aan energie), duizeligheid
- braken, maagpijn
- verkleuring van de huid
- pijn in de gewrichten, armen of benen
- pijn, verkleuring, zwelling, verharding, roodheid of een gevoel van warmte op de injectieplaats
- zwelling van weefsel
- koorts
- veranderingen in de gehalten van bepaalde hormonen in het bloed

Zelden: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen

- ongewoon gevoel, zoals een prikkelend of tintelend gevoel, of jeuk
- hoge bloeddruk

Zeer zelden: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 personen

- slapeloosheid
- vergroting van de borst bij mannen

Niet bekend, frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- een verminderde reactie op insuline (insuline-resistentie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaarcondities voor het ongeopende product

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

Houdbaarheid na reconstitutie met oplosmiddel

Na bereiding moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is somatropine.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** één injectieflacon met poeder levert 10 mg somatropine, overeenkomend met 30 IE. Na bereiding bevat 0,5 ml suspensie 10 mg somatropine (20 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** één injectieflacon met poeder levert 20 mg somatropine, overeenkomend met 60 IE. Na bereiding bevat 1 ml suspensie 20 mg somatropine (20 mg/ml).

De andere stoffen in dit middel zijn natriumhyaluronaat, fosfolipiden uit eieren, watervrij natriumdiwaterstoffosfaat en watervrij dinatriumfosfaat.

Hoe ziet Somatropin Biopartners eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Somatropin Biopartners is een poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte. Het poeder is wit tot bijna-wit; het oplosmiddel is een heldere vloeistof.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** 10 mg (30 IE) somatropine als poeder in een glazen injectieflacon, afgesloten met een (butyl)rubberen stop en een lichtgroene 'flip-off'-dop (aluminium en kunststof), en 1,5 ml oplosmiddel (vetzuren met middellange ketens) in een glazen injectieflacon met een (butyl)rubberen stop
Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met oplosmiddel en van 4 injectieflacons met poeder en 4 injectieflacons met oplosmiddel.
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** 20 mg (60 IE) somatropine als poeder in een glazen injectieflacon, afgesloten met een (butyl)rubberen stop en een groene 'flip-off'-dop (aluminium en kunststof), en 1,5 ml oplosmiddel (vetzuren met middellange ketens) in een glazen injectieflacon met een (butyl)rubberen stop
Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met oplosmiddel en van 4 injectieflacons met poeder en 4 injectieflacons met oplosmiddel.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in uw land in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Duitsland
Tel: +49 (0)7121 948 7756
Fax: +49 (0)7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

Fabrikant

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarow Mazowiecki,
Polen

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd