

BIJLAGE III
GEWIJZIGDE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN VAN DE REFERENTIE
LIDSTAAT

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<Fantasiennaam>

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

<In te vullen zoals van toepassing>

Somatropine (geproduceerd met behulp van recombinant-DNA technologie in E-coli).

1 mg somatropine komt overeen met 3 IE (Internationale Eenheden) somatropine.

3. FARMACEUTISCHE VORM

<In te vullen zoals van toepassing>

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kinderen:

Vertraagde groei ten gevolge van onvoldoende groeihormoonproductie.

Vertraagde groei bij meisjes ten gevolge van gonadale disgenesie (Syndroom van Turner).

Vertraagde groei bij prepuberale kinderen ten gevolge van chronische nierziekte.

Groeistoornis (huidige lengte SDS < -2,5 en na correctie voor ouderlengte SDS tenminste < -1) bij kleine kinderen die klein voor de duur van de zwangerschap geboren zijn, met een gewicht en/of lengte bij geboorte kleiner dan -2 SD, bij wie geen catch-up groei (groeisnelheid SDS < 0 gedurende het laatste jaar) is opgetreden op de leeftijd van 4 jaar of later.

Volwassenen:

Duidelijk aanwezige groeihormoondeficiëntie bij personen met een bekende hypothalamus/hypofyse afwijking (een andere asdeficiëntie dan prolactine), aangetoond middels twee provocatietests, nadat adequate substitutietherapie voor elke andere deficiënte as heeft plaatsgevonden.

Groeihormoondeficiëntie vanaf de jeugd, die is herbevestigd met behulp van twee provocatietests.

Bij volwassenen verdient de insulinetolerantietest de eerste keus als diagnostische test. Indien de insulinetolerantietest is gecontraïndiceerd, moet een andere provocatietest worden uitgevoerd; hierbij wordt aanbevolen gebruik te maken van een gecombineerde arginine-groeihormoon releasing hormoon test. Eveneens kan een argininetest of een glucagontest worden overwogen; deze beide testen bezitten evenwel een geringere diagnostische waarde dan de insulinetolerantie-test.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De dosering dient altijd individueel te worden aangepast afhankelijk van de individuele respons op de behandeling.

<Fantasiennaam> is een U.R. geneesmiddel.

<Fantasiennaam> dient uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met specialistische kennis van de therapeutische indicaties.

In het algemeen wordt aanbevolen de dagelijkse subcutane dosis 's avonds toe te dienen. De plaats van de injectie moet worden gewisseld om lipoatrofie te voorkomen.

Algemeen aanbevolen doseringen:

Kinderen:

Groeihormoondeficiëntie

25-35 µg/kg/dag of 0,7-1,0 mg/m²/dag

Gelijk aan: 0,07-0,1 IE/kg/dag (2-3 IE/m²/dag)

Syndroom van Turner:

50 µg/kg/dag of 1,4 mg/m²/dag

Gelijk aan: 0,14 IE/kg/dag (4,3 IE/m²/dag)

Chronische nierziekte:

50 µg/kg/dag of 1,4 mg/m²/dag

Gelijk aan: 0,14 IE/kg/dag (4,3 IE/m²/dag)

Klein voor de duur van de zwangerschap (SGA)

35 µg/kg/dag of 1 mg/m²/dag

Gelijk aan: 0,1 IE/kg/dag (3 IE/m²/dag)

Een dosis van 0,035 mg/kg/dag wordt aanbevolen tot de eindlengte is bereikt.

De behandeling dient te worden onderbroken, als de verandering van de groeisnelheid-SDS, voorafgaand aan de behandeling tot aan het eind van het eerste jaar van behandeling, kleiner is dan +1. De behandeling dient te worden onderbroken als de groeisnelheid < 2 cm/jaar en, als bevestiging noodzakelijk is, botleeftijd > 14 jaar (meisjes) of > 16 jaar (jongens), overeenkomend met het sluiten van de epifysairschijf.

Volwassenen:

Suppletie therapie bij volwassenen

De dosering moet worden aangepast aan de individuele behoefte van de patiënt. Het wordt aanbevolen de behandeling te beginnen met een lage dosis van 0,15 - 0,3 mg/dag (overeenkomend met 0,45 - 0,9 IE/dag). Het wordt aanbevolen de dosering geleidelijk per maand te verhogen, afhankelijk van de klinische respons en de door de patiënt ervaren bijwerkingen.

Serum insulin-like growth factor I (IGF-1) kan gebruikt worden als richtlijn om de dosis aan te passen.

De doseringsbehoefte neemt af met het ouder worden. De dosering kan per patiënt aanzienlijk verschillen, maar zal vrijwel nooit een dosis van 1,0 mg/dag (overeenkomend met 3 IE/dag) overschrijden.

4.3. Contra-indicaties

Iedere aanwijzing voor een actieve maligne tumor.

Intracranieële nieuwvormingen moeten inactief zijn en tumorbehandeling moet zijn voltooid vóórdat de groeihormoontherapie wordt begonnen.

Zwangerschap en lactatie. Zie hiervoor paragraaf 4.6.

Overgevoeligheid voor somatropine of één van de hulpstoffen.

Bij kinderen met chronische nierziekte dient de behandeling met <Fantasiennaam> te worden gestaakt bij niertransplantatie.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Kinderen die met <Fantasiennaam> worden behandeld dienen regelmatig te worden onderzocht door een arts met specialistische kennis van groei bij kinderen.

De behandeling met <Fantasiennaam> dient alleen te worden aangevangen door artsen met specialistische kennis van groeihormoondeficiëntie en de behandeling hiervan.

Dit geldt ook voor de behandeling van het Syndroom van Turner, van chronische nierziekte en van intrauteriene groeivertraging.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de te verwachten eindlengte bij het gebruik van <Fantasiennaam> (bij kinderen met het Syndroom van Turner) of er is een beperkt aantal gegevens beschikbaar (bij kinderen met chronische nierziekte).

Stimulatie van de groei van het skelet kan bij kinderen alleen worden verwacht zolang de epifyseaire schijven niet gesloten zijn.

De dosering bij kinderen met chronische nierziekte is individueel verschillend en dient te worden aangepast volgens de individuele respons op de behandeling. De groeistoornis dient duidelijk te zijn vastgesteld vóór behandeling met <Fantasiennaam> door het volgen van de groei tijdens een optimale behandeling van de nieraandoening gedurende meer dan 1 jaar. Conservatieve behandeling van uremie met de gebruikelijke medicatie en zo nodig met dialyse dient te worden gehandhaafd tijdens de behandeling met <Fantasiennaam>.

Patiënten met een chronische nierziekte vertonen gewoonlijk een afname in nierfunctie als onderdeel van het natuurlijke beloop van hun ziekte.

Tijdens de behandeling met <Fantasiennaam> dient men echter uit voorzorg te letten op een excessieve afname van de nierfunctie, of een toename in de glomerulaire filtratiesnelheid (die kan duiden op hyperfiltratie).

Bij kleine kinderen die klein voor de duur van de zwangerschap geboren zijn, moeten andere medische oorzaken of behandelingen, die de groeistoornis zouden kunnen verklaren, uitgesloten worden voor aanvang van de behandeling.

Bij kinderen die klein voor de duur van de zwangerschap geboren zijn, wordt aanbevolen het nuchter insuline en bloedglucose te meten voor aanvang van de behandeling en jaarlijks daarna. Bij patiënten met een toegenomen risico op diabetes mellitus (bijvoorbeeld diabetes in de familie, obesitas, ernstige insulineresistentie, acanthosis nigricans) dient een orale glucosetolerantietest te worden uitgevoerd. Indien diabetes wordt geconstateerd, dient groeihormoon niet te worden toegediend.

Bij kinderen die klein voor de duur van de zwangerschap geboren zijn, wordt aanbevolen de IGF-1 spiegel te meten voor aanvang van de behandeling en twee maal per jaar nadien. Als bij herhaalde meting de IGF-1 spiegels +2 SD overschrijden in vergelijking tot de referentiewaarden voor leeftijd en puberteitsstadium, dient de IGF-1 / IGFBP-3 ratio te worden gebruikt als richtlijn om de dosis aan te passen.

Ervaring met aanvang van groeihormoonbehandeling bij SGA kinderen rond de start van de puberteit is beperkt.

Ervaring met kinderen met het Silver-Russell syndroom is beperkt.

Een gedeelte van de lengtewinst die is behaald bij groeihormoonbehandeling van SGA kinderen kan verloren gaan, als de behandeling wordt gestopt voordat de eindlengte is bereikt.

Gezien het effect van somatropine op het koolhydraatmetabolisme, dienen patiënten gecontroleerd te worden op symptomen van glucose-intolerantie.

Gedurende de behandeling met <Fantasiennaam> kan de serumspiegel van thyroxine dalen ten gevolge van een verhoogde perifere dejectie van T4 naar T3.

Bij patiënten met een progressief ontwikkelende aandoening van de hypofyse kan zich hypothyreoïdie ontwikkelen.

Patiënten met het syndroom van Turner hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van primaire hypothyreoïdie, die met anti-thyreoid antilichamen in verband wordt gebracht.

Aangezien hypothyreoïdie de werking van <Fantasienaar> kan belemmeren, dient de schildklierfunctie regelmatig te worden gecontroleerd en zo nodig behandeling te worden ingesteld met schildklierhormoon.

Bij patiënten die met insuline worden behandeld kan het nodig zijn de insulinedosering aan te passen na aanvang van de behandeling met <Fantasienaar>.

Patiënten met een groeihormoontekort als gevolg van een intracraniële laesie, dienen herhaaldelijk onderzocht te worden op voortschrijden of terugkeren van het onderliggende ziekteproces.

Leukemie is gerapporteerd bij een klein aantal patiënten met groeihormoondeficiëntie, waarvan sommige patiënten werden behandeld met somatropine. Op basis van wereldwijde beoordeling gedurende 10 jaar is er geen verhoogd risico op het ontwikkelen van leukemie tijdens behandeling met somatropine. Bij patiënten in volledige remissie van een tumor of maligne aandoening is de behandeling met groeihormoon niet in verband gebracht met een verhoogde kans op terugkeer van de aandoening. Desondanks dienen patiënten, die een volledige remissie van een maligne aandoening hebben bereikt, nauwgezet te worden gecontroleerd op eventuele terugkeer van deze aandoening nadat de behandeling met <Fantasienaar> is gestart.

Epifysiolyse van de femurkop kan frequenter voorkomen bij patiënten met endocriene aandoeningen. De ziekte van Legg-Calvé-Perthes kan frequenter voorkomen bij personen die van nature een kleine gestalte hebben. Deze aandoeningen kunnen zich openbaren in de vorm van mank lopen of pijnklachten aan heup of knie. Artsen en ouders dienen hierop alert te zijn.

Scoliose kan bij ieder snelgroeiend kind verergeren. Teken van scoliose moeten worden gecontroleerd gedurende de behandeling. Echter, groeihormoonbehandeling heeft geen toename van de incidentie of ernst van scoliose laten zien.

In het geval van ernstige of terugkerende hoofdpijn, visus problemen, misselijkheid en/of braken, wordt aanbevolen een funduscopie uit te voeren om papil-oedeem uit te sluiten.

Indien papil-oedeem wordt bevestigd, moet het bestaan van goedaardige intracraniële hypertensie worden overwogen en dient, indien nodig, de groeihormoontherapie te worden onderbroken.

Op dit moment zijn er onvoldoende gegevens om aan te geven hoe het klinisch beleid moet zijn wanneer de intracraniële hypertensie weer is verdwenen. Indien de groeihormoon-therapie wordt hervat, is een zorgvuldige begeleiding en controle op symptomen van intracraniële hypertensie noodzakelijk.

Groeihormoondeficiëntie is een levenslang durende aandoening, die ook levenslang behandeld dient te worden. Er dient echter rekening mee gehouden te worden dat er nog slechts beperkt ervaring is opgedaan bij patiënten ouder dan 60 jaar en bij volwassenen, die gedurende een periode van langer dan vijf jaar werden behandeld voor groeihormoondeficiëntie.

A. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige behandeling met glucocorticoïden kan de groei vertragen en daardoor de groeibevorderende werking van <Fantasienaar> tegenwerken. Het effect van groeihormoon op de eindlengte kan ook worden beïnvloed door aanvullende behandeling met andere hormonen, bijvoorbeeld gonadotropine, anabole steroïden, oestrogeen en schildklierhormoon.

4.6. Gebruik tijdens zwangerschap en lactatie

Op dit moment is er onvoldoende bekend over de veiligheid van somatropinegebruik tijdens de

zwangerschap. De mogelijkheid dat somatropine wordt uitgescheiden in moedermelk kan niet worden uitgesloten.

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

Geen effect.

4.8 Bijwerkingen

Vochtretentie met perifeer oedeem kan optreden en met name bij volwassenen kan carpale tunnel-syndroom optreden. De symptomen zijn meestal van voorbijgaande aard en afhankelijk van de dosering, maar kunnen aanleiding zijn tot verlaging van de dosering. Bij volwassenen kunnen lichte arthralgie, spierpijn en paresthesie optreden, maar deze klachten gaan meestal vanzelf voorbij.

Bijwerkingen bij kinderen zijn zeldzaam. De geïntegreerde <Fantasienaar>databank bevat gegevens van kinderen, die gedurende een periode van maximaal 8 jaar zijn behandeld. Er zijn gevallen van hoofdpijn gerapporteerd met een incidentie van 0,04 per patiëntjaar.

Een enkele keer zijn tijdens behandeling met <Fantasienaar> antilichamen tegen somatropine waargenomen. De titers en de bindingscapaciteit van deze antilichamen zijn zeer gering gebleken en hebben de groeirespons op <Fantasienaar> niet gehinderd.

Plaatselijke reacties op de injectieplaats tijdens de behandeling met <Fantasienaar> kunnen optreden.

Enkele zeldzame gevallen van goedaardige intracraniele hypertensie zijn gerapporteerd.

4.9 Overdosering

Er is onvolledige informatie beschikbaar over overdosering en vergiftiging.

Acute overdosering kan in eerste instantie leiden tot hypoglycaemie en vervolgens tot hyperglycaemie. De verlaagde bloedglucosespiegels werden biochemisch vastgesteld zonder dat klinische verschijnselen van hypoglycaemie werden waargenomen.

Langdurige overdosering kan leiden tot de klinische verschijnselen en symptomen, zoals die bekend zijn bij een teveel aan humaan groeihormoon.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: H 01 AC 01

<Fantasienaar> bevat somatropine; dit is humaan groeihormoon, geproduceerd met behulp van recombinant DNA-technologie. Het is een anabool peptide bestaande uit 191 aminozuren dat wordt gestabiliseerd door twee zwavelbruggen. Het molecuulgewicht is ongeveer 22.000 Dalton.

De hoofdwerking van <Fantasienaar> is het stimuleren van bot- en somatische groei. Daarnaast heeft het een belangrijke invloed op metabole processen in het lichaam.

Indien groeihormoondeficiëntie wordt behandeld treedt een normalisering van de lichaamssamenstelling op met als resultaat een toename van het vetvrije weefsel en een afname van de vetmassa.

Somatropine oefent de meeste effecten uit via insulin-like growth factor I (IGF-1). IGF-1 wordt geproduceerd in weefsels in het hele lichaam, maar voornamelijk in de lever.

Meer dan 90% van het IGF-1 wordt gebonden aan bindingseiwitten (IGFBP) waarvan IGFBP-3 de belangrijkste is.

Het lipolytisch en eiwitsparend effect van het hormoon is van bijzonder belang tijdens stress.

Somatropine verhoogt ook de botomzetting meetbaar via een verhoging van de plasmaspiegels van biochemische bot-“markers”. Bij volwassenen treedt een geringe afname van de botmassa op gedurende de eerste maanden van de behandeling met somatropine als gevolg van toegenomen botresorptie, maar bij voortzetten van de behandeling neemt de botmassa toe.

In klinisch onderzoek bij kleine kinderen die klein voor de duur van de zwangerschap geboren zijn, zijn doseringen van 0,033 - 0,067 mg/kg/dag gebruikt voor de behandeling tot eindlengte.

Bij 56 patienten die continu werden behandeld en (bijna) eindlengte hebben bereikt was de gemiddelde lengteverandering sinds de start van de behandeling +1,90 SDS (0,033 mg/kg/dag) en +2,19 SDS (0,067 mg/kg/dag). Literatuurgegevens van onbehandelde SGA kinderen zonder vroege spontane catch-up groei suggereren een late groei van 0,5 SDS. Gegevens over de langetermijn veiligheid zijn nog beperkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze infusie van <Fantasienaam> (33 ng/kg/min gedurende 3 uur) bij negen groeihormoondeficiënte patiënten, werden de volgende waarden gevonden: De plasma halfwaardetijd was $21,1 \pm 1,7$ min., de metabole klaringssnelheid was $2,33 \pm 0,58$ ml/kg/min. en het verdelingsvolume was $67,6 \pm 14,6$ ml/kg.

<In te vullen zoals van toepassing>

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

<In te vullen zoals van toepassing>

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

<In te vullen zoals van toepassing>

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

<In te vullen zoals van toepassing>.

6.3 Houdbaarheid

<In te vullen zoals van toepassing>

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

<In te vullen zoals van toepassing>

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

<In te vullen zoals van toepassing>

6.6. Gebruiksaanwijzing / verwerkingsinstructies

<In te vullen zoals van toepassing>

7. NAAM EN PERMANENT ADRES OF OFFICIËLE VESTIGINGSPLAATS VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<In te vullen zoals van toepassing>

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

<In te vullen zoals van toepassing>

9. DATUM VAN EERSTE GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

<In te vullen zoals van toepassing>

10. DATUM VAN (GEDEELTELIJKE) WIJZIGING VAN DE TEKST

<In te vullen zoals van toepassing>