SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GENOTONORM 1,3 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
GENOTONORM 5,0 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
GENOTONORM 5,3 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
GENOTONORM 12 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1. GENOTONORM 1,3 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
   Eén flacon bevat 1,3 mg somatropine*. Na reconstitutie is de concentratie van somatropine 1,3 mg/ml.

2. GENOTONORM 5,0 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, met bewaarmiddel. Eén patroon bevat 5,0 mg somatropine*. Na reconstitutie is de concentratie van somatropine 5,0 mg/ml.

3. GENOTONORM 5,3 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, met bewaarmiddel. Eén patroon bevat 5,3 mg somatropine*. Na reconstitutie is de concentratie van somatropine 5,3 mg/ml.

4. GENOTONORM 12 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie, met bewaarmiddel. Eén patroon bevat 12 mg somatropine*. Na reconstitutie is de concentratie van somatropine 12 mg/ml.

* geproduceerd in *Escherichia coli* cellen volgens de recombinant-DNA-technologie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Afleveringsvorm 1: poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Het poeder is wit en het oplosmiddel is een heldere oplossing.

Afleveringsvorm 2-4: poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Tweekamerpatroon met een wit poeder in de voorste kamer en een heldere oplossing in de achterste kamer.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kinderen
Groeistoornis als gevolg van een onvoldoende secretie van groeihormoon (groeihormoondeficiëntie, GHD) of groeistoornis geassocieerd met Turner syndroom of chronische nierinsufficiëntie.

Groeistoornis [huidige lengte standaarddeviatiescore (SDS) < -2,5 en met een voor ouderlengte gecorrigeerde lengte SDS < -1] bij kinderen met een kleine gestalte die SGA (small for gestational age) zijn met een geboortegewicht en/of –lengte kleiner dan -2 SD, die op een leeftijd van 4 jaar of ouder nog geen inhaalgroei hebben vertoond [groeisnelheid SDS <0 gedurende het laatste jaar].

Prader-Willi syndroom (PWS), voor stimulatie van de groei en verbetering van de lichaamssamenstelling. De diagnose van PWS dient bevestigd te worden door geschikt genetisch onderzoek.

Volwassenen
Substitutietherapie bij volwassenen met duidelijke groeihormoondeficiëntie.

Optreden op volwassen leeftijd: Patiënten die ernstige groeihormoondeficiëntie geassocieerd met multipele hormoondeficiënties als gevolg van een bekende hypothalamische of hypofysaire pathologie hebben en die daarnaast ten minste één andere deficiëntie van een hypofysehormoon, met uitzondering van prolactine, hebben. Deze patiënten moeten een aangepaste dynamische test ondergaan om groeihormoondeficiëntie vast te stellen of uit te sluiten.

Optreden tijdens kindertijd: Patiënten die groeihormoondeficiëntie tijdens de kindertijd als gevolg van congenitale, genetische, verworven of idiopathische oorzaken hadden. Patiënten met GHD tijdens de kindertijd dienen na voltooiing van de longitudinale groei opnieuw geëvalueerd te worden met betrekking tot hun groeihormoonsecretie. Bij patiënten met een grote waarschijnlijkheid van persisterende GHD, d.w.z. door een congenitale oorzaak of GHD als gevolg van een hypothalamische/hypofysaire ziekte of trauma, dient een insuline-achtige groeifactor-1 (IGF-I) SDS <-2 zonder groeihormoonbehandeling gedurende minstens 4 weken als een voldoende bewijs van ernstige GHD beschouwd te worden.

Alle andere patiënten dienen een IGF-I evaluatie en één groeihormoon-stimulatietest te ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering en het toedieningsschema moeten worden geïndividualiseerd.

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

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

Wanneer GHD tijdens de kindertijd persisteert in de adolescentie, dient de behandeling voortgezet te worden om een volledige somatische ontwikkeling (bv. lichaamssamenstelling, botmassa) te bereiken. Voor de monitoring is het bereiken van een normale botmassapiek, gedefinieerd als een T-score >-1 (d.w.z. gestandaardiseerd tot een gemiddelde volwassen botmassapiek gemeten door middel van dubbele-energie-röntgenabsorptiometrie, rekening houdend met het geslacht en de etniciteit) een van de therapeutische objectieven gedurende de overgangsperiode. Voor informatie over de dosering, zie verder onder de rubriek voor volwassenen.

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

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

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

Groeistoornissen bij kleine kinderen met een te kleine gestalte bij de geboorte: een dosis van 0,035 mg/kg lichaamsgewicht per dag (1 mg/m^2 lichaamsoppervlak per dag) wordt gewoonlijk aanbevolen totdat de finale lengte is bereikt (zie rubriek 5.1).
De behandeling dient te worden stopgezet na het eerste jaar behandelen indien de groeisnelheid SDS kleiner is dan +1. De behandeling dient te worden stopgezet indien de groeisnelheid <2 cm/jaar is en, indien bevestiging nodig is, de botleeftijd bij meisjes >14 jaar en bij jongens >16 jaar is, wat overeenkomt met het sluiten van de epifysairschijven.

Aanbevolen dosering bij pediatrische patiënten		
Indicatie	mg/kg lichaamsgewicht	mg/m² lichaamsoppervlak
	dosis/dag	dosis/dag
GH-deficiëntie bij kinderen	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Prader-Willi syndroom	0,035	1,0
Turner syndroom	0,045 - 0,050	1,4
Chronische nierinsufficiëntie	0,045 - 0,050	1,4
Kinderen met een te kleine gestalte bij de geboorte	0,035	1,0

Groeihormoondeficiëntie bij volwassenen: Bij patiënten die de groeihormoonbehandeling na GHD tijdens de kindertijd voortzetten, bedraagt de aanbevolen aanloopdosis 0,2-0,5 mg per dag. De dosis moet geleidelijk verhoogd of verlaagd worden in functie van de individuele behoeften van de patiënt, bepaald aan de hand van de IGF-I-concentratie.

Bij patiënten met GHD-diagnose op volwassen leeftijd moet de behandeling starten met een lage dosis, 0,15-0,3 mg per dag. De dosis dient geleidelijk verhoogd te worden op basis van de individuele behoeften van de patiënt bepaald aan de hand van de IGF-I-concentratie.

In beide gevallen is het doel van de behandeling het bereiken van een IGF-I-concentratie binnen 2 SDS ten opzichte van het leeftijdgecorrigeerde gemiddelde. Patiënten met normale IGF-I-concentraties bij het begin van de behandeling moeten groeihormoon toegediend krijgen tot een IGF-I-niveau dat in het bovenste deel van het normale bereik ligt, maar niet hoger dan 2 SDS. Klinische respons en bijwerkingen kunnen ook gebruikt worden als richtlijn voor de dosistitratie. Men weet dat er GHD-patiënten bestaan van wie de IGF-I-concentraties zich niet normaliseren ondanks een goede klinische respons, en die dus geen dosisescalatie nodig hebben. De onderhoudsdosis is zelden hoger dan 1,0 mg per dag. Vrouwen kunnen hogere doses nodig hebben dan mannen, terwijl mannen in de loop van de tijd een toenemende IGF-1-gevoeligheid vertonen. Dit betekent dat er een risico bestaat dat vrouwen, vooral diegenen onder orale oestrogenenbehandeling, onderbehandeld worden, terwijl mannen overbehandeld worden. De nauwkeurigheid van de dosis groeihormoon moet daarom elke 6 maanden gecontroleerd worden. Aangezien de normale fysiologische groeihormoonproductie met de leeftijd afneemt, kan de vereiste dosis afnemen. Bij patiënten ouder dan 60 jaar dient de behandeling te starten met een dosis van 0,1 - 0,2 mg per dag en dient de dosis geleidelijk te worden verhoogd in functie van de individuele behoeften van de patiënt. De minimale effectieve dosis moet gebruikt worden. De onderhoudsdosis bij deze patiënten bedraagt zelden meer dan 0,5 mg per dag.

4.3 Contra-indicaties

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

Somatropine mag niet worden gebruikt wanneer er enig bewijs is van de activiteit van een tumor. Intracraniële tumoren moeten inactief zijn en antitumortherapie moet zijn voltooid voordat de groeihormoontherapie mag worden gestart. De behandeling moet worden beëindigd als er bewijs is van tumorgroei.

GENOTONORM mag niet gebruikt worden om de groei te stimuleren bij kinderen met gesloten epifysairschijven.

Patiënten met een acute levensbedreigende aandoening, die complicaties ondervinden na een open-hartoperatie, abdominale chirurgie, meervoudig trauma, acute ademhalingsinsufficiëntie of vergelijkbare aandoeningen dienen niet behandeld te worden met GENOTONORM (zie rubriek 4.4 voor patiënten met substitutiebehandeling).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Myositis is een zeer zeldzame bijwerking die verband kan houden met het conserveermiddel metacresol. In geval van myalgie of overdreven pijn op de injectieplaats, moet aan myositis gedacht worden en indien dit bevestigd wordt, moet een GENOTONORM afleveringsvorm zonder metacresol gebruikt worden.

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

Insulinegevoeligheid
Somatropine kan de insulinegevoeligheid verminderen. Bij patiënten met diabetes mellitus kan het noodzakelijk zijn om de insulinedosis aan te passen nadat de behandeling met somatropine wordt ingesteld. Patiënten met diabetes, glucose-intolerantie of bijkomende risicofactoren voor diabetes moeten tijdens de behandeling met somatropine nauwgezet worden gecontroleerd.

Schildklierfunctie
Groeihormoon verhoogt de extrathyroïdale conversie van T4 in T3, wat kan leiden tot een daling van T4-serumspiegel en een stijging van de T3-serumspiegel. Hoewel de perifere schildklierhormoonspiegels bij de meeste gezonde mensen binnen de referentiewaarden bleven, kunnen proefpersonen met subklinische hypothyroïdie theoretisch gezien hypothyroïdie ontwikkelen. Daarom moet bij alle patiënten de schildklierfunctie worden gecontroleerd. Bij patiënten met hypopituitarisme die een standaard substitutietherapie krijgen, moet het potentiële effect van groeihormoon op de schildklierfunctie nauwgezet worden gecontroleerd.

Hypoadrenalisme
Introductie van de behandeling met somatropine kan leiden tot remming van 11βHSD-1 en verlaagde serumcortisolconcentraties. Bij patiënten die met somatropine worden behandeld, kan eerder niet-gediagnosticeerd centraal (secundair) hypoadrenalisme worden vastgesteld, en glucocorticoïd substitutietherapie kan nodig zijn. Bovendien kan het voor patiënten die worden behandeld met glucocorticoïd substitutietherapie voor eerder gediagnosticeerd hypoadrenalisme nodig zijn een verhoging van hun onderhouds- of stressdoses door te voeren na de start van de behandeling met somatropine (zie rubriek 4.5).

Gebruik met orale oestrogenenbehandeling
Als een vrouw die somatropine gebruikt, start met orale oestrogenenbehandeling, kan het nodig zijn de somatropine-dosis te verhogen om de serum-IGF-1-waarden binnen de normale waarden, geschikt voor de leeftijd, te kunnen behouden.
Omgekeerd, wanneer een vrouw die somatropine gebruikt, stopt met orale oestrogenenbehandeling, kan het nodig zijn de somatropine -dosis te verlagen om een overmaat aan groeihormoon en/of bijwerkingen te vermijden (zie rubriek 4.5).

Bij groeihormoondeficiëntie, secundair aan de behandeling van maligne aandoeningen, dient men te letten op tekens van hernieuwde activiteit van de maligniteit. Bij de patiënten die een kanker in de kindertijd hadden overleefd, werd een toegenomen risico van secundair neoplasma gemeld bij patiënten die na hun eerste neoplasma met somatropine werden behandeld. Intracraniale tumoren, meer bepaald de meningiomen, waren de meest frequente secundaire neoplasmata bij patiënten die voor hun eerste neoplasma met radiotherapie van het hoofd werden behandeld.

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

Benigne intracraniale hypertensie
In geval van ernstige of terugkerende hoofdpijn, visusstoornissen, misselijkheid en/of braken, is een funduscopie aangewezen om mogelijk papiloedeem te diagnosticeren. Indien papiloedeem wordt bevestigd, moet de diagnose van benigne intracraniale hypertensie overwogen worden en indien nodig moet de behandeling met groeihormoon gestopt worden.
Momenteel zijn er onvoldoende gegevens om specifiek advies te kunnen geven over de voortzetting van de groeihormoonbehandeling bij patiënten met intracraniale hypertensie die onder controle is. Indien de behandeling met groeihormoon wordt herstart, is een zorgvuldige controle van de symptomen van intracraniale hypertensie noodzakelijk.

Leukemie
Bij een klein aantal patiënten met groeihormoondeficiëntie, waarvan sommigen met somatropine werden behandeld, werd leukemie gerapporteerd. Het is echter niet aangetoond dat de incidentie van leukemie verhoogd is bij ontvangers van groeihormoon zonder voorbestemmende factoren.

Antilichamen
Zoals met alle producten die somatropine bevatten, kan een klein percentage patiënten antilichamen tegen GENOTONORM ontwikkelen. GENOTONORM leidde bij ongeveer 1% van de patiënten tot de vorming van antilichamen. Het bindingsvermogen van deze antilichamen is klein en er is geen effect op de groeisnelheid. Patiënten met een onverklaard gebrek aan respons moeten getest worden op antilichamen tegen somatropine.

Oudere patiënten
De ervaring bij patiënten ouder dan 80 jaar is beperkt. Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de werking van GENOTONORM en dus meer vatbaar zijn voor bijwerkingen.

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

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

Pancreatitis
Hoewel zeldzaam, moet pancreatitis worden overwogen bij met somatropine behandelde patiënten, in het bijzonder bij kinderen die buikpijn ontwikkelen.

Prader-Willi syndroom
Bij patiënten met het Prader-Willi syndroom dient de behandeling steeds gecombineerd te worden met een caloriearm dieet.

Er zijn sterfgevallen gemeld in verband met de inname van groeihormoon bij pediatrische patiënten met een Prader-Willi syndroom, die een of meer van de volgende risicofactoren vertoonden: ernstige obesitas (patiënten met een gewicht/lengte-verhouding van meer dan 200%), een voorgeschiedenis van respiratoire insufficiëntie of slaapapnoe of een niet-geïdentificeerde respiratoire infectie. Patiënten met een of meer van deze factoren kunnen een verhoogd risico op een fatale afloop vertonen.

Voor het instellen van een behandeling met somatropine bij patiënten met het Prader-Willi syndroom moeten de tekens van obstructie van de bovenste luchtwegen, de slaapapnoe of de respiratoire infecties geëvalueerd worden.

Indien het onderzoek van de obstructie van de bovenste luchtwegen pathologische resultaten vertoont, moet het kind voor het instellen van een

behandeling met groeihormoon verwezen worden naar een keel-, neus- en oorarts (KNO) voor behandeling en opheffing van de ademhalingsstoornis.

De slaapapnoe dient voor het begin van een behandeling met groeihormoon geëvalueerd te worden met erkende methoden zoals polysomnografie of nachtelijke oxymetrie. De patiënten dienen van dichtbij gevolgd te worden bij vermoeden van slaapapnoe.

Indien de patiënten gedurende behandeling met somatropine tekens vertonen van obstructie van de bovenste luchtwegen (waaronder het optreden of verergeren van piepende ademhaling), moet de behandeling worden onderbroken en dienen nieuwe KNO-onderzoeken te worden uitgevoerd.

Alle patiënten met een Prader-Willi syndroom dienen van dichtbij gevolgd te worden indien slaapapnoe vermoed wordt.

Er moet gezocht worden naar tekens van respiratoire infecties. Deze infecties moeten zo vlug mogelijk gediagnosticeerd worden en agressief behandeld worden.

Een aangepaste gewichtscontrole is nodig voor en gedurende de behandeling met groeihormoon bij alle patiënten met een Prader-Willi syndroom.

Scoliose komt frequent voor bij patiënten met het Prader-Willi syndroom. Bij elk kind kan scoliose verergeren tijdens de snelle groeifase. Tijdens de behandeling, dient men tekens van scoliose op te volgen.

De ervaring met een langdurige behandeling bij volwassenen en patiënten met het Prader-Willi syndroom is beperkt.

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

Bij SGA geboren kinderen wordt aangeraden een nuchtere insuline- en bloedglucosespiegel te bepalen vóór de start van de behandeling en daarna jaarlijks. Bij patiënten met een verhoogde kans op diabetes mellitus (bijvoorbeeld familiaire geschiedenis van diabetes, obesitas, ernstige insulineresistentie, acanthosis nigricans) moet een orale glucosetolerantietest (OGTT) uitgevoerd worden. Indien een klinische diabetes zich openbaart, mag het groeihormoon niet toegediend worden.

Bij SGA geboren kinderen wordt aangeraden de IGF-I waarde te meten vóór de start van de behandeling en daarna tweemaal per jaar. Indien, na herhaalde metingen, de IGF-I spiegel de + 2 SD overschrijdt, in vergelijking met de standaardwaarden voor leeftijd en puberale status, dan zou de IGF-I / IGHFBP-3 ratio als richtlijn voor een eventuele dosisaanpassing kunnen worden gebruikt.

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

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

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

Tot op heden zijn geen gegevens beschikbaar over de eindlengte bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die worden behandeld met GENOTONORM.

Natriumgehalte
Dit middel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis. Patiënten die een natriumarm dieet volgen, kunnen worden geïnformeerd dat dit geneesmiddel in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige behandeling met glucocorticoïden remt de groeibevorderende effecten van producten die somatropine bevatten. Patiënten met adrenocorticotroop hormoon (ACTH) deficiëntie moeten hun glucocorticoïd substitutietherapie zorgvuldig laten aanpassen om elk remmend effect op de groei te voorkomen. Daarom dient de groei van patiënten die met glucocorticoïden worden behandeld, nauwgezet te worden gecontroleerd om de potentiële impact van de glucocorticoïdenbehandeling op de groei te evalueren.

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

De gegevens uit een interactiestudie die werd uitgevoerd bij groeihormoondeficiënte volwassenen, suggereren dat de toediening van somatropine de klaring kan verhogen van stoffen die gemetaboliseerd worden door de cytochroom P450 isoenzymen. De klaring van stoffen die gemetaboliseerd worden via het cytochroom P450 3A4 (bijvoorbeeld steroïde geslachtshormonen, corticosteroïden, antiepileptica en ciclosporine), kan in het bijzonder verhoogd zijn, met als gevolg lagere plasmaspiegels van deze stoffen. De klinische betekenis hiervan is onbekend.

Zie ook rubriek 4.4 voor richtlijnen in verband met diabetes mellitus en stoornissen van de schildklierfunctie.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft de effecten op de zwangerschap, de embryofoetale ontwikkeling, de partus of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische studies beschikbaar over blootgestelde zwangerschappen. Daarom zijn producten die somatropine bevatten niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen contraceptie gebruiken.

Borstvoeding
Er zijn geen klinische studies uitgevoerd met producten die somatropine bevatten bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of somatropine in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar absorptie van de intacte proteïne uit het maagdarmkanaal van de zuigeling is uiterst onwaarschijnlijk. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de toediening van producten die somatropine bevatten aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

GENOTONORM leidde tot de vorming van antilichamen bij ongeveer 1% van de patiënten. De bindingscapaciteit van deze antilichamen was laag en er werden geen klinische veranderingen met hun vorming in verband gebracht, zie rubriek 4.4.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen
Tabel 1 toont de bijwerkingen gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentie voor kinderen en volwassenen, volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10. 000 tot <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Neoplasmata benigne, maligne en niet-gespecifieerd (inclusief cysten en poliepen)			(Kinderen) Leukemie†			
Voedings- en stofwisselings-stoornissen						(Volwassenen en kinderen) Type 2 diabetes mellitus
Zenuwstelsel-aandoeningen		(Volwassenen) Paresthesie* (Volwassenen) Carpaletunnel-syndroom	(Kinderen) Benigne intracraniale hypertensie (Kinderen) Paresthesie*			(Volwassenen) Benigne intracraniale hypertensie (Volwassenen en kinderen) Hoofdpijn
Huid- en onderhuid-aandoeningen			(Kinderen) Rash**, Pruritus**, Urticaria**			(Volwassenen) Rash**, Pruritus**, Urticaria**
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen	(Volwassenen) Artralgie*	(Volwassenen) Myalgie* (Volwassenen) Stijfheid van het skeletspier-stelsel* (Kinderen) Artralgie*	(Kinderen) Myalgie*			(Kinderen) Stijfheid van het skeletspier-stelsel*
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen			(Volwassenen en kinderen) Gynaecomastie			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	(Volwassenen) Perifeer oedeem*	(Kinderen) Reacties op de injectieplaats$	(Kinderen) Perifeer oedeem*			(Volwassenen en kinderen) Gezichts-oedeem* (Volwassenen) Reacties op de injectieplaats$
Onderzoeken						(Volwassenen en kinderen) Verlaagde cortisol bloedspiegel‡

*In het algemeen zijn deze bijwerkingen mild tot matig, verschijnen ze in de eerste maanden van de behandeling en verdwijnen ze spontaan of bij dosisverlaging. De incidentie van deze bijwerkingen is gerelateerd aan de toegediende dosis, de leeftijd van de patiënten en mogelijk omgekeerd gerelateerd aan de leeftijd van de patiënt bij de start van het groeihormoontekort.
**Bijwerkingen geïdentificeerd na het in de handel brengen.
$ Voorbijgaande reacties op de injectieplaats werden gemeld bij kinderen.
‡ Het klinische belang is niet bekend.
† Gemeld bij kinderen met groeihormoontekort behandeld met somatropine, maar de incidentie blijkt vergelijkbaar te zijn met deze bij kinderen zonder groeihormoontekort.

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

Prader-Willi syndroom
Na het in de handel brengen werden zeldzame plotselinge sterfgevallen beschreven bij patiënten met het Prader-Willi syndroom die met somatropine behandeld waren hoewel geen oorzakelijk verband kon vastgesteld worden.

Leukemie
Gevallen van leukemie werden gerapporteerd bij kinderen met groeihormoontekort, waarvan sommigen behandeld werden met somatropine en opgenomen werden in de post-marketing ervaring. Er is echter geen bewijs van een verhoogd risico op leukemie zonder predisponerende factoren, zoals bestraling van de hersenen of het hoofd.

Slipped capital femoral epiphysis en de ziekte van Legg-Calvé-Perthes
Slipped capital femoral epiphysis en de ziekte van Legg-Calvé-Perthes werden gerapporteerd bij kinderen die werden behandeld met groeihormoon. Slipped capital femoral epiphysis komt frequenter voor in geval van endocriene aandoeningen en de ziekte van Legg-Calvé-Perthes is meer frequent in geval van kleine gestalte. Het is echter niet geweten of deze twee aandoeningen al dan niet meer voorkomen tijdens een behandeling met somatropine. Bij een kind met ongemak of pijn in de heup of de knie moet deze diagnose overwogen worden.

Andere bijwerkingen als gevolg van het geneesmiddel
Andere bijwerkingen als gevolg van het geneesmiddel kunnen beschouwd worden als aan de somatropineklasse verbonden effecten, zoals mogelijke hyperglykemie veroorzaakt door een verlaagde insulinegevoeligheid, verlaagde waarde van vrije thyroxine en een benigne intracraniale hypertensie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
Acute overdosering zou in eerste instantie kunnen leiden tot hypoglykemie en vervolgens tot hyperglykemie.

Chronische overdosering zou kunnen leiden tot symptomen zoals bekend bij een teveel aan groeihormoon.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische klasse : hormonen van de hypofysevoorkwab en analoga.
ATC code: H01A C01

Somatropine is een potent metabool hormoon dat belangrijk is voor het metabolisme van lipiden, koolhydraten en eiwitten. Bij kinderen met onvoldoende endogeen groeihormoon stimuleert somatropine de lineaire groei en vergroot het de groeisnelheid. Bij volwassenen, zowel als bij kinderen, houdt somatropine de normale lichaamssamenstelling in stand door de stikstofretentie te verhogen, de groei van de skeletspieren te stimuleren en het lichaamsvet te mobiliseren. Het visceraal vetweefsel reageert in het bijzonder op somatropine. Naast een verhoogde lipolyse remt somatropine de opname van triglyceriden in de vetreserves van het lichaam. De serumconcentraties van IGF-I en IGFBP-3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3) nemen toe door somatropine.

Daarnaast werden de volgende effecten aangetoond:

- Vetmetabolisme: somatropine induceert de LDL cholesterolreceptoren in de lever en beïnvloedt het profiel van de serumlipiden en lipoproteïnen. In het algemeen leidt de toediening van somatropine aan groeihormoondeficiënte patiënten tot een daling van serum LDL en apolipoproteïne B. Een daling van de totale serumcholesterol kan ook worden waargenomen.

- Koolhydraatmetabolisme: somatropine verhoogt de insulinespiegel maar de nuchtere bloedglucosespiegel blijft gewoonlijk onveranderd. Kinderen met hypopituïtarisme kunnen in nuchtere toestand hypoglykemie ondervinden. Deze toestand wordt veranderd door somatropine.

- Water- en elektrolytmetabolisme: groeihormoontekort gaat gepaard met een afname van de plasma- en de extracellulaire volumes. Allebei stijgen ze snel na behandeling met somatropine. Somatropine induceert de retentie van natrium, kalium en fosfor.

- Botmetabolisme: somatropine stimuleert de omzetting van het bot. Langdurige toediening van somatropine aan patiënten met groeihormoontekort en osteopenie leidt tot een stijging van de hoeveelheid botmineralen en de dichtheid op gewichtdragende plaatsen.

- Fysieke capaciteit: spiersterkte en de fysieke oefencapaciteit verbeteren na een langdurige behandeling met somatropine. Somatropine verhoogt ook de cardiale output, maar het mechanisme is nog niet opgehelderd. Een daling van de perifere vaatweerstand kan bijdragen tot dit effect.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van de hulpstoffen

Voor de lijst van afleveringsvormen, zie rubriek 2.

Afleveringsvorm 1:	Afleveringsvormen 2, 3, 4:
Poeder (injectieflacon):	Poeder (voorste kamer):
Glycine (E640)	Glycine (E640)
Watervrij mononatriumfosfaat (E339)	Watervrij mononatriumfosfaat (E339)
Watervrij dinatriumfosfaat (E339)	Watervrij dinatriumfosfaat (E339)
	Mannitol (E421)
Oplosmiddel (ampul):	Oplosmiddel (achterste kamer):
Water voor injectie	Water voor injectie
	Mannitol (E421)
	Metacresol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar (afleveringsvorm: 1).
3 jaar (afleveringsvormen: 2,3,4).

Afleveringsvorm (voor de lijst van afleveringsvormen, zie rubriek 2)	Houdbaarheid (na reconstitutie)
1	De chemische en fysische stabiliteit van het gereconstitueerde product werd aangetoond voor een periode van 24 uur aan 2°C-8°C. Microbiologisch moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaartijden- en condities na reconstitutie en tot aan het gebruik bij de gebruiker en dient normalerwijze niet langer te zijn dan 24 uur bij 2°C tot 8°C., tenzij de reconstitutie plaatsvindt onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.
2-4	De chemische en fysische stabiliteit van het gereconstitueerde product werd aangetoond voor een periode van 28 dagen aan 2°C-8°C. Microbiologisch kan het product, eens gereconstitueerd, gedurende 28 dagen bewaard worden aan 2°C-8°C. Andere bewaringsomstandigheden en -termijnen vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vóór reconstitutie
Bewaren in de koelkast (bij 2-8°C), of gedurende maximaal 1 maand aan een temperatuur van of beneden 25°C. De injectieflacon en de ampul/de tweekamerpatroon/de voorgevulde pen bewaren in de buitenverpakking, beschermd tegen licht.

Na reconstitutie
Bewaren in de koelkast (bij 2-8°C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon/de tweekamerpatroon/de voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren, beschermd tegen licht. Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Afleveringsvorm (voor de lijst van afleveringsvormen, zie rubriek 2)	Verpakking
1	Poeder in een injectieflacon (type 1 glas) met rubberen stop (bromobutyl) en 1 ml oplosmiddel in een ampul (type 1 glas)
2,4	Poeder en 1 ml oplosmiddel in een glazen tweekamerpatroon (type 1 glas) gescheiden door een rubberen plugger (bromobutyl). De patroon is aan één uiteinde afgesloten met een rubberen schijfje (bromobutyl) en een aluminium dop en aan het andere uiteinde met een rubberen stop (bromobutyl). De tweekamerpatroon is bestemd om te worden gebruikt in een herbruikbaar injectiehulpmiddel GENOTONORM Pen of is ingesloten in een GoQuick voorgevulde wegwerppen voor de toediening van meerdere dosissen. De GENOTONORM Pennen hebben een kleurencode en moeten met de tweekamerpatroon met de overeenstemmende kleurencode gebruikt worden om de juiste dosis toe te dienen. De Genotonorm Pen 5,0 (groen) moet gebruikt worden met de tweekamerpatroon 5,0 mg (groen). De Genotonorm Pen 5,3 (blauw) moet gebruikt worden met de tweekamerpatroon 5,3 mg (blauw). De Genotonorm Pen 12 (paars) moet gebruikt worden met de tweekamerpatroon 12 mg (paars). De GoQuick voorgevulde pen 5,0 mg heeft een groene kleurencode. De GoQuick voorgevulde pen 5,3 mg heeft een blauwe kleurencode. De GoQuick voorgevulde pen 12 mg heeft een purperen kleurencode.

Afleveringsvorm (voor de lijst van afleveringsvormen, zie rubriek 2)	Verpakkingsgrootte
1	1 x 1,3 mg
2	1 x 5,0 mg, 5 x 5,0 mg, 20 (4 x 5 x 5,0 mg), 1 voorgevulde pen 5,0 mg, 5 voorgevulde pennen 5,0 mg
3	1 x 5,3 mg, 5 x 5,3 mg, 1 voorgevulde pen 5,3 mg, 5 voorgevulde pennen 5,3 mg
4	1 x 12 mg, 5 x 12 mg, 1 voorgevulde pen 12 mg, 5 voorgevulde pennen 12 mg

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het poeder dient enkel met het bijgeleverde oplosmiddel gereconstitueerd te worden.

Injectieflacon (afleveringsvorm 1): Reconstitutie en verdunning dienen in overeenstemming met goede praktijkregels te worden uitgevoerd, met name met betrekking tot de asepsie. Voeg het oplosmiddel toe aan de injectieflacon met het poeder voor injectie. Het poeder zachtjes oplossen met een trage, draaiende beweging. Niet te krachtig schudden, want hierdoor kan het werkzame bestanddeel denatureren. De gereconstitueerde oplossing is bijna kleurloos of licht opalescent. De gereconstitueerde oplossing voor injectie moet vóór gebruik visueel geïnspecteerd worden en enkel heldere oplossingen zonder deeltjes mogen gebruikt worden.

Tweekamerpatroon (afleveringsvormen 2 tot 4): De oplossing wordt bereid door het injectiehulpmiddel of de delen van de GoQuick voorgevulde pen aan te schroeven zodat het oplosmiddel gemengd wordt met het poeder in de tweekamerpatroon. Het poeder zachtjes oplossen door het zachtjes heen en weer te kantelen. Niet te krachtig schudden, want dit kan leiden tot denaturatie van het werkzame bestanddeel. De gereconstitueerde oplossing is bijna kleurloos of licht opalescent. De gereconstitueerde oplossing voor injectie moet vóór gebruik visueel geïnspecteerd worden en enkel heldere oplossingen zonder deeltjes mogen gebruikt worden.

Gedetailleerde aanwijzingen voor de bereiding en toediening van het gereconstitueerde Genotonorm product worden gegeven in de bijsluiter, rubriek 3 “Injectie van Genotonorm” en in de relevante gebruiksaanwijzingen die met het gebruikte hulpmiddel worden geleverd.

Wanneer u een injectiehulpmiddel of een GoQuick voorgevulde pen gebruikt, moet de injectienaald vastgeschroefd worden vóór de reconstitutie.

Afleveringsvorm 1: De injectieflacon van GENOTONORM 1,3 mg is bestemd voor eenmalig gebruik.

Instructies voor verwijderen: Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Lege GoQuick voorgevulde pennen mogen nooit hervuld worden en moeten op de correcte wijze weggegooid worden.

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

Pfizer NV, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België

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

GENOTONORM 1,3 mg	BE143717; LU 2011031007
GENOTONORM 5,0 mg	BE225635; LU 2011031008 BE378743; LU 2011031008
GENOTONORM 5,3 mg	BE150595; LU 2011031020 BE378752; LU 2011031020
GENOTONORM 12 mg	BE166686; LU 2011031009 BE378761; LU 2011031009

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

29/06/1988; 16/07/2001; 27/03/1990; 02/09/1994;

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2024

24E15