

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Saizen 8 mg/ml oplossing voor injectie in patroon

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke patroon bevat 1,50 ml oplossing (12 mg somatropine*) of 2,50 ml oplossing (20 mg somatropine*).

* Recombinant humaan groeihormoon, geproduceerd door recombinant-DNA-technologie in zoogdiercellen.

Een ml oplossing bevat 8 mg somatropine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in patroon.

Heldere tot licht opalescente oplossing met een pH van 5,6-6,6 en osmolaliteit van 250-450 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Saizen is geïndiceerd voor de behandeling van:

Kinderen en adolescenten:

- Groeiachterstand bij kinderen veroorzaakt door verminderde of afwezige uitscheiding van endogeen groeihormoon.
- Groeiachterstand bij meisjes met gonadale dysgenese (turnersyndroom), bevestigd door chromosoomanalyse.
- Groeiachterstand bij prepuberale kinderen door chronisch nierfalen (CRF).
- Groeistoornissen (huidige lichaamslengte SDS < -2,5 en parentaal aangepaste lichaamslengte SDS < -1) bij kinderen geboren met een klein gestalte voor de duur van de zwangerschap (*Small for Gestational Age* of SGA) met een geboortegewicht en/of -lengte onder -2 SD, die dit niet ingehaald hebben tegen de leeftijd van 4 jaar of later (groeisnelheid SDS < 0 tijdens de laatste jaar).

Volwassenen:

- Substitutietherapie bij volwassenen met uitgesproken groeihormoondeficiëntie, gediagnosticeerd door een enkelvoudige dynamische test voor groeihormoondeficiëntie. De patiënten moeten ook voldoen aan de volgende criteria:

- Aanvang in de kinderjaren:

Patiënten met de diagnose groeihormoondeficiënt tijdens de kinderjaren moeten opnieuw getest worden om hun groeihormoondeficiëntie te bevestigen alvorens de substitutietherapie met Saizen wordt opgestart.

- Aanvang op volwassen leeftijd:

Voor de start van de substitutietherapie met groeihormoon moet bij patiënten de diagnose van groeihormoondeficiëntie gesteld zijn als gevolg van een hypothalamische of hypofyseandoening waarvoor ten minste een andere hormoondeficiëntie (behalve voor prolactine) en de adequate substitutietherapie moet ingesteld zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Saizen 8 mg/ml is bedoeld voor gebruik in meervoudige doses bij een individuele patiënt.

Dosering

Het is aanbevolen om Saizen toe te dienen vóór het slapengaan in de volgende dosering:

Kinderen en adolescenten:

De dosering van Saizen moet individueel aangepast worden voor elke patiënt op basis van de lichaamsoppervlakte of het lichaamsgewicht:

- Groeiachterstand door onvoldoende endogene uitscheiding van groeihormoon: 0,7-1,0 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag of 0,025-0,035 mg/kg lichaamsgewicht per dag, subcutaan toegediend.
 - Groeiachterstand bij meisjes door gonadale dysgenese (turnersyndroom): 1,4 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag of 0,045 -0,050 mg/kg lichaamsgewicht per dag, subcutaan toegediend.
- Gelijktijdige behandeling met niet-androgene anabole steroïden bij patiënten met turnersyndroom kan de groeirespons versterken.
- Groeiachterstand bij prepuberale kinderen door chronisch nierfalen (CRF): 1,4 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag, ongeveer gelijk aan 0,045-0,050 mg/kg lichaamsgewicht per dag, subcutaan toegediend.
 - Groeiachterstand bij kinderen met SGA: de aanbevolen dagelijkse dosis is 0,035 mg/kg lichaamsgewicht (of 1 mg/m²/dag), subcutaan toegediend.

De behandeling moet worden stopgezet wanneer de patiënt een voldoende volwassen lichaamslengte bereikt heeft of de epifysen dichtgegroeid zijn.

Voor groeistoornissen bij kinderen met een klein gestalte en SGA wordt de behandeling gewoonlijk aanbevolen tot de uiteindelijke lichaamslengte bereikt is. De behandeling moet stopgezet worden na het eerste jaar als de SDS van de groeisnelheid kleiner is dan +1. De behandeling moet stopgezet worden wanneer de uiteindelijke lichaamslengte bereikt is (gedefinieerd als groeisnelheid < 2 cm/jaar), en als bevestiging vereist is dat de botleeftijd > 14 jaar (meisjes) of > 16 jaar (jongens), wat overeenkomt met het dichtgroeien van de epifysaire groeischijven.

Volwassenen:

Groeiormoondeficiëntie bij volwassenen:

Bij aanvang van de somatropinetherapie zijn lage doses 0,15-0,3 mg aanbevolen, toegediend als dagelijkse subcutane injectie. De dosis moet stapsgewijs worden aangepast onder controle van de waarden voor insuline-achtige groeifactor 1 (IGF-1). De aanbevolen einddosis van groeihormoon is zelden hoger dan 1,0 mg/dag. Over het algemeen moet de laagste doeltreffende dosis worden toegediend. Voor vrouwen kunnen hogere doses nodig zijn dan voor mannen, waarbij mannen na verloop van tijd een stijgende gevoeligheid vertonen voor IGF-1. Dit betekent dat er een risico is dat vrouwen onderbehandeld worden, vooral als ze orale oestrogeentherapie gebruiken, en dat mannen overbehandeld worden. Bij patiënten op hogere leeftijd of met overgewicht kunnen lagere doses nodig zijn.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie:

De huidige beschikbare gegevens staan beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen aanbeveling geformuleerd worden omtrent de dosering.

Wijze van toediening

Volg voor de toediening van de oplossing voor injectie van Saizen de instructies in de bijsluiters en in de handleiding van de geselecteerde injector: easypod zelfinjector of aluetta peninjector.

De beoogde gebruikers van de easypod injector zijn hoofdzakelijk kinderen vanaf 7 jaar tot een volwassen leeftijd. Het gebruik van de injectoren door kinderen moet altijd gebeuren onder toezicht van een volwassene.

Voor aanwijzingen betreffende de behandeling verwijzen we naar rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Somatropine mag niet gebruikt worden voor groeistimulatie bij kinderen met gesloten epifysen.

Somatropine mag niet gebruikt worden wanneer er enig bewijs is van activiteit van een tumor. Intracraniale tumoren moeten inactief zijn en antitumorbehandelingen moeten voltooid zijn alvorens een groeihormoontherapie wordt aangevat. De behandeling moet stopgezet worden bij tekenen van tumorgroei.

Somatropine mag niet gebruikt worden bij proliferatieve of preproliferatieve diabetische retinopathie.

Patiënten met een acute kritieke aandoening die lijden aan complicaties na openhartchirurgie, buikchirurgie, meervoudig accidenteel trauma, acute ademhalingsstilstand of vergelijkbare aandoeningen mogen niet behandeld worden met somatropine.

Bij kinderen met een chronische nierziekte moet de behandeling met somatropine stopgezet worden bij niertransplantatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

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

De behandeling moet uitgevoerd worden onder regelmatig toezicht van een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van patiënten met groeihormoondeficiëntie.

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis mag niet overschreden worden (zie rubriek 4.2).

Neoplasmata

Patiënten met een intra- of extracraniale neoplasie in remissie die behandeld worden met groeihormoon, moeten op regelmatige tijdstippen nauwlettend onderzocht worden door de arts.

Patiënten met groeihormoondeficiëntie als gevolg van een intracraniale tumor moeten regelmatig onderzocht worden met het oog op progressie of recidief van het onderliggende ziekteproces.

Bij overlevenden van kanker tijdens de kinderjaren werd een hoger risico gemeld op een tweede neoplasma bij patiënten behandeld met somatropine na hun eerste neoplasma. Intracraniale tumoren, in het bijzonder meningiomen, bij patiënten van wie het hoofd bestraald werd bij hun eerste neoplasma, kwamen het vaakst voor bij deze tweede neoplasmata.

Prader-Willi-syndroom

Somatropine is niet geïndiceerd voor de langdurige behandeling van pediatrie patiënten met groeiachterstand als gevolg van een genetisch bevestigd Prader-Willi-syndroom, tenzij ze ook een diagnose van groeihormoondeficiëntie hebben. Er zijn meldingen van slaapapneu en plotse dood na aanvang van de behandeling met groeihormoon bij pediatrie patiënten met Prader-Willi-syndroom die een of meer van de volgende risicofactoren vertoonden: ernstige obesitas, voorgeschiedenis van bovenste luchtwegobstructie of slaapapneu, of niet nader bepaalde ademhalingsinfectie.

Leukemie

Leukemie werd gemeld bij een klein aantal patiënten met groeihormoondeficiëntie waarvan sommige behandeld werden met somatropine. Er zijn echter geen aanwijzingen dat de incidentie van leukemie hoger is bij ontvangers van groeihormoon zonder voorbestemmende factoren.

Gevoeligheid voor insuline

Omdat somatropine de gevoeligheid voor insuline kan verminderen, moeten de patiënten opgevolgd worden voor tekenen van glucose-intolerantie. Bij patiënten met diabetes mellitus kan het nodig zijn om de insulinedosis aan te passen na de instelling van een somatropinehoudende therapie. Patiënten met diabetes of glucose-intolerantie moeten nauwlettend opgevolgd worden tijdens de behandeling met somatropine.

Retinopathie

Bij een stabiele achtergrondretinopathie hoeft de somatropinesubstitutie therapie niet stopgezet te worden.

Schildklierfunctie

Groeihormoon vergroot de extra schildklierconversie van T4 naar T3 en kan, dan ook een sluipende hypothyreoïdie aan het licht brengen. De schildklierfunctie moet daarom opgevolgd worden bij alle patiënten. Bij patiënten met hypopituitarisme moet de standaard substitutie therapie nauwlettend gevolgd worden bij toediening van somatropine.

Benigne intracraniale hypertensie

In geval van ernstige of terugkerende hoofdpijn, zichtproblemen, misselijkheid en/of braken, is fundusscopie voor papilloedeem aanbevolen. Als papilloedeem bevestigd wordt, moet een diagnose van benigne intracraniale hypertensie (of *pseudotumor cerebri*) overwogen worden en zo nodig moet de behandeling met Saizen stopgezet worden. Momenteel is er onvoldoende bewijs om de klinische besluitvorming te leiden bij patiënten met opgeloste intracraniale hypertensie. Als de behandeling met groeihormoon herstart, is een nauwlettende opvolging voor symptomen van intracraniale hypertensie noodzakelijk.

Pancreatitis

Hoewel dit zelden voorkomt, moet er gedacht worden aan pancreatitis bij met somatropine behandelde patiënten, vooral kinderen die buikpijn krijgen.

Scoliose

Het is bekend dat scoliose vaker voorkomt bij sommige patiëntengroepen behandeld met somatropine, bijvoorbeeld turnersyndroom. Bovendien kan een snelle groei bij alle kinderen progressie van scoliose veroorzaken. Er is niet aangetoond dat somatropine de incidentie of ernst van scoliose doet toenemen. Tegenen van scoliose moeten opgevolgd worden tijdens de behandeling.

Antilichamen

Net als bij alle somatropinehoudende producten kan een kleine percentage patiënten antilichamen tegen somatropine ontwikkelen. Het bindingsvermogen van deze antilichamen is laag en er is geen effect op de groeisnelheid. Elke patiënt die niet reageert op de behandeling moet getest worden op antilichamen tegen somatropine.

Fracturen met afschuiven van de groeischijf

Fracturen met afschuiven van de groeischijf (SCFE, slipped capital femoral epiphysis) gaan vaak gepaard met endocriene aandoeningen zoals groeihormoondeficiëntie en hypothyreoïdie, en met groeisputten. Bij kinderen behandeld met groeihormoon kan de afschuiving ofwel te wijten zijn aan onderliggende endocriene aandoeningen ofwel aan de toegenomen groeisnelheid veroorzaakt door de behandeling. Groeisputten kunnen het risico verhogen op problemen die verband houden met de gewrichten, vooral het heupgewricht komt tijdens de prepuberale groeisput onder druk te staan. Artsen en ouders moeten speciaal letten op het ontstaan van hinkpatronen of klachten over pijn in de heup of knie bij kinderen behandeld met Saizen.

Groeiachterstand als gevolg van chronisch nierfalen

Patiënten met een groeiachterstand door chronisch nierfalen moeten regelmatig onderzocht worden op tekenen van progressie van renale osteodystrofie. Fracturen met afschuiven van de groeischijf of avasculaire necrose van de femurkop kunnen waargenomen worden bij kinderen met gevorderde renale osteodystrofie en het is niet zeker of deze problemen beïnvloed worden door groeihormoontherapie. Voor de aanvang van de behandeling moeten radiografieën van de heup gemaakt worden.

Bij kinderen met chronisch nierfalen moet de nierfunctie gedaald zijn tot onder 50% van de normale waarde voordat een behandeling wordt ingesteld. Om de groeistoornissen te controleren, moet de groei gedurende een jaar voor het instellen van de behandeling opgevolgd zijn. Conservatieve behandelingen van nierinsufficiëntie (met controle van acidose, hyperparathyroïdie en voedingsstatus gedurende een jaar voor de behandeling) moeten vastgesteld zijn en onderhouden worden tijdens de behandeling. De behandeling moet worden stopgezet op het moment van een niertransplantatie.

Kinderen geboren met een klein gestalte voor de duur van de zwangerschap (SGA)

Bij kleine kinderen geboren met SGA moeten andere medische redenen of behandelingen die de groeistoornissen kunnen verklaren uitgesloten worden alvorens de behandeling wordt ingezet.

Voor SGA-patiënten is het aanbevolen om de nuchtere insuline en suikerspiegel te meten voor het begin van de behandeling en daarna jaarlijks op te volgen. Bij patiënten met een verhoogd risico op diabetes mellitus (bv. familiale voorgeschiedenis van diabetes, obesitas, toegenomen body mass index, ernstige insulineresistentie, *acanthosis nigricans*) moet een orale glucosetolerantietest (OGTT) uitgevoerd worden. Bij duidelijke diabetes mag er geen groeihormoon toegediend worden.

Voor SGA-patiënten is het aanbevolen om de IGF-1-spiegel te meten voor het begin van de behandeling en daarna tweemaal per jaar. Als de IGF-1-spiegel herhaaldelijk hoger ligt dan +2 SD vergeleken met de referentiewaarden voor de leeftijd en puberale status, kan er rekening gehouden worden met de IGF-1/IGFBP-3 ratio om een dosisaanpassing te overwegen.

Er is slechts een beperkte ervaring met het opstarten van de behandeling bij SGA-patiënten rond het begin van de puberteit. Daarom is het niet aanbevolen om de behandeling op te starten rond het begin van de puberteit. Er is ook slechts een beperkte ervaring met SGA-patiënten met Silver-Russell-syndroom.

Het groeivoordeel uit de behandeling met somatropine bij SGA-kinderen kan teloor gaan als de behandeling wordt stopgezet alvorens de definitieve lichaamslengte bereikt is.

Vochtretentie

Vochtretentie is te verwachten bij groeihormoonsubstitutie therapie bij volwassenen.

Bij aanhoudend oedeem of ernstige paresthesie moet de dosering verlaagd worden om de ontwikkeling van carpaal tunnelsyndroom te voorkomen.

Acute kritieke aandoening

Bij alle patiënten die een acute kritieke aandoening ontwikkelen, moet het mogelijke voordeel van de behandeling met somatropine afgewogen worden tegen het mogelijke risico.

Interactie met glucocorticoïden

De instelling van groeihormoonsubstitutie kan secundaire bijnierinsufficiëntie aan het licht brengen bij sommige patiënten door de activiteit te verminderen van 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase, type 1 (11 β -HSD1), een enzym dat inactief cortison omzet in cortisol. Glucocorticoïdsstitutie kan dan nodig zijn. De instelling van somatropine bij patiënten die glucocorticoïdsstitutie therapie krijgen, kan leiden tot het optreden van cortisoldeficiëntie. Het kan nodig zijn om de glucocorticoïddosis aan te passen (zie rubriek 4.5).

Gebruik met orale oestrogeentherapie

Als een vrouw die somatropine gebruikt, begint met een orale oestrogeentherapie, kan het nodig zijn om de dosis somatropine te verhogen om de serumspiegel van IGF-1 binnen de normale leeftijdsgebonden spreiding te houden. Omgekeerd geldt ook dat als een vrouw op somatropine stopt met een orale oestrogeentherapie, het nodig kan zijn om de dosis somatropine te verlagen om overmaat aan groeihormoon en/of bijwerkingen te vermijden (zie rubriek 4.5).

Algemeen

De plaats van de injectie moet regelmatig afgewisseld worden om lipoatrofie te vermijden.

Groeihormoondeficiëntie is bij volwassenen een levenslange aandoening en deze moet als zodanig behandeld worden. Er is echter slechts een beperkte ervaring met een langdurige behandeling bij patiënten ouder dan zestig jaar.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per patroon en is dus in essentie "natriumvrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige behandeling met glucocorticoïden inhbeert de groeibevorderende effecten van somatropinehoudende producten. Bij patiënten met ACTH-deficiëntie moet de glucocorticoïde substitutie therapie zorgvuldig aangepast worden om inhiberende effecten op het groeihormoon te voorkomen.

Groeihormoon vermindert de omzetting van cortison in cortisol en kan tot dan toe onopgemerkt centraal hypoadrenalisme onthullen of de werkzaamheid van lage glucocorticoïde substitutiedoses tegengaan (zie rubriek 4.4).

Bij vrouwen op orale oestrogeensubstitutie kan een hogere dosis groeihormoon nodig zijn om hun behandelingsdoel te bereiken (zie rubriek 4.4).

Gegevens van een interactieonderzoek bij groeihormoondeficiënte volwassenen wijzen erop dat de toediening van somatropine de klaring kan versnellen van stoffen waarvan bekend is dat ze door cytochroom P450-isozyemen worden gemetaboliseerd. Een verhoogde klaring van stoffen gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (bv. geslachtssteroïden, corticosteroïden, anti-epileptica en ciclosporine) kan leiden tot lagere plasmaconcentraties van deze stoffen. De klinische significantie hiervan is niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens voorhanden over gebruik tijdens de zwangerschap. Uit reproductieonderzoek uitgevoerd in dieren met somatropinehoudende producten, is er geen bewijs van een hoger risico op bijwerkingen voor het embryo of de foetus (zie rubriek 5.3). Somatropinehoudende producten worden echter niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen contraceptie gebruiken.

Borstvoeding

Er is geen klinisch onderzoek verricht met somatropine bij borstvoeding gevende vrouwen. Het is niet bekend of somatropine wordt uitgescheiden in de menselijke melk. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer somatropine wordt toegediend aan borstvoeding gevende vrouwen.

Vruchtbaarheid

Niet-klinische toxiciteitstudies hebben aangetoond dat somatropine geen bijwerkingen induceert op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Somatropinehoudende producten hebben geen invloed op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Tot 10% van de patiënten kunnen roodheid en jeuk op de plaats van de injectie ondervinden.

Vochtretentie is te verwachten bij groeihormoonsubstitutietherapie bij volwassenen. Oedeem, zwelling van gewrichten, gewrichtspijn, spierpijn en paresthesie kunnen een klinisch beeld zijn van vochtretentie. Deze symptomen / tekenen zijn echter gewoonlijk van voorbijgaande aard en dosisafhankelijk.

Volwassenen patiënten met groeihormoondeficiëntie die reeds in de kinderjaren is vastgesteld hebben minder vaak bijwerkingen gemeld dan patiënten met op volwassen leeftijd vastgestelde groeihormoondeficiëntie.

Bij een klein percentage patiënten kunnen antilichamen tegen somatropine ontstaan; tot op heden hebben deze antilichamen steeds een laag bindend vermogen en werden ze niet geassocieerd met een groeivertraging, behalve bij patiënten met gendeleties. In zeer zeldzame gevallen, als het klein gestalte te wijten is aan een deletie van het groeihormoongencomplex, kan de behandeling met groeihormoon leiden tot de productie van groeivertragende antilichamen.

Leukemie werd gemeld bij een klein aantal patiënten met groeihormoondeficiëntie waarvan sommige behandeld werden met somatropine. Er zijn echter geen aanwijzingen dat de incidentie van leukemie hoger is bij ontvangers van groeihormoon zonder voorbestemmende factoren.

De volgende definities gelden voor de frequentieterminologie die hierna wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan niet geschat worden uit de beschikbare gegevens). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in dalende volgorde van ernst.

Systeem/orgaanklassen	Vaak	Soms	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn (geïsoleerde gevallen), carpaal tunnelsyndroom (bij volwassenen)	Idiopathische intracraniale hypertensie (benigne intracraniale hypertensie), carpaal tunnelsyndroom (bij kinderen)		
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Fracturen met afschuiven van de groeischijf (<i>epiphysiolysis capitis femoris</i>), of avasculaire necrose van de femurkop	
Immuunsysteemaandoeningen				Lokale en veralgemeende overgevoelighedsreacties
Endocriene aandoeningen			Hypothyreoïdie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Bij volwassenen: vochtretentie: perifeer oedeem, stijfheid, gewrichtspijn, spierpijn, paresthesie	Bij kinderen: vochtretentie: perifeer oedeem, stijfheid, gewrichtspijn, spierpijn, paresthesie		Insulineresistentie kan leiden tot hyper-insulinisme en in zeldzame gevallen tot hyperglycemie
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen		Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	Reacties op de injectieplaats, gelokaliseerde lipoatrofie, wat vermeden kan worden door de injectieplaats af te wisselen			
Maagdarmsstelselaandoeningen				Pancreatitis

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:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.

Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Overschrijding van de aanbevolen doses kan bijwerkingen veroorzaken. Overdosering kan leiden tot hypoglycemie en daarna tot hyperglycemie. Bovendien is er een grote kans dat een overdosis somatotrope vochtretentie veroorzaakt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Saizen bevat recombinant humaan groeihormoon geproduceerd door genetisch gemanipuleerde zoogdiercellen.

Het is een peptide van 191 aminozuren dat identiek is aan humaan groeihormoon uit de hypofyse wat betreft de aminozuursequentie en -samenstelling alsook de peptidekaart, het isoëlektrisch punt, het molecuulgewicht, de isomeerstructuur en de bioactiviteit.

Groeihormoon wordt gesynthetiseerd in een getransformeerde muizencellijn die getransformeerd is door toevoeging van het gen voor hypofysegroeihormoon.

Saizen is een anabole en antikatabole stof die zijn effecten niet alleen uitoefent op de groei, maar ook op de samenstelling en het metabolisme van het lichaam. De stof interageert met specifieke receptoren op uiteenlopende celtypen, waaronder myocyten, hepatocyten, adipocyten, lymfocyten en hematopoëtische cellen. Sommige, maar niet alle effecten, worden gemedieerd door een andere klasse van hormonen bekend als somatomedines (IGF-1 en IGF-2).

Afhankelijk van de dosis bewerkstelligt de toediening van Saizen een stijging in IGF-1, IGFBP-3, niet-veresterde vetzuren en glycerol, een daling in de bloedspiegel van ureum, en dalingen in stikstof-, natrium- en kaliumuitscheiding in de urine. De duur van de verhoogde groeihormoonconcentraties kan een rol spelen in de bepaling van de omvang van de effecten. Een relatieve vermindering van de effecten van Saizen bij hoge doses is waarschijnlijk. Dit is niet het geval voor glykemie en de urinaire uitscheiding van C-peptide, die significant verhoogd zijn na hoge doses (20 mg).

In een gerandomiseerd klinisch onderzoek leidde drie jaar behandeling van prepuberale kinderen met een kleine gestalte en SGA met een dosis van 0,067 mg/kg/dag tot een gemiddelde winst van +1,8 lichaamslengte-SDS. Bij de kinderen die niet langer behandeld werden dan 3 jaar ging het behandelingsvoordeel gedeeltelijk teloor, maar de patiënten behielden wel een significante winst van +0,7 lichaamslengte-SDS in de definitieve lichaamslengte ($p < 0,01$ t.o.v. begin). Patiënten die een tweede behandelingskuur kregen na een variabele observatieperiode ondervonden een totale winst van +1,3 lichaamslengte-SDS ($p < 0,001$ t.o.v. begin) in de definitieve lichaamslengte. (De gemiddelde cumulatieve behandelingsduur in de laatste groep was 6,1 jaar). De winst in lichaamslengte-SDS (+1,3±1,1) in de definitieve lichaamslengte in deze groep was significant ($p < 0,05$) verschillend van de winst in lichaamslengte-SDS bij de eerste groep (+0,7±0,8) die gemiddeld slechts 3,0 jaar behandeling kreeg.

Een tweede klinisch onderzoek onderzocht twee verschillende dosisschema's over vier jaar. De ene groep werd behandeld met 0,067 mg/kg/dag gedurende 2 jaar en vervolgens zonder behandeling geobserveerd gedurende 2 jaar. De tweede groep kreeg 0,067 mg/kg/dag in het eerste en derde jaar en geen behandeling in het tweede en vierde jaar. Beide behandelingschema's resulteerden in een cumulatieve toegediende dosis van 0,033 mg/kg/dag over de vier jaar durende onderzoeksperiode. Beide groepen vertoonden een vergelijkbare groeiversnelling en een significante verbetering van respectievelijk +1,55 ($p < 0,0001$) en + 1,43 ($p < 0,0001$) in de lichaamslengte-SDS aan het einde van de vier jaar durende onderzoeksperiode. De veiligheidsgegevens op lange termijn zijn nog beperkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van Saizen is lineair, ten minste tot doses van 8 IE (2,67 mg). Bij hogere doses (60 IE/20 mg) kan een zekere mate van niet-lineariteit niet uitgesloten worden, echter zonder klinische relevantie.

Na intraveneuze toediening aan gezonde vrijwilligers ligt het distributievolume bij evenwicht rond 7 l, de totale metabolische klaring rond 15 l/u en de nierklaring is verwaarloosbaar. Het geneesmiddel vertoont een eliminatiehalfwaardetijd van 20 tot 35 min.

Na subcutane en intramusculaire toediening van een eenmalige dosis Saizen is de schijnbare terminale halfwaardetijd veel langer, rond 2 tot 4 uur. Dit is te wijten aan een snelheidsbeperkend absorptieproces.

De absolute biobeschikbaarheid langs beide toedieningswegen is 70-90%.

De maximale serumconcentratie voor groeihormoon wordt bereikt na ongeveer 4 uur en de serumconcentratie daalt binnen 24 uur tot normale waarden, wat erop wijst dat er geen accumulatie van groeihormoon zal optreden bij herhaalde toediening.

De bio-equivalentie van subcutaan toegediende Saizen oplossingen voor injectie (5,83 en 8 mg/ml) aan de 8 mg gevriesdroogde toedieningsvorm is aangetoond.

Nierinsufficiëntie

Het is bekend dat de somatropineklaring lager is bij patiënten met nierfalen. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend. Voor prepuberale kinderen met groeiachterstand als gevolg van chronisch nierfalen is een specifieke dosering aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Het is bekend dat de somatropineklaring lager is bij patiënten met leverinsufficiëntie. Aangezien Saizen niet werd bestudeerd bij patiënten met leverinsufficiëntie, is de klinische relevantie van deze bevinding onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De goede lokale verdraagbaarheid van Saizen oplossing voor injectie is aangetoond in studie op dieren als geschikt voor subcutane toediening in dieren in een concentratie van 8 mg/ml en volumes van 1 ml/locatie.

Uit niet-klinische gegevens bleek geen speciaal risico voor mensen op basis van conventionele studies naar de farmacologische veiligheid, toxiciteit bij eenmalige en herhaalde toediening en genotoxiciteit. Er werden geen officiële carcinogeniciteitsproeven uitgevoerd. Dit is gerechtvaardigd vanwege de aard van het geneesmiddel (eiwit) en de negatieve gevolgen van de genotoxiciteitstesten. De mogelijke effecten van somatropine op de groei van bestaande tumoren werd geëvalueerd door *in vitro* en *in vivo* experimenten inclusief ratten in een concentratie van 15 mg/kg/day (120 keer de normale maximale dagelijkse klinische dosis in volwassenen en 60 keer in kinderen) waarin werd aangetoond dat het niet te verwachten is dat recombinant humaan groeihormoon tumoren bij patiënten kan veroorzaken of stimuleren.

Onderzoeken naar reproductietoxicologie uitgevoerd in ratten en konijnen in doses tot 3,3 mg/kg/day (25 keer de normale maximale dagelijkse klinische dosis in volwassenen en 14 keer in kinderen) wezen niet op nevenwerkingen op de embryo-foetale ontwikkeling noch op de F1 generatie ontwikkeling of vruchtbaarheid. De vruchtbaarheid van volwassen mannelijke en vrouwelijke ratten was niet verzwakt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Poloxameer 188
Fenol
Citraenzuur (voor aanpassing van de pH)
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan compatibiliteitsstudies mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere farmaca.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

De chemische, fysische en microbiologische stabiliteit van de gebruiksklare oplossing is aangetoond voor in totaal 28 dagen bij 2°C tot 8°C, waarvan tot 7 dagen bij of onder 25°C.

Andere bewaringstermijnen en -voorwaarden tijdens gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar het ongebruikte Saizen-patroon in een koelkast (2°C-8°C). Niet invriezen. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na de eerste injectie moet het Saizen-patroon, de easypod zelfinjector met het Saizen-patroon of de aluetta peninjector met het Saizen-patroon in een koelkast bewaard worden (2°C-8°C) gedurende maximaal 28 dagen, waarvan tot 7 dagen buiten de koelkast bij of onder 25°C toegestaan is (zie rubriek 6.3). Bij bewaring buiten de koelkast tot 7 dagen moet het Saizen-patroon opnieuw in de koelkast gezet worden en binnen 28 dagen na de eerste injectie gebruikt worden.

Bij gebruik van de easypod zelfinjector of de aluetta peninjector blijft de patroon in de injector.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De houder is een kleurloos type I glazen patroon met een sluiting bestaande uit een bromobutylrubberen zuigstop en een aluminium krimpdop met een bromobutylrubberen inzetstuk. Het glazen patroon dat 12 mg somatropine bevat, is aangeduid met een gekleurd label (rood). Het glazen patroon dat 20 mg somatropine bevat, is aangeduid met een gekleurd label (geel).

Saizen 8 mg/ml oplossing voor injectie in patroon is beschikbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

Pak van 1 patroon met een inhoud van 1,50 ml oplossing (12 mg somatropine).

Pak van 5 patronen, elk met een inhoud van 1,50 ml oplossing (12 mg somatropine).

Pak van 1 patroon met een inhoud van 2,50 ml oplossing (20 mg somatropine).

Pak van 5 patronen, elk met een inhoud van 2,50 ml oplossing (20 mg somatropine).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Bijzondere voorzorgen voor het verwijderen en andere instructies

De patroon met de oplossing van Saizen 8 mg/ml is alleen bestemd voor gebruik met de easypod zelfinjector of de aluetta peninjector.

De aluetta peninjectoren en Saizen-patronen zijn beschikbaar in verschillende verpakkingen. Elke aluetta peninjector is met een kleur gecodeerd en mag alleen gebruikt worden met het Saizen-patroon met de overeenkomstige kleur om de correcte dosis toe te dienen. De aluetta peninjector 12 (rood) moet worden gebruikt met de patroon met 12 mg somatropine (rood). De aluetta peninjector 20 (geel) moet worden gebruikt met de patroon met 20 mg somatropine (geel).

Voor opslag van injectoren met een patroon, zie rubriek 6.4.

De injectie-oplossing moet helder tot licht opalescent zijn, zonder partikels en zonder zichtbaar tekenen van aantasting. Als de oplossing partikels bevat, mag deze niet geïnjecteerd worden.

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

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

Merck n.v./s.a.
Ildefonse Vandammestraat 5/7B
1560 Hoeilaart
België

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

Saizen 8 mg/ml (1,50 ml):	BE540906
Saizen 8 mg/ml (2,50 ml):	BE540915

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

<Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 April 2019
Datum van laatste verlenging: 05 April 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2023