



GENOTONORM 1,3 mg
Poudre et solvant pour solution injectable
FL+S/1ML

Somatropin

Date : XXXX. Version 0.00

Belgium

Tunisia

Mention Légale Longue

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GENOTONORM 1,3 mg poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1. GENOTONORM 1,3 mg poudre et solvant pour solution injectable.

Un flacon contient 1,3 mg de somatropine*. Après reconstitution, la concentration de somatropine est de 1,3 mg/ml.

* produite par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'*Escherichia Coli*.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable. La poudre est blanche et le solvant est une solution limpide.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

1/ CHEZ L'ENFANT:

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope ou retard de croissance associé à un syndrome de Turner ou à une insuffisance rénale chronique.
- Retard de croissance (taille actuelle <-2.5 DS et taille des parents ajustée <-1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance <-2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance <0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.
- Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié.

2/ CHEZ L'ADULTE:

- Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère. Les patients présentant un déficit somatotrope sévère acquis à l'âge adulte sont définis comme ceux ayant une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue et au moins un autre déficit hormonal hypophysaire, excepté la prolactine. Un seul test dynamique sera pratiqué afin de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en hormone de croissance. Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance (sans antécédent de pathologie hypothalamo-hypophysaire, ni d'irradiation encéphalique) deux tests dynamiques doivent être pratiqués, sauf en cas de taux bas d'IGF-I (<-2 DS) ce qui peut être considéré comme un test. Les valeurs limites des tests dynamiques doivent être strictement définies.

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie et le schéma d'administration doivent être adaptés à chaque patient.

L'injection doit être sous-cutanée et le point d'injection devra varier pour éviter l'apparition de lipoatrophies.

Trouble de la croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant: en général, la posologie recommandée est de 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel par jour ou de 0,7 à 1,0 mg/m² de surface corporelle par jour. Des doses encore plus élevées ont été utilisées.

Lorsque le déficit somatotrope acquis dans l'enfance persiste à l'adolescence, le traitement doit être poursuivi jusqu'à atteindre un développement somatique complet (p. ex. composition corporelle, masse osseuse). Dans le cadre de la surveillance, l'obtention d'une masse osseuse maximale normale définie comme un score T > - 1 (ç.-à-d. standardisé en fonction de la masse osseuse maximale adulte moyenne mesurée par absorptiométrie bi-énergétique à rayons X, tenant compte du sexe et de l'ethnicité), est l'un des objectifs thérapeutiques durant la période de transition. Pour les instructions posologiques, voir la rubrique consacrée aux adultes ci-dessous.

Syndrome de Prader-Willi, afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle chez l'enfant: en général, la posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour soit 1,0 mg/ m² de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Les enfants dont la vitesse de croissance est inférieure à 1 cm par an et dont les épiphyses sont presque soudées ne devront pas être traités.

Trouble de la croissance dans le syndrome de Turner: la posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, soit 1,4 mg/ m² de surface corporelle par jour.

Trouble de la croissance lié à une insuffisance rénale chronique: la posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour (1,4 mg/m² de surface corporelle par jour). Des doses plus élevées peuvent être nécessaires si la vitesse de croissance est trop faible. Il est possible qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire après 6 mois de traitement.

Trouble de la croissance chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel : la posologie habituellement recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (1 mg/m² de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (voir rubrique 5.1). Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à + 1 DS. Le traitement devra être interrompu si la vitesse de croissance est < 2 cm/an et, si une confirmation est nécessaire, l'âge osseux est > 14 ans (pour les filles) et > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

Doses recommandées chez les patients pédiatriques

Indication	mg/kg de poids corporel	mg/m ² de surface corporelle
	dose/jour	dose/jour
Déficit en hormone de croissance chez l'enfant	0,025 - 0,035	0,7 – 1,0
Syndrome de Prader-Willi chez l'enfant	0,035	1,0
Syndrome de Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insuffisance rénale chronique	0,045 - 0,050	1,4
Enfants nés petits pour l'âge gestationnel	0,035	1,0

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte : chez les patients qui poursuivent un traitement par hormone de croissance après un déficit somatotrope apparu dans l'enfance, la dose recommandée à la reprise du traitement est de 0,2 – 0,5 mg par jour. La dose doit être augmentée ou diminuée graduellement en fonction des besoins individuels du patient, déterminés par la concentration en IGF-I.

Chez les patients qui développent un déficit somatotrope à l'âge adulte, le traitement doit débiter à une dose faible, de 0,15 à 0,3 mg par jour. La dose sera augmentée progressivement en fonction des besoins du patient, déterminés par le taux d'IGF-I.

Dans les deux cas, le but du traitement doit être d'obtenir des concentrations d'IGF-I ne dépassant pas 2DS de la moyenne corrigée selon l'âge. Les patients dont le taux d'IGF-I est normal au début du traitement devront recevoir de l'hormone de croissance jusqu'à atteindre un taux d'IGF-I dans les

limites supérieures de la normale, sans excéder 2 DS. La réponse clinique, de même que les effets indésirables peuvent également guider l'adaptation de la posologie. On sait qu'il existe des patients atteints d'un déficit somatotrope chez qui les taux d'IGF-I ne se normalisent pas en dépit d'une bonne réponse clinique et qui n'ont donc pas besoin d'une augmentation de la dose. La dose d'entretien excède rarement 1,0 mg par jour. Les femmes peuvent avoir besoin de doses plus élevées que les hommes; les hommes présentant une augmentation de la sensibilité de l'IGF-I au cours du temps. Il existe donc un risque que les femmes, en particulier celles ayant un traitement substitutif oral par les œstrogènes, soient sous-dosées alors que les hommes seraient sur-dosés. Par conséquent, l'adéquation de la dose d'hormone de croissance devra être contrôlée tous les 6 mois. La sécrétion physiologique d'hormone de croissance diminuant avec l'âge, une réduction de la posologie est possible. Chez les patients de plus de 60 ans, le traitement doit être initié à une dose de 0,1 – 0,2 mg par jour et doit être augmenté lentement en fonction des besoins individuels du patient. La dose minimale efficace doit être utilisée. La dose d'entretien dépasse rarement 0,5 mg par jour chez ces patients.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

La somatropine ne doit pas être utilisée en présence d'une preuve quelconque d'activité d'une tumeur. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement anti-tumoral doit être terminé avant de commencer un traitement par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en présence d'une preuve de croissance tumorale.

GENOTONORM ne doit pas être utilisé pour améliorer la croissance des enfants dont les épiphyses sont soudées.

Les patients présentant un état critique aigu, souffrant de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme, une insuffisance respiratoire aiguë ou à une situation similaire ne doivent pas être traités par GENOTONORM (pour les patients recevant un traitement de substitution, se reporter à la rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le diagnostic et le traitement par GENOTONORM doivent être réalisés et suivis par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients dans les indications thérapeutiques.

L'apparition d'une myosite constitue un effet secondaire rare qui peut être lié à la présence du conservateur le métacrésol. En cas de myalgie ou de douleur exagérée au niveau du site d'injection une myosite doit être suspectée et si elle est confirmée, une spécialité GENOTONORM ne contenant pas de métacrésol doit être utilisée.

La dose maximale quotidienne recommandée ne doit pas être dépassée (voir rubrique 4.2).

Sensibilité à l'insuline

La somatropine peut réduire la sensibilité à l'insuline. Chez les patients atteints de diabète sucré, la dose d'insuline devra éventuellement être adaptée après l'instauration du traitement par somatropine. Les patients souffrant de diabète, d'intolérance au glucose ou de facteurs de risque supplémentaires pour le développement d'un diabète doivent être étroitement surveillés lors d'un traitement par somatropine.

Fonction thyroïdienne

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3, ce qui peut entraîner une diminution de la concentration sérique en T4 et une augmentation de la concentration sérique en

T3. Même si les taux périphériques d'hormones thyroïdiennes sont restés dans les fourchettes de référence chez la plupart des sujets sains, une hypothyroïdie peut en théorie se développer chez les patients atteints d'une hypothyroïdie infraclinique. La fonction thyroïdienne doit par conséquent être surveillée chez tous les patients. Chez les patients atteints d'hypopituitarisme qui reçoivent un traitement substitutif standard, l'effet potentiel du traitement par hormone de croissance sur la fonction thyroïdienne doit être étroitement surveillé.

En cas de déficit somatotrope secondaire à un traitement antitumoral, il est recommandé de surveiller les signes éventuels de récurrence du processus tumoral. Chez les patients ayant survécu à un cancer durant l'enfance, un risque accru de néoplasme secondaire a été rapporté chez les patients traités par somatotropine après leur premier néoplasme. Les tumeurs intracrâniennes, en particulier les méningiomes, étaient les néoplasmes secondaires les plus fréquents chez les patients traités par radiothérapie de la tête pour leur premier néoplasme.

Chez les patients présentant des troubles endocriniens y compris ceux relatifs à un déficit en hormone de croissance, la survenue d'une épiphysiolyse de la hanche peut être plus fréquente que dans la population générale. Tout enfant présentant une claudication au cours du traitement par la somatotropine devra être examiné.

Hypertension intracrânienne bénigne

En cas de céphalées sévères ou répétées, de troubles visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est recommandé d'effectuer un fond d'œil afin de dépister un éventuel œdème papillaire. Si celui-ci est confirmé, un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne devra être considéré et s'il y a lieu, le traitement par la somatotropine devra être interrompu. L'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander la poursuite du traitement par l'hormone de croissance chez des patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par l'hormone de croissance est ré-instauré, une surveillance attentive de la survenue de symptômes d'hypertension intracrânienne est nécessaire.

Leucémie

Une leucémie a été rapportée chez un petit nombre de patients atteints d'un déficit en hormone de croissance, dont certains étaient traités par somatotropine. Rien ne permet toutefois de penser que l'incidence de la leucémie serait plus élevée chez les receveurs d'hormone de croissance qui n'ont pas de facteurs prédisposants.

Anticorps

Comme avec tous les produits à base de somatotropine, un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps contre GENOTONORM. GENOTONORM a entraîné la formation d'anticorps chez environ 1% des patients. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et sans effet sur la vitesse de croissance. Des tests de dépistage d'anticorps anti-somatropine doivent être réalisés chez tout patient qui présente une réponse insuffisante inexplicée.

Patients âgés

Chez les patients de plus de 80 ans, l'expérience est limitée. Les patients âgés peuvent être plus sensibles à l'action de GENOTONORM et peuvent donc être plus sujets au développement d'effets indésirables.

État critique aigu

Les effets de GENOTONORM sur la guérison ont été étudiés dans deux études contrôlées versus placebo chez 522 patients adultes en état critique présentant des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme accidentel ou une insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité était plus élevée chez les patients traités par 5,3 ou 8 mg de GENOTONORM par jour par rapport aux patients recevant le placebo, soit 42 % contre 19 %. Sur base de cette information, ces types de patients ne doivent pas être traités par GENOTONORM. Étant donné l'absence d'information disponible sur la sécurité d'un traitement

substitutif par l'hormone de croissance chez les patients présentant un état critique aigu, les bénéfices de la poursuite du traitement dans cette situation doivent être mis en balance avec les risques potentiels impliqués.

Chez tous les patients qui développent un état critique aigu similaire ou autre, le bénéfice possible d'un traitement par GENOTONORM doit être mis en balance avec le risque potentiel impliqué.

Pancréatite

Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les patients qui sont traités par somatropine, en particulier chez les enfants qui développent une douleur abdominale.

Syndrome de Prader-Willi

Chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi, le traitement devra toujours être associé à un régime hypocalorique.

Des cas de décès ont été rapportés en relation avec la prise d'hormone de croissance chez des patients pédiatriques atteints d'un syndrome de Prader-Willi qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère (patients ayant un rapport poids/taille supérieur à 200%), antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non identifiée. Les sujets qui présentent un ou plusieurs de ces facteurs peuvent présenter un risque accru d'issue fatale.

Avant l'instauration d'un traitement par somatropine chez des patients atteints du syndrome de Prader-Willi, les signes d'obstruction des voies aériennes supérieures, apnée du sommeil ou infections respiratoires doivent être évalués.

Si l'examen de l'obstruction des voies aériennes supérieures produit des résultats pathologiques, l'enfant doit être adressé à un oto-rhino-laryngologiste (ORL) pour traitement et résolution du trouble respiratoire, avant l'instauration d'un traitement par hormone de croissance.

L'apnée du sommeil sera évaluée par des méthodes reconnues comme la polysomnographie ou l'oxymétrie nocturne avant le début d'un traitement par hormone de croissance. Les patients seront surveillés en cas de suspicion d'apnée du sommeil.

Si, durant le traitement par somatropine, les patients présentent des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures (dont l'apparition ou l'aggravation de ronflements), le traitement sera interrompu et de nouveaux examens ORL seront pratiqués.

Tous les patients qui souffrent d'un syndrome de Prader-Willi feront l'objet d'une surveillance si une apnée du sommeil est suspectée.

Les signes d'infections respiratoires devront être recherchés. Ces infections devront être diagnostiquées le plus rapidement possible et être traitées agressivement.

Un contrôle pondéral approprié sera pratiqué avant et pendant le traitement par hormone de croissance chez tous les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi.

Une scoliose est fréquemment observée chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi. Chez tous les enfants, la scoliose est susceptible d'évoluer lors d'une croissance rapide. Les signes de scoliose devront être recherchés au cours du traitement.

L'expérience d'un traitement au long cours par l'hormone de croissance chez l'adulte et les patients présentant un syndrome de Prader-Willi est limitée.

Enfants nés petits pour l'âge gestationnel

Chez les enfants de petite taille et qui étaient nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes médicales ou traitements pouvant expliquer ce trouble de la croissance devront être exclus avant d'initier le traitement.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement puis annuellement. Chez les patients présentant un risque accru de diabète (par exemple: antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, acanthosis nigricans), un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale doit être effectué. Si un diabète clinique apparaît, l'hormone de croissance ne devra pas être administrée.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-I avant d'initier le traitement, et par la suite 2 fois par an. Si sur des mesures répétées, les taux d'IGF-I sont supérieurs à + 2 DS comparés aux valeurs standard pour l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-I / IGFBP-3 pourrait être pris en considération pour l'ajustement de la dose.

L'expérience de l'initiation d'un traitement chez des patients nés petits pour l'âge gestationnel en période pré-pubertaire est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'initier le traitement au cours de cette période. L'expérience chez les patients présentant un syndrome de Silver-Russell est limitée.

Une partie du gain de taille chez des enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel traités par l'hormone de croissance pourrait être perdue si le traitement est interrompu avant que la taille finale ne soit atteinte.

Insuffisance rénale chronique

Dans le cas d'une insuffisance rénale chronique, la fonction rénale doit être inférieure à 50 % de la valeur normale avant l'instauration du traitement. Afin de confirmer le trouble de la croissance, la croissance doit être suivie pendant 1 an avant d'instaurer le traitement. Au cours de cette période, un traitement conservateur de l'insuffisance rénale (incluant le contrôle de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et de l'état nutritionnel) doit avoir été instauré et doit être maintenu pendant le traitement. Le traitement doit être interrompu en cas de transplantation rénale.

Il n'existe pas à ce jour, de données disponibles sur la taille définitive des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par GENOTONORM.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Un traitement concomitant par glucocorticoïdes peut inhiber les effets de promotion de la croissance exercés par les produits à base de somatropine. Les patients traités par glucocorticoïdes doivent donc faire contrôler soigneusement leur croissance pour évaluer l'impact potentiel du traitement par glucocorticoïdes sur la croissance.

Les données d'une étude d'interaction réalisée chez des adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance, suggèrent que l'administration de somatropine peut augmenter la clairance des composés connus pour être métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. En particulier, la clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (exemples : hormones sexuelles stéroïdes, corticostéroïdes, anticonvulsivants et ciclosporine) peut être augmentée entraînant une diminution des taux plasmatiques de ces composés. L'importance clinique de cet effet est inconnue.

Se reporter au chapitre 4.4 concernant le diabète sucré et les troubles thyroïdiens et au chapitre 4.2. pour l'information concernant le traitement substitutif oral par les œstrogènes.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées sur l'animal ne sont pas concluantes pour ce qui est des effets sur la grossesse, le développement embryofœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas d'études cliniques sur l'exposition à GENOTONORM pendant la grossesse. Par conséquent, les produits à base de somatropine ne sont pas recommandés pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

Allaitement

Aucune étude clinique n'a été menée avec des produits à base de somatropine pendant l'allaitement. On ne sait pas si la somatropine passe dans le lait maternel ; cependant, l'absorption gastro-intestinale de la protéine intacte chez le nourrisson est très improbable. Par conséquent, la prudence s'impose lors de l'administration de produits à base de somatropine pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

GENOTONORM n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Un déficit en volume extracellulaire est caractéristique chez les patients présentant une déficience en hormone de croissance. Lorsqu'un traitement par la somatropine est initié, ce déficit est rapidement corrigé. Les effets indésirables liés à la rétention hydrique, tels qu'œdème périphérique, rigidité musculo-squelettique, arthralgies, myalgies, paresthésies sont fréquents chez les patients adultes. En général, ces effets indésirables sont légers à modérés, ils surviennent dans les premiers mois du traitement et diminuent spontanément ou après une diminution de dose.

La fréquence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients et peut être inversement liée à l'âge des patients lors de l'apparition du déficit en hormone de croissance. Chez les enfants de tels effets indésirables sont peu fréquents.

GENOTONORM a entraîné la formation d'anticorps chez environ 1% des patients. La capacité de liaison de ces anticorps était faible et aucune modification clinique n'a été associée à leur formation (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les tableaux 1 à 6 montrent les effets indésirables classés par classe de système d'organe et fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour chacune des affections indiquées.

Essais cliniques menés chez des enfants souffrant d'un déficit somatotrope

Tableau 1

Traitement au long cours d'enfants souffrant d'un trouble de la croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance

Classe de système d'organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à <1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Leucémie†			
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux						Paresthésies* Hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses			Arthralgies*			Myalgies* Rigidité musculo-squelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection §					Œdèmes périphériques*
Investigations						Cortisolémie diminuée‡

*En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, l'âge des patients et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit somatotrope.

§ Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez l'enfant.

‡ La signification clinique est inconnue.

† Rapportée chez des enfants souffrant d'un déficit somatotrope traités par somatropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit somatotrope.

Essais cliniques chez des enfants atteints du syndrome de Turner

Tableau 2

Traitement au long cours d'enfants souffrant d'un trouble de la croissance dû au syndrome de Turner

Classe de système d'organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à <1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10000 à < 1/1000	Très rare < 1/10000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)						Leucémie†
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux						Paresthésies* Hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses	Arthralgies*					Myalgies* Rigidité musculo-squelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						Cédèmes périphériques* Réaction au site d'injection [§]
Investigations						Cortisolémie diminuée‡

*En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, l'âge des patients et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit somatotrope.

§ Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez l'enfant.

‡ La signification clinique est inconnue.

† Rapportée chez des enfants souffrant d'un déficit somatotrope traités par somatropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit somatotrope.

Essais cliniques chez des enfants souffrant d'une insuffisance rénale chronique

Tableau 3

Traitement au long cours d'enfants souffrant d'un trouble de la croissance dû à une insuffisance rénale chronique

Classe de système d'organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à <1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10000 à < 1/1000	Très rare < 1/10000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)						Leucémie†
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux						Paresthésies* Hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses						Arthralgies* Myalgies* Rigidité musculo-squelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au site d'injection [§]				Œdèmes périphériques*
Investigations						Cortisolémie diminuée‡

*En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, l'âge des patients et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit somatotrope.

§ Des réactions transitoires au point d'injection ont été rapportées chez l'enfant.

‡ La signification clinique est inconnue.

† Rapportée chez des enfants souffrant d'un déficit somatotrope traités par somatropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit somatotrope.

Essais cliniques chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel

Tableau 4

Traitement au long cours d'enfants souffrant d'un trouble de la croissance dû à une petite taille pour l'âge gestationnel à la naissance

Classe de système d'organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à <1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à <1/100	Rare ≥ 1/10 000 à <1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)						Leucémie†
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux						Paresthésies* Hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses			Arthralgies*			Myalgies* Rigidité musculo-squelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au site d'injection ^s				Œdèmes périphériques*
Investigations						Cortisolémie diminuée‡

*En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, l'âge des patients et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit somatotrope.

§ Des réactions transitoires au point d'injection ont été rapportées chez l'enfant.

‡ La signification clinique est inconnue.

† Rapportée chez des enfants souffrant d'un déficit somatotrope traités par somatropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit somatotrope.

Essais cliniques dans le syndrome de Prader-Willi

Tableau 5

Traitement au long cours et amélioration de la composition corporelle d'enfants souffrant d'un trouble de la croissance dû au syndrome de Prader-Willi

Classe de système d'organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à <1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10000 à < 1/1000	Très rare < 1/10000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)						Leucémie†
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux		Paresthésies*				
		Hypertension intracrânienne bénigne				
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies*				Rigidité musculo-squelettique*
		Myalgies*				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdèmes périphériques*				Réaction au site d'injection ^s
Investigations						Cortisolémie diminuée‡

*En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, l'âge des patients et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit somatotrope.

\$ Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez l'enfant.

‡ La signification clinique est inconnue.

† Rapportée chez des enfants souffrant d'un déficit somatotrope traités par somatropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit somatotrope.

Essais cliniques chez des adultes présentant un déficit somatotrope

Tableau 6

Traitement substitutif d'adultes présentant un déficit somatotrope

Classe de système d'organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à <1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10000 à < 1/1000	Très rare < 1/10000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Diabète de type 2
Affections du système nerveux		Paresthésies* Syndrome du canal carpien				Hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses	Arthralgies*	Myalgies* Rigidité musculo-squelettique*				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdèmes périphériques*					Réaction au site d'injection [§]
Investigations						Cortisolémie diminuée [‡]

*En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, l'âge des patients et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit somatotrope.

§ Des réactions transitoires au point d'injection ont été rapportées chez l'enfant.

‡ La signification clinique est inconnue.

Taux de cortisol sérique diminués

Une diminution des taux de cortisol sérique a été rapportée avec la somatropine; cette diminution peut être liée à un effet sur les protéines de transport ou à une augmentation de la clairance hépatique. Il est possible que la signification clinique de ces observations soit limitée. Toutefois, la corticothérapie de substitution doit être optimisée avant d'instaurer le traitement par GENOTONORM.

Syndrome de Prader-Willi

Après commercialisation, de rares cas de mort subite ont été décrits chez des patients présentant un syndrome de Prader-Willi traités par la somatropine, bien qu'aucune relation de causalité n'ait été établie.

Leucémie

Des cas de leucémie (rares ou très rares) ont été rapportés chez les enfants atteints d'un déficit somatotrope, dont certains étaient traités par somatotropine et inclus dans l'expérience post-commercialisation. Cependant, il n'y a pas de preuve d'augmentation du risque de leucémie sans facteurs prédisposant, tels que l'irradiation du cerveau ou de la tête.

Épiphyse fémorale supérieure et maladie de Legg-Calve-Perthes

Des cas d'épiphyse fémorale supérieure et de maladie de Legg-Calve-Perthes ont été rapportés chez des enfants traités par hormone de croissance. L'épiphyse fémorale supérieure est plus fréquente en cas de troubles endocriniens et la maladie de Legg-Calve-Perthes est plus fréquente en cas de petite taille. Mais on ne sait pas si ces deux pathologies sont plus fréquentes pendant le traitement par somatotropine ou non. Leur diagnostic doit être envisagé chez un enfant présentant une gêne ou une douleur au niveau de la hanche ou du genou.

Autres effets indésirables médicamenteux

D'autres effets indésirables médicamenteux peuvent être considérés comme des effets liés à la classe des somatotropines, tels qu'une éventuelle hyperglycémie due à une baisse de la sensibilité à l'insuline, une diminution du taux de thyroxine libre et une hypertension intracrânienne bénigne.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

4.9 Surdosage

Symptômes :

Le surdosage aigu peut conduire initialement à une hypoglycémie et ensuite à une hyperglycémie. Un surdosage à long terme peut conduire à des signes et symptômes similaires aux effets connus de l'excès d'hormone de croissance chez l'homme.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones du lobe antérieur de l'hypophyse et analogues.

Code ATC : H01AC01

La somatotropine est une hormone métabolique puissante jouant un rôle important dans le métabolisme des lipides, des glucides et des protéines. La somatotropine stimule la croissance linéaire et augmente la vitesse de croissance chez les enfants avec hormone de croissance endogène insuffisante. Chez les adultes, comme chez les enfants, la somatotropine maintient la composition corporelle normale en augmentant la rétention azotée, en stimulant la croissance du muscle squelettique, et en mobilisant les graisses corporelles. Le tissu adipeux viscéral réagit particulièrement à la somatotropine. Outre la lipolyse accrue, la somatotropine diminue l'entrée des triglycérides dans les réserves lipidiques de l'organisme. La somatotropine augmente les concentrations sériques d'IGF-I et d'IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3).

Par ailleurs, les effets suivants ont été démontrés:

- Métabolisme lipidique: la somatotropine est un inducteur des récepteurs hépatiques du LDL cholestérol, et modifie le profil des lipides et des lipoprotéines sériques. En général l'administration de somatotropine chez les patients ayant un déficit en hormone de croissance entraîne une diminution des LDL et des apolipoprotéines B sériques. Une diminution du cholestérol total sérique peut aussi être observée.

- Métabolisme glucidique: la somatropine augmente le taux d'insuline mais la glycémie à jeun est généralement inchangée. Les enfants avec un hypopituitarisme peuvent présenter de l'hypoglycémie lorsqu'ils sont à jeun. Ceci est modifié par la somatropine.

- Métabolisme hydroélectrolytique: le déficit en hormone de croissance s'accompagne d'une diminution des volumes plasmatique et extracellulaire qui augmentent rapidement avec un traitement par la somatropine. La somatropine entraîne une rétention sodée, potassique et du phosphore.

- Métabolisme osseux: la somatropine stimule le renouvellement osseux. Le contenu minéral osseux et la densité osseuse au niveau des sites de charge corporelle augmentent après une administration à long terme de somatropine à des patients ayant un déficit en hormone de croissance avec ostéopénie.

- Capacité physique: la force musculaire et la capacité à l'exercice physique sont améliorées après un traitement à long terme avec la somatropine. La somatropine augmente aussi le débit cardiaque, mais le mécanisme n'a pas encore été élucidé. Une diminution de la résistance périphérique vasculaire peut contribuer à cet effet.

Dans les essais cliniques sur des enfants de petite taille qui étaient nés petits pour l'âge gestationnel, les doses de 0,033 et 0,067 mg/kg de poids corporel par jour ont été utilisées pour un traitement jusqu'à taille finale. Chez 56 patients traités en continu et qui ont atteint (sont proches de) leur taille finale, la variation moyenne par rapport à la taille à l'initiation du traitement était + 1,90 DS (0,033 mg/kg de poids corporel par jour) et + 2,19 DS (0,067 mg/kg de poids corporel par jour). Les données de la littérature suggèrent une croissance tardive de 0,5 DS chez les patients nés petits pour l'âge gestationnel non traités et sans rattrapage spontané précoce de croissance. Les données de sécurité à long terme sont encore limitées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité de la somatropine administrée par voie sous cutanée est d'environ 80 % à la fois chez les sujets sains et les patients ayant un déficit en hormone de croissance. Une dose sous-cutanée de 0,035 mg/kg de somatropine résulte en des valeurs plasmatiques de C_{max} et t_{max} s'échelonnant respectivement de 13 à 35 ng/ml et de 3 à 6 heures.

Elimination

La demi-vie terminale moyenne de la somatropine après administration intraveineuse chez des patients adultes ayant un déficit en hormone de croissance est d'environ 0,4 heures. Cependant, après une administration sous-cutanée, des valeurs de demi-vie de 2 à 3 heures sont atteintes. La différence observée est probablement liée à une absorption lente à partir du site d'injection après administration sous-cutanée.

Sous-populations

La biodisponibilité absolue de la somatropine semble similaire chez l'homme et la femme après administration sous-cutanée.

Les informations concernant la pharmacocinétique de la somatropine chez des populations gériatriques et pédiatriques, dans différentes races et chez des patients atteints d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sont soit inexistantes soit incomplètes.

5.3 Données de sécurité pré-cliniques

Dans les études de toxicité générale, de tolérance locale et de toxicité sur la fonction de reproduction, aucun effet pertinent cliniquement n'a pu être observé. Les résultats des études de génotoxicité in-vivo

et in-vitro portant sur des mutations génétiques et l'induction d'aberrations chromosomiques ont été négatives.

Une augmentation de la fragilité des chromosomes a été observée dans une étude in-vitro sur des lymphocytes prélevés chez des patients après un traitement de longue durée par la somatropine et après addition d'un médicament radiomimétique, la bléomycine. La signification clinique de cette observation n'est pas clarifiée.

Dans une autre étude, aucune augmentation d'anomalies chromosomiques n'a été retrouvée dans les lymphocytes des patients traités au long cours par la somatropine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Pour la liste des présentations, voir rubrique 2.

Poudre (flacon)

Glycine (E640)

Phosphate monosodique anhydre (E339)

Phosphate disodique anhydre (E339)

Solvant (ampoule)

Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

GENOTONORM 1,3 mg	Stabilité (après reconstitution)
	<p>La stabilité physique et chimique du produit reconstitué a été démontrée pour une période de 24 heures à 2°C -8°C.</p> <p>D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les délais et les conditions de conservation du produit reconstitué avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas normalement dépasser 24 heures à une température de 2°C - 8°C, à moins que la reconstitution n'ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.</p>

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant reconstitution:

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C -8°C), ou pendant 1 mois maximum à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon et l'ampoule/la cartouche à deux compartiments dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après reconstitution:

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C -8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon/la cartouche à deux compartiments dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

GENOTONORM 1,3 mg	Emballage
	Poudre dans un flacon (verre de type 1) avec bouchon en caoutchouc (bromobutyle) et 1 ml de solvant dans une ampoule (verre de type 1).

GENOTONORM 1,3 mg	Contenu de l'emballage
	1 x 1,3 mg

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre doit être reconstituée uniquement à l'aide du solvant joint.

Flacon (présentation 1): La reconstitution et la dilution doivent être réalisées selon les bonnes pratiques, notamment dans le respect de l'asepsie. Ajouter le solvant dans le flacon contenant la poudre pour injection. Dissoudre doucement la poudre en imprimant au flacon un lent mouvement de rotation. Ne pas agiter vigoureusement car cela peut entraîner la dénaturation du principe actif. La solution reconstituée est pratiquement incolore ou légèrement opalescente. La solution pour injection reconstituée doit être inspectée visuellement avant l'utilisation; seules les solutions claires, ne contenant pas de particules, doivent être utilisées.

Cartouche à deux compartiments (présentations 2-4): La solution est préparée en vissant le dispositif de reconstitution ou le dispositif d'injection ou les parties du stylo pré-rempli GoQuick de façon à ce que le solvant se mélange à la poudre dans la cartouche à deux compartiments. Dissoudre doucement la poudre en imprimant un lent mouvement de rotation. Ne pas agiter vigoureusement car cela peut entraîner la dénaturation du principe actif. La solution reconstituée est pratiquement incolore ou légèrement opalescente. La solution pour injection reconstituée doit être inspectée visuellement avant l'utilisation; seules les solutions claires, ne contenant pas de particules, doivent être utilisées.

Des instructions détaillées pour la préparation et l'administration du produit Genotonorm reconstitué sont données dans la notice, rubrique 3 « Injection de Genotonorm » et dans les instructions d'utilisation appropriées, qui sont livrées avec le dispositif utilisé.

Lors de l'utilisation d'un dispositif d'injection ou du stylo pré-rempli GoQuick, l'aiguille d'injection doit être vissée avant la reconstitution.

Le flacon de GENOTONORM 1,3 mg est à usage unique.

Instructions pour l'élimination : Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Les stylos pré-remplis GoQuick vides ne doivent jamais être rechargés et doivent être éliminés adéquatement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN TUNISIE

Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN TUNISIE

GENOTONORM 1,3 mg	4143031H
-------------------	-----------------

9. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale : liste I

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE DANS LE PAYS TITULAIRE DE L'AMM

09/2014