MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SEROSTIM[MD]

Somatropine pour injection
Poudre lyophilisée pour reconstitution

5 mg/flacon

Norme pharmaceutique : reconnue

Classification thérapeutique : hormone de croissance d'origine humaine

Pour de plus amples renseignements, veuillez contacter :
EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada
2695 North Sheridan Way, Suite 200
Mississauga, Ontario, Canada L5K 2N6

Date d'approbation :
06 mars 2017

Numéro de contrôle de soumission : 200215

[MD] marque déposée d'Ares Trading S.A.

Table des Matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT 3
DESCRIPTION 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 17
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION 18
SURDOSAGE 20
MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 22
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 23

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 23

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 24
ESSAIS CLINIQUES 25
TOXICOLOGIE 31
RÉFÉRENCES 35

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 37

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT 37
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 37
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 38
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT 38
EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE 40
ENTREPOSAGE DE SEROSTIM 41
RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES 41

Pr SEROSTIM[MD]
Somatropine pour Injection
Poudre lyophilisée pour reconstitution
5 mg/flacon

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
Injection sous-cutanée	Poudre lyophilisée pour reconstitution 5 mg/flacon	*Pour une liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

DESCRIPTION

SEROSTIM (somatropine pour injection, hormone de croissance humaine recombinante) est disponible en dose de 5 mg/fiole.

La somatropine est une hormone polypeptidique comprenant 191 acides aminés et sa structure est identique à celle de l'hormone de croissance extraite de l'hypophyse humaine. Elle est produite par la technologie recombinante (ADNr) dans un système d'expression de cellules de mammifères.

SEROSTIM est un agent anabolisant et anticatabolique qui exerce une influence en interagissant avec des récepteurs spécifiques sur une variété de cellules types, y compris les myocytes, hépatocytes, adipocytes, lymphocytes et hématopoïétiques. Certains de ses effets, mais pas tous, sont facilités par une autre classe d'hormones appelées somatomédines (IGF-I et IGF-II).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

SEROSTIM (somatropine pour injection) est indiqué pour le traitement de la cachexie attribuable au VIH avec catabolisme, perte de poids et émaciation.

Gériatrie

La posologie et le barème d'administration chez les personnes âgées devraient être les mêmes que chez les adultes (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pédiatrie

Peu de recherches ont été faites avec SEROSTIM chez des patients de moins de 18 ans. SEROSTIM ne devrait pas être utilisé en pédiatrie avant que d'autres données ne soient

disponibles.

CONTRE-INDICATIONS

SEROSTIM est contre-indiqué et ne doit pas être administré dans les cas suivants :

- Maladies aiguës graves attribuables à des complications d'une chirurgie cardiaque ou abdominale ou de traumatismes multiples ou en présence d'une insuffisance respiratoire aiguë. Des études cliniques ont démontré que de fortes doses d'hormone de croissance sont associées à une morbidité et à une mortalité considérablement accrues chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Tumeur intracrânienne sous-jacente en progression. La tumeur intracrânienne doit être inactive, le traitement anticancéreux doit être terminé et présenter des signes de rémission avant le début d'un nouveau traitement. On doit vérifier fréquemment la progression ou la récurrence de la maladie sous-jacente chez ces patients.
- Chez les patients qui sont hypersensibles à la somatropine ou qui ont un antécédent de réaction allergique à la somatropine ou à l'un de ses excipients.
- Néoplasie active (récemment diagnostiquée ou récurrente). Tout traitement antitumoral doit être terminé avant le début du traitement par SEROSTIM et doit être interrompu en cas de croissance récurrente avérée de la tumeur.
- Diabète.
- Rétinopathie diabétique à évolution chronique ou pré-chronique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

- Le traitement par SEROSTIM (somatropine pour injection) doit être administré sous la direction régulière d'un médecin expérimenté en matière de diagnostic et de prise en charge du SIDA. Une alimentation inadéquate et l'hypogonadisme, qui sont fréquents chez les individus atteints du SIDA, et qui peuvent contribuer au catabolisme et à la perte de poids, doivent être corrigés avant le début du traitement par SEROSTIM.
- Toute substitution des produits à base d'hormone de croissance doit être effectuée avec prudence et uniquement sous la supervision d'un médecin.
- SEROSTIM ne doit être utilisé que si, une fois reconstituée, la solution obtenue ne contient pas d'eau et est exempte de particules.

Généralités

On a signalé une augmentation considérable de la mortalité parmi les patients souffrant d'une maladie aiguë grave traités à l'hormone de croissance en unités de soins intensifs pour des complications apparues à la suite d'une chirurgie à cœur ouvert ou d'une chirurgie abdominale, de polytraumatismes ou d'une insuffisance respiratoire aiguë par rapport à ceux prenant un placebo. (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Des problèmes de rétention d'eau sont à prévoir au cours du traitement par hormone de croissance. La rétention d'eau peut se manifester par un œdème, un gonflement articulaire, une

arthralgie, une myalgie ou une paresthésie. Toutefois, ces effets dépendent de la dose et peuvent se résorber de façon spontanée par un traitement analgésique. Ils se résorbent généralement lorsqu'on réduit la dose totale quotidienne de 50 % ou le nombre des doses administrées par semaine.

SEROSTIM doit être administré au moyen d'aiguilles et de seringues stériles et jetables (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR). Les patients doivent être bien renseignés sur l'importance de la mise au rebut appropriée des aiguilles et des seringues et mis en garde contre la réutilisation de celles-ci. Un contenant approprié pour la mise au rebut des aiguilles et des seringues doit être utilisé.

Pour éviter la transmission de la maladie, la cartouche et la seringue pré-remplie ne doivent pas être utilisées par plus d'une personne.

Il faut varier quotidiennement les sites d'injection pour éviter une lipoatrophie locale, en particulier dans le cas d'une administration sous-cutanée prolongée de SEROSTIM.

Carcinogenèse et mutagenèse

Des études de carcinogenèse n'ont pas été effectuées. Les études sur les animaux n'ont mis en évidence aucune activité mutagène associée à SEROSTIM.

Le traitement par hormone de croissance peut comporter un risque accru de formation de néoplasme.
Les patients prenant un traitement par SEROSTIM doivent être suivis en cas d'apparition d'une nouvelle malignité, en particulier s'ils présentent des antécédents de néoplasme, et l'utilisation du produit doit être interrompue si une nouvelle tumeur, des signes de rechute ou l'évolution d'une tumeur sont détectés.

Sarcome de Kaposi, lymphome, cancer du col de l'utérus chez les femmes, et autres malignités sont courants chez les personnes atteintes du SIDA. Au cours d'études cliniques, aucune augmentation de l'incidence du sarcome de Kaposi ni de lymphome n'a été constatée. L'effet de SEROSTIM sur l'incidence du cancer du col n'a pas fait l'objet d'essais cliniques puisque la majorité des patients participant aux études étaient des hommes. L'incidence possible de l'hormone de croissance sur d'autres malignités n'est pas connue. Des preuves suggèrent que l'hormone de croissance pourrait augmenter le risque d'apparition de cancers autres que des lymphomes, notamment le cancer colorectal. Bien que ces preuves ne soient pas concluantes, un programme suivi de détection du cancer colorectal devrait être proposé aux patients déjà à risque pour cette malignité.

Hypertension intracrânienne (HI)

Aucun cas d'hypertension intracrânienne (HI) n'a été signalé chez les patients souffrant de cachexie attribuable au SIDA et traités avec SEROSTIM. L'hypertension intracrânienne, avec œdème papillaire, vision affectée, céphalées, nausées et(ou) vomissements, a été signalée chez un nombre réduit d'enfants atteints d'un trouble de croissance traités avec une hormone de croissance. Les symptômes se manifestent généralement dans les huit premières semaines après le début de la prise de l'hormone de croissance. Néanmoins, l'évaluation ophtalmoscopique de

ces patients est recommandée au début du traitement avec SEROSTIM, puis périodiquement par la suite.

Hypertension intracrânienne idiopathique

L'hypertension intracrânienne idiopathique a été reconnue comme une complication (généralement en début du traitement) du traitement par hormone de croissance. Le diagnostic est établi en s'appuyant sur des symptômes cliniques comme des maux de tête sévères, persistants et récurrents, des troubles de la vision, des nausées et/ou des vomissements, un œdème papillaire et un lien chronologique avec l'hormone de croissance. Les médecins et les parents doivent être attentifs aux symptômes significatifs tels que les maux de tête et les troubles de la vision chez les patients prenant un traitement par hormone de croissance. Un examen fundoscopique doit être effectué systématiquement avant le début du traitement par hormone de croissance pour exclure un œdème papillaire préexistant régulièrement évalué au cours du traitement. Si l'œdème papillaire est confirmé par la fundoscopie, il faut interrompre le traitement par hormone de croissance. Il peut être pris à nouveau à plus faible dose après la résorption de l'hypertension idiopathique intracrânienne qui intervient rapidement après l'interruption du traitement. En cas de reprise du traitement par hormone de croissance, il est nécessaire de surveiller attentivement les symptômes de l'hypertension intracrânienne. Le traitement doit être interrompu en cas de résurgence de l'hypertension. À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour orienter la prise de décision clinique concernant les patients présentant une résorption de l'hypertension crânienne. L'évaluation fundoscopique des patients est donc recommandée au commencement du traitement par SEROSTIM et périodiquement pendant celui-ci.

Dépendance/tolérance

L'utilisation inadéquate de SEROSTIM par des individus ne présentant pas d'indications pour lesquelles l'hormone de croissance est approuvée peut entraîner des conséquences très néfastes sur la santé d'un point de vue clinique (voir EFFETS INDÉSIRABLES). SEROSTIM n'est pas un médicament de dépendance.

Fonction endocrinienne et métabolisme

L'hyperglycémie peut survenir chez les personnes infectées par le VIH et ce, pour diverses raisons. L'utilisation de SEROSTIM a été associée à une augmentation minime de la concentration glycémique moyenne. Les patients souffrant de diabète sucré ou présentant d'autres facteurs de risque d'intolérance au glucose doivent faire l'objet d'un suivi étroit au cours du traitement par SEROSTIM.

Chez les adultes présentant des facteurs de risque de résistance à l'insuline ou d'intolérance au glucose, tels que l'obésité, des antécédents familiaux de diabète sucré et ceux sous corticothérapie à forte dose, le traitement par hormone de croissance peut entraîner du diabète sucré de type 2 si la capacité de sécrétion d'insuline est perturbée.

Une hypothyroïdie peut se développer au cours du traitement par SEROSTIM. L'hormone de croissance peut affecter le métabolisme des hormones thyroïdiennes en augmentant la conversion extra-thyroïdienne de la T4 en T3. Il faut donc évaluer la fonction thyroïdienne avant le début du traitement avec SEROSTIM et régulièrement par la suite.

Pendant le suivi de l'innocuité des patients souffrant de cachexie associée au VIH, on a signalé des cas de nouvelle survenue d'intolérance au glucose et d'exacerbation d'un diabète sucré préexistant chez les patients prenant SEROSTIM. Certains patients ont développé une acidocétose et un coma diabétiques. Chez certains patients, ces affections se sont améliorées lorsque le traitement par SEROSTIM a été interrompu, tandis que chez d'autres, l'intolérance au glucose a persisté. Certains de ces patients avaient besoin de commencer à prendre un traitement antidiabétique ou de voir leur dose de traitement antidiabétique modifiée lorsqu'ils étaient sous SEROSTIM.

Affections concomitantes

Les patients souffrant de maladie cardiaque, hépatique ou rénale grave ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'avantage potentiel du traitement par SEROSTIM pour ces patients doit être évalué par rapport aux risques éventuels.

Le diagnostic et le traitement de tout facteur identifiable intervenant dans la perte de poids tel qu'une infection opportuniste, une malabsorption, une alimentation inadéquate et l'hypogonadisme, qui sont fréquents chez les individus atteints du SIDA, doivent faire l'objet d'un suivi.

Traitement antirétroviral concomitant

Certains systèmes expérimentaux ont montré que la somatropine peut entraîner la réplication du VIH in vitro à des concentrations allant de 50 à 250 ng/ml. On n'a observé aucune augmentation de la production du virus lorsque des agents antirétroviraux tels que la zidovudine, la didanosine ou la lamivudine ont été ajoutés au milieu de culture. Des études in vitro supplémentaires ont montré que la somatropine n'interfère pas avec l'activité antivirale de la zalcitabine ou de la stavudine. Lors des essais cliniques contrôlés, on n'a observé aucune augmentation importante de la charge virale associée à la somatropine. Toutefois, le protocole exigeait que tous les participants prennent un traitement antirétroviral concomitant pendant la durée de l'étude. Compte tenu du potentiel d'accélération de la réplication du virus, il est recommandé que les patients atteints du VIH continuent à prendre un traitement antirétroviral pendant la durée du traitement par SEROSTIM.

Fonction immunitaire

Comme pour tout produit recombinant, SEROSTIM est potentiellement immunogène. Par conséquent, si une hypersensibilité ou une réaction allergique survient, le traitement avec SEROSTIM doit être immédiatement interrompu et des mesures indiquées doivent être prises. Aucun des participants à l'étude atteints du dépérissement lié au VIH, et traités avec le SEROSTIM pour la première fois, n'a développé d'anticorps à l'hormone de croissance.

Réactions allergiques locales

Avec les traitements par hormone de croissance, les patients prenant SEROSTIM peuvent présenter des rougeurs, des gonflements, des douleurs, une inflammation ou des prurits au site d'injection (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La plupart de ces réactions mineures disparaissent généralement au bout de quelques jours ou de quelques semaines. Elles peuvent se produire si l'injection n'est pas administrée correctement (irritants dans le nettoyant pour la peau ou mauvaise technique d'injection), ou si le patient est allergique à l'hormone de croissance ou à l'un de ses excipients. (voir CONTRE-INDICATIONS).

Dans de rares cas, l'administration sous-cutanée de produits à base d'hormone de croissance peut provoquer une lipoatrophie (dépression de la peau). Il faut conseiller aux patients de consulter leur médecin s'ils remarquent l'une de ces affections. La rotation continue du site d'injection au sein d'une zone donnée peut aider à réduire ou empêcher ces réactions. Dans de rares occasions, les réactions au d'injection peuvent nécessiter l'interruption du traitement par SEROSTIM.

Réactions allergiques systémiques
Des réactions allergiques systémiques se sont rarement produites avec SEROSTIM. Si une quelconque hypersensibilité grave ou une réaction allergique se produit, le traitement par SEROSTIM doit être interrompu immédiatement. Un traitement approprié doit être administré conformément aux directives générales.

Production d'anticorps
Comme avec tous les produits pharmaceutiques à base de protéines, un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps au cours du traitement par hormone de croissance. Les patients qui ont souffert d'une réaction allergique aux produits à base d'hormone de croissance peuvent présenter une réaction allergique au SEROSTIM (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Aucun des participants à l'étude atteints d'une cachexie associée au SIDA traités pour la première fois par SEROSTIM n'a développé d'anticorps anti-SEROSTIM détectables.

Fonction musculo-squelettique
Une turgescence accrue (gonflement non oedémateux, particulièrement des mains et des pieds) et un inconfort musculo-squelettique [douleur, gonflement et(ou) raideurs] peuvent survenir pendant le traitement au SEROSTIM, mais se dissiperont spontanément avec une thérapie analgésique ou après la réduction de la fréquence du dosage (voir DOSAGE ET ADMINISTRATION).

Le traitement au SEROSTIM peut également provoquer l'apparition du syndrome du canal carpien. Si les symptômes ne se dissipent pas en diminuant le nombre de doses hebdomadaires de SEROSTIM, il est recommandé d'interrompre le traitement.

Pancréatite chez les enfants
On a rarement signalé des cas de pancréatite chez les enfants et les adultes prenant un traitement de somatropine. Certaines données démontrent un risque plus élevé chez les enfants que chez les adultes. La littérature publiée indique que les filles souffrant du syndrome de Turner peuvent présenter un risque plus élevé que les autres enfants traités à la somatropine. La pancréatite doit être prise en compte chez n'importe quel patient traité à la somatropine, particulièrement un enfant, qui présente une douleur abdominale.

Troubles rénaux/hépatiques/biliaires/pancréatiques
Une réduction de l'élimination de la somatropine a été remarquée chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique comparé aux contrôles normaux. On ignore si les troubles biliaires ou pancréatiques affectent l'élimination du produit chez les patients qui souffrent de ces affections. L'innocuité de SEROSTIM chez les patients souffrant de troubles rénaux, hépatiques, biliaires ou pancréatiques n'a pas été établie. Les besoins en hormone de croissance peuvent être

modifiés chez les patients souffrant de troubles rénaux et/ou hépatiques et/ou biliaires et/ou pancréatiques.

Fonction sexuelle/reproduction

Des études de reproduction ont été exécutées sur des rats et des lapins. Des doses supérieures de 5 à 10 fois la dose humaine, basées sur la superficie du corps, n'ont révélé aucune preuve d'incidence sur la fertilité ni de lésion au fœtus provoquée par SEROSTIM (voir TOXICOLOGIE).

Information destinée aux patients

Les patients doivent être informés des avantages et inconvénients potentiels du traitement par hormone de croissance, y compris des éventuels effets secondaires. Si le médecin considère qu'une administration à domicile est souhaitable, les patients doivent également recevoir des instructions sur l'utilisation des dispositifs d'injection, l'entreposage, le transport ainsi que d'autres renseignements pertinents (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Il faut recommander aux patientes d'informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent de l'être. Un suivi minutieux, ainsi qu'un bon état général de santé, sont cruciaux chez les patientes enceintes (voir Populations spéciales et PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Populations spéciales

Adultes : l'expérience liée au traitement prolongé chez les adultes est limitée. Des effets indésirables tels qu'un œdème périphérique, une myalgie, une arthralgie et une paresthésie ont été signalés au cours d'études menées après la commercialisation du produit (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Femmes enceintes : Des études de reproduction ont été exécutées sur des rats et des lapins. Des doses supérieures de 5 à 10 fois la dose humaine, basées sur la superficie du corps, n'ont révélé aucune preuve d'incidence sur la fertilité ni de lésion au fœtus provoquée par SEROSTIM. Cependant, il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur les femmes enceintes. Du fait que les études sur le système reproductif animal ne sont pas toujours prédictives de la réaction humaine, ce médicament devrait être utilisé pendant la grossesse uniquement si le besoin en est impératif. Les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez les humains, la prise de ce médicament doit être interrompue en cas de grossesse.

Mères qui allaitent : On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Cependant, une étude sur des rats qui allaitaient a montré que la concentration dans le lait, 24 heures après l'administration, était 30 fois supérieure à la concentration dans le sang au moment de l'administration. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait maternel, la prudence est de mise lorsque la Somatropine est administrée à une mère qui allaite. SEROSTIM n'est pas recommandé pendant la grossesse ni l'allaitement.

Aucune étude sur la prise de somatropine n'a été réalisée chez des femmes allaitantes. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait humain. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait humain, la prudence s'impose lorsque SEROSTIM est administré à des femmes allaitantes.

Enfants : On possède peu d'expérience dans l'utilisation de SEROSTIM chez des patients de moins de 18 ans. SEROSTIM ne devrait pas être administré à des enfants avant que plus d'information ne soit disponible.

Personnes âgées : Les études cliniques sur SEROSTIM n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets de plus de 65 ans pour déterminer s'ils répondent au médicament différemment des sujets plus jeunes. Les personnes âgées pourraient être plus sensibles à l'action de l'hormone de croissance et être ainsi appelées à manifester des réactions indésirables. Par conséquent, le dosage pour une personne âgée devrait être établi avec prudence, habituellement à la dose utile la plus basse.

Surveillance et tests de laboratoire

Le traitement avec SEROSTIM doit être effectué sous la supervision régulière d'un médecin aguerri dans le diagnostic et le traitement du SIDA. Une supervision est conseillée lorsque SEROSTIM est administré de concert avec des médicaments reconnus comme étant métabolisés par les enzymes hépatiques du cytochrome 3A4, notamment certains médicaments antirétroviraux (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il faut évaluer la fonction thyroïdienne avant le début du traitement avec SEROSTIM et régulièrement pendant le traitement.

Chez les patients suivant un traitement avec SEROSTIM, on doit surveiller l'apparition de toute nouvelle malignité et le traitement doit être interrompu si une nouvelle tumeur ou des signes de rechute sont décelés.

Avec le traitement par hormone de croissance, un contrôle régulier de l'IGF-1 doit être envisagé pour maintenir une concentration d'IGF-1 normale en fonction de l'âge et du sexe. Les concentrations de glucose doivent être définies avant le début du traitement par SEROSTIM et faire l'objet d'un suivi étroit au cours du traitement. L'hormone de croissance humaine pouvant induire un état de résistance à l'insuline, les patients doivent être surveillés afin de vérifier s'ils présentent une intolérance au glucose. Les patients souffrant du diabète ou d'intolérance au glucose doivent faire l'objet d'un suivi étroit au cours du traitement par hormone de croissance humaine.

L'administration de l'hormone de croissance est suivie d'une phase transitoire d'hypoglycémie d'environ deux heures, suivie deux à quatre heures après par une augmentation des taux de glucose sanguin malgré des concentrations élevées d'insuline.

Les taux sériques de phosphore inorganique, de phosphatase alcaline, d'hormone parathyroïde (PTH) peuvent augmenter lors d'un traitement par hormone de croissance.

En cas d'œdème persistant ou de paresthésie sévère, la dose doit être réduite afin d'éviter le développement d'un syndrome du canal carpien.

Les manifestations cliniques de la rétention d'eau sont généralement éphémères et dépendent de la dose.

Risques Professionnels

SEROSTIM ne devrait pas nuire à la capacité du patient à conduire ni à utiliser des machines. Aucune étude officielle n'a porté sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables les plus fréquents signalés dans les études cliniques portant sur SEROSTIM (somatropine pour injection) ont été les suivants : inconfort musculo-squelettique, fièvre, augmentation de la turgescence, diarrhée, neuropathie, nausées, céphalées, douleur abdominale, fatigue, leucopénie et protéinurie. Parmi ceux-ci, l'augmentation de la turgescence, les nausées et l'inconfort musculo-squelettique ont été plus fréquents dans le groupe SEROSTIM comparativement au groupe placebo (signification statistique, $p \leq 0,05$).

Les effets indésirables les plus fréquents exigeant une intervention clinique (p. ex., arrêt de SEROSTIM, ajustement de la dose ou médication concomitante pour traiter les symptômes d'un effet secondaire) ont été l'augmentation de la turgescence et l'inconfort musculo-squelettique.

Réactions indésirables au médicament dans le cadre d'essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont effectués dans des conditions largement variables, les taux des effets indésirables observés pendant les essais cliniques ne doivent pas être comparés aux taux obtenus dans le cadre d'essais cliniques avec d'autres médicaments et peuvent ne pas correspondre à ceux qui ont été observés dans la pratique. L'information sur les effets indésirables d'un médicament tirée d'essais cliniques est utile pour l'identification des effets indésirables ainsi que pour en connaître la fréquence approximative.

Deux essais cliniques contrôlés par placebo au cours desquels 205 patients ont été traités au SEROSTIM ont révélé que les effets indésirables les plus courants ressentis et associés à SEROSTIM étaient l'inconfort musculo-squelettique et une augmentation de la turgescence (gonflement non oedémateux, particulièrement des mains et des pieds) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La gravité de ces symptômes a généralement été qualifiée par les investigateurs comme étant légère à modérée et s'est habituellement apaisée avec la poursuite du traitement. L'interruption du traitement en raison de ces événements a été rare.

En raison des diverses manifestations cliniques du SIDA et de l'occurrence fréquente d'effets indésirables associés à l'évolution de la maladie sous-jacente, il a souvent été difficile de distinguer les effets indésirables attribuables à l'administration de SEROSTIM des signes sous-jacents ou des symptômes du SIDA ou des maladies qui interviennent en même temps.

Dans deux brèves études, 11 enfants souffrant d'un retard staturo-pondéral associé au VIH ont été traités par voie sous-cutanée avec l'hormone de croissance humaine. Dans une étude, cinq

enfants (âgés de 6 à 17 ans) ont été traités avec 0,04 mg/kg/jour pendant 26 semaines. Dans une deuxième étude, six enfants (âgés de 8 à 14 ans) ont été traités avec 0,07 mg/kg/jour pendant quatre semaines. Le traitement semble avoir été bien toléré dans les deux études. Ces données préliminaires recueillies chez un nombre limité de patients souffrant d'un retard staturo-pondéral associé au VIH semblent être compatibles avec les observations d'innocuité chez des adultes atteints de cachexie associée au VIH et traités avec l'hormone de croissance.

Effets indésirables fréquents pendant les essais cliniques

Les effets indésirables cliniques observés au cours des 12 premières semaines d'étude chez au moins 1 % des patients ayant pris SEROSTIM pendant deux essais contrôlés sont énumérés ci-dessous par groupe de traitement.

Organe/système Terme recommandé	SEROSTIM (n=205) %	Placebo (n=150) %
ORGANISME EN GÉNÉRAL		
Fièvre	31,2	29,3
Augmentation de la turgescence*	27,3	2,7
Fatigue	17,1	16,0
Rigidité	9,3	6,7
Symptômes pseudo-grippaux	5,4	8,0
Malaise	4,9	3,3
Asthénie	3,9	4,0
Syndrome du canal carpien	2,9	0,0
Augmentation de la tolérance	2,9	0,0
Décès	2,4	2,0
Douleur thoracique	2,4	0,7
Douleur	1,0	2,7
Bouffées de chaleur	1,0	0,7
Réaction allergique	1,0	0,0
SYSTÈME GASTRO-INTESTINAL		
Diarrhée	25,9	20,0
Nausées*	25,9	16,0
Douleur abdominale	17,1	18,7
Vomissements	11,7	12,0
Flatulence	5,9	2,7
Leucoplasie buccale	5,4	4,0
Bouche sèche	4,4	1,3
Constipation	2,9	2,7
Dyspepsie	2,4	4,7
Dysphagie	2,0	1,3
Oesophagite	2,0	0,7
Pancréatite	1,5	0,7
Stomatite ulcéro-membraneuse	1,0	3,3
Colite	1,0	1,3
Problèmes rectaux	1,0	1,3
Gastrite	1,0	0,7
Ulcération de la langue	1,0	0,7
Gingivite	1,0	0,0
Trouble de la langue	1,0	0,0
SYSTÈME MUSCULO-SQUELETTIQUE		
Inconfort musculo-squelettique*	53,7	33,3
Faiblesse musculaire	2,4	0,7

SYSTÈME PÉRIPHÉRIQUE ET NERVEUX CENTRAL		
Neuropathie	25,9	17,3
Céphalées	19,0	20,7
Vertige	3,4	4,7
Convulsions	1,5	1,3
Encéphalopathie	1,5	0,0
Tremblements	1,0	1,3
Nystagmus	1,0	0,7
Méningisme	1,0	0,0
APPAREIL RESPIRATOIRE		
Dyspnée	9,8	6,0
Toux	9,3	13,3
Sinusite	8,8	10,0
Infection des voies respiratoires supérieures	7,8	6,0
Pharyngite	5,9	4,7
Rhinite	3,9	6,0
Pneumonie	3,9	2,7
Bronchite	2,4	4,0
Expectoration accrue	2,4	0,0
Troubles respiratoires	2,0	0,7
Bronchospasme	1,5	2,0
Pneumonite	1,5	0,7
Pleurésie	1,5	0,0
GLOBULES BLANCS ET SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL		
Lymphadénopathie	14,1	16,0
Lymphadénopathie cervicale	2,0	3,3
Éosinophilie	1,0	2,7
PEAU ET APPENDICES		
Sudation accrue	14,1	8,7
Rash*	5,9	13,3
Problèmes cutanés	5,9	6,0
Folliculite	4,9	2,7
Alopécie	2,0	0,7
Réaction de photosensibilité	2,0	0,7
Pigmentation anormale	1,5	1,3
Séborrhée	1,5	0,7
Dermatite	1,0	1,3
Ulcération cutanée	1,0	1,3
Acné	1,0	0,0
Décoloration cutanée	1,0	0,0
Verrue	1,0	0,0
PSYCHIATRIQUE		
Anorexie	12,2	9,3
Insomnie	11,2	9,3
Dépression	8,8	6,0
Anxiété	5,4	6,0
Somnolence	2,4	0,7
Nervosité	2,0	0,7
Augmentation de l'appétit	1,5	2,0
Amnésie	1,0	0,7
Pensée anormale	1,0	0,0

MÉTABOLISME ET NUTRITION		
Hyperglycémie	10,2	6,0
Hypertriglycéridémie	9,3	7,3
Déshydratation	3,4	4,0
Cachexie	1,5	2,7
Hypokaliémie	1,5	0,7
Glycosurie	1,0	2,0
Soif	1,0	0,7
Acidose	1,0	0,0
MÉCANISME DE RÉSISTANCE		
Candidose	9,3	8,0
Infection bactérienne	6,8	2,0
Infection à Pneumocystis carinii	4,4	5,3
Infection virale	4,4	1,3
Infection	2,9	2,0
Herpès	2,4	5,3
Sepsie	1,5	2,0
Abcès	1,5	1,3
Infection fongique	1,5	0,7
Zona	1,0	0,7
APPAREIL URINAIRE		
Protéinurie	15,1	9,3
Hématurie	6,8	4,7
Infection des voies urinaires	1,0	0,7
Nycturie	1,0	0,0
SYSTÈME HÉPATIQUE ET BILIAIRE		
Fonction hépatique anormale	2,0	0,7
Hépatomégalie	1,5	2,7
Hépatite	1,0	0,0
GLOBULES ROUGES		
Anémie	12,2	8,7
RYTHME ET FRÉQUENCE CARDIAQUES		
Tachycardie	11,2	6,0
VISION		
Rétinite	3,4	2,7
Troubles de la vision	2,9	3,3
Photophobie	1,0	0,0
PLAQUETTES, SAIGNEMENTS ET COAGULATION		
Thrombocytopénie	5,9	6,0
Purpura	1,0	4,7
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE EN GÉNÉRAL		
ECG anormal	1,5	2,7
Souffle cardiaque	1,5	1,3
Hypertension	1,5	0,7
Hypotension	1,0	1,3
SITE D'INJECTION		
Douleur au site d'injection	2,9	1,3
Réaction au site d'injection	2,0	2,7
NÉOPLASMES		
Sarcome	3,4	2,7
APPAREIL REPRODUCTEUR CHEZ L'HOMME		

Épididymite	1,0	0,7
Troubles du pénis	1,0	0,7
Hernie inguinale	1,0	0,0
FONCTION AUDITIVE ET VESTIBULAIRE		
Troubles de l'ouïe	2,0	2,0
Maux d'oreille	2,0	1,3
Perte de l'ouïe	1,0	0,0
FONCTION ENDOCRINIENNE		
Gynécomastie	2,4	0,7
Douleurs aux seins chez l'homme	1,5	0,0

* Différence significative sur le plan statistique, $p<0,05$

Le tableau ci-dessus donne tous les effets indésirables signalés pendant des études cliniques, sans égard à la causalité et à la gravité. Parmi ces effets indésirables, plusieurs peuvent être considérés comme des réactions indésirables à SEROSTIM, soit par l'analyse de l'écart de fréquence comparativement au placebo, soit par l'évaluation de leur plausibilité en regard du mécanisme d'action de SEROSTIM. Le syndrome du canal carpien, les neuropathies périphériques et l'hyperglycémie ont été plus fréquents que dans le groupe placebo et sont des effets reconnus de la somatropine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables moins fréquents pendant les essais cliniques

Les effets indésirables cliniques observés chez moins de 1 % des patients ayant pris SEROSTIM pendant deux essais contrôlés sont énumérés ci-dessous par organe/système. La liste des effets secondaires a été compilée sans égard à la relation de cause à effet avec SEROSTIM.

Organisme en général :	Syncope, douleur thoracique intrasternale, hypovolémie
Système gastro-intestinal :	Élargissement abdominal, éructation, hémorroïdes, mélaena, ulcération oesophagienne, duodénite, énanthème, ulcère gastrique, troubles gastro-intestinaux, rectum hémorragique, thrombose hémorroïdaire, hoquet, obstruction intestinale, ulcère gastroduodénal, destruction périodontique, stomatite aphteuse, maux de dents
Système musculo-squelettique :	Bursite
Système périphérique et nerveux central :	Atrophie cérébrale, migraine, démarche anormale, névrite crânienne, trouble sensoriel, dysphonie, hyperkinésie, hyperréflexie, vertige
Appareil respiratoire :	Radiographie thoracique anormale, hypoxie, pneumothorax, insuffisance respiratoire
Globules blancs et système réticulo-endothélial :	Leucocytose
Peau et appendices :	Sécheresse de la peau, eczéma, rash maculo-papulaire, hypertrichose, psoriasis
Fonction psychiatrique :	Agitation, confusion, trouble de concentration, baisse de libido, hausse de libido, névrose
Métabolisme et nutrition :	Hypoglycémie, hyperkaliémie, hypophosphatémie, baisse du fer sérique, diabète, hyperglobulinémie, hypocalcémie, hyponatrémie, œdème pharyngé, hausse du fer sérique

Mécanisme de résistance :	Toxoplasmose
Appareil urinaire :	Dysurie, néphropathie toxique, calcul rénal, urine anormale, polyurie, kyste rénal
Fonction hépatique et biliaire :	Cholécystite, hépatite choléstatique, hépatosplénomégalie, jaunisse
Globules rouges :	Splénomégalie
Rythme et fréquence cardiaque :	Bradycardie, syndrome du QT long, palpitation
Vision :	Conjonctivite, décoloration conjonctivale, glaucome, myosis, œdème rétinien
Plaquettes, saignements et coagulation :	Hausse de la prothrombine
Fonction cardiovasculaire générale :	Hypotension posturale, cardiomégalie, cyanose
Site d'injection :	Otite externe
Néoplasmes :	Lymphome malin
Appareil reproducteur masculin :	Trouble prostatique, éruption génitale chez l'homme, orchite
Fonction auditive et vestibulaire :	Acouphène
Fonction endocrinienne :	Hypercorticisme surrénal, hypothyroïdisme
Fonction vasculaire (extracardiaque) :	Ischémie périphérique, athérosclérose, bouffée congestive, purpura, télangiectasie

Les types et les incidences d'événements indésirables signalés dans un essai ouvert prolongé et dans un seul essai étranger, jusqu'à un an, n'ont pas été différents de, ni plus fréquents que ceux qui ont été observés dans des essais cliniques contrôlés par placebo.

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Effet indésirable	**SEROSTIM (n=205) %**	**Placebo (n=150) %**
Leucopénie*	15,1	24,7
Protéinurie	15,1	9,3
Granulocytopénie	14,1	21,3
Lymphadénopathie	14,1	16,0
Anémie	12,2	8,7
Hausse du SGOT	11,7	6,0
Tachycardie	11,2	6,0
Hyperglycémie	10,2	6,0
Hausse de la SGPT	10,2	5,3
Hausse de la phosphatase alcaline	7,3	4,7
Hausse de la créatinine kinase	2,0	0,7
Hausse de la LDH	2,0	0,7
Hausse de l'amylase	1,5	2,0

* Différence significative sur le plan statistique, $p < 0,05$

Réactions indésirables survenues pendant la pharmacovigilance

Au cours de la phase de pharmacovigilance, les réactions indésirables suivantes ont été signalées. La fréquence indiquée est une estimation fondée sur le taux déclaré.

Réactions signalées à une fréquence de >1 % :

Organisme dans son ensemble — troubles généraux
Oedème (surtout périphérique)
Syndrome du canal carpien
Système musculo-squelettique
Arthralgie, myalgie
Système nerveux central et périphérique
Paresthésie, hypoesthésie
Métabolisme
Augmentation de la glycémie sanguine
Troubles endocriniens :
gynécomastie
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaque :
tachycardie

Réactions signalées à une fréquence de <1 % :

Système nerveux central et périphérique
Une hypertension intracrânienne idiopathique a été signalée avec la somatropine administrée à des enfants
Diabète — Au cours de la période de pharmacovigilance, des cas d'intolérance nouvelle au glucose, de diabète et d'exacerbation d'un diabète préexistant ont été signalés chez des patients recevant SEROSTIM. Certains patients ont manifesté une acidocétose diabétique. Chez certains patients, ces conditions se sont améliorées avec l'interruption de SEROSTIM alors que chez d'autres, l'intolérance au glucose est demeurée.
Néoplasmes :
Certaines malignités (généralement des lymphomes) ont été signalées pendant la phase de pharmacovigilance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Réactions signalées à une fréquence inconnue :

Troubles gastro-intestinaux :
Pancréatite
Troubles du système immunitaire :
Réactions d’hypersensibilité localisées et généralisées

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Au cours d'essais cliniques dans lesquels tous les patients ont reçu des médicaments antirétroviraux concomitants, aucune augmentation observable de la charge virale plasmatique après le traitement avec SEROSTIM (somatropine pour injection) n'a été notée avec l'analyse quantitative de l'ARN-VIH. Les patients présentant une cachexie associée au SIDA appelés à suivre un traitement avec SEROSTIM devraient également recevoir une thérapie antirétrovirale concomitante approuvée.

Aucune étude officielle sur l'interaction médicamenteuse n'a été faite chez les patients traités avec SEROSTIM. Les données *in vitro* publiées indiquent que le traitement à l'hormone de croissance peut augmenter la clairance de l'antipyrine métabolisée par le cytochrome P450 34A.

La prudence est de mise lors de l'administration de SEROSTIM avec des composés qui sont métabolisés par les enzymes du foie CP450 et CY3A4 (p. ex. corticostéroïdes, stéroïdes sexuels, anticonvulsants, cyclosporine, etc.).

Le traitement concomitant au glucocorticoïde peut inhiber l'hormone de croissance humaine. Si un traitement de substitution au glucocorticoïde est nécessaire, la dose et la conformité du glucocorticoïde doivent faire l'objet d'un suivi minutieux pour éviter soit l'insuffisance surrénalienne ou l'inhibition des effets qui stimulent la croissance. Chez les patients traités à la somatropine, l'hyposurrénalisme secondaire précédemment non diagnostiqué peut être démasqué et nécessiter la prise d'un traitement de substitution au glucocorticoïde. Par ailleurs, les patients prenant un traitement de substitution au glucocorticoïde pour un hyposurrénalisme diagnostiqué précédemment peuvent avoir besoin de doses d'entretien ou à l'effort plus importantes.

Le traitement par hormone de croissance peut affecter le métabolisme des glucocorticoïdes, en inhibant la 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11βHSD-1) nécessaire à la conversion de la cortisone en métabolite actif, le cortisol, dans le tissu hépatique et adipeux. Les individus souffrant d'une déficience en hormone de croissance non traitée présentent des augmentations relatives de 11βHSD-1 et de cortisol sérique. La prise d'un traitement par hormone de croissance peut provoquer une inhibition de la 11βHSD-1 et des concentrations réduites de cortisol sérique. Par conséquent, l'hyposurrénalisme (secondaire) central précédemment non diagnostiqué peut être démasqué et le traitement de substitution au glucocorticoïde peut être nécessaire chez les patients traités par hormones de croissance.

Œstrogène oral
Les œstrogènes oraux pouvant réduire la réponse sérique de l'IGF-1 au traitement par somatropine, les filles et les femmes prenant un substitut d'œstrogène oral peuvent nécessiter des doses plus élevées de somatropine. Toutefois, il ne faut pas dépasser la dose hebdomadaire maximale recommandée.

Les interactions avec les aliments, les produits à base de plantes ou les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Principes généraux concernant la dose

Avant d'entreprendre un traitement avec SEROSTIM (somatropine pour injection) chez un patient, il faut lire attentivement les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Les antécédents médicaux de réactions d'hypersensibilité du patient doivent être évalués minutieusement avant l'administration de l'injection.

Le traitement avec SEROSTIM doit être exécuté sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et la gestion du VIH et de la cachexie.

La posologie de SEROSTIM doit être individualisée pour chaque patient en fonction du poids corporel.

Posologies recommandées et ajustement de la dose
SEROSTIM doit être administré quotidiennement par voie sous-cutanée au coucher selon le dosage recommandé ci-dessous :

Poids	Dose*
>55 kg	6 mg s.-c./jour
45-55 kg	5 mg s.-c./jour
35-45 kg	4 mg s.-c./jour

***En fonction d'un dosage quotidien approximatif de 0,1 mg/kg**

Chez les patients qui pèsent moins de 35 kg, SEROSTIM doit être administré à une dose quotidienne de 0,1 mg/kg par voie sous-cutanée au coucher.

Dose omise
Les patients qui ont omis de prendre une dose ne devraient pas doubler la suivante. Il est préférable dans ce cas d'appeler le médecin qui s'occupe du traitement.

Administration
Administrer le médicament par voie sous-cutanée une fois par jour au coucher. La réduction de la dose pour des effets secondaires que l'on croit attribuables au traitement avec SEROSTIM, et qui ne répondent pas au traitement symptomatique, peut être faite en diminuant le nombre de doses données par semaine. Dans les essais contrôlés, ces réductions ont été faites en réduisant la fréquence de dosage à cinq ou trois fois par semaine.

Il faut faire une rotation des sites d'injection.

SEROSTIM doit être administré au moyen d'aiguilles et de seringues stériles et jetables. Le volume de la seringue utilisée doit être suffisamment petit pour permettre de prélever la dose avec exactitude. La dose calculée doit être prélevée pour une injection sous-cutanée.

Reconstitution
Pour la reconstitution, suivez les directives données dans la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR, utilisation appropriée de ce médicament.

Une fois que la dose appropriée pour un patient a été déterminée, il faut reconstituer chaque flacon de SEROSTIM avec le diluant fourni.

Après avoir reconstitué SEROSTIM avec le diluant fourni (eau stérile pour injection, USP), la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement (au cours des trois heures suivantes). Bien que cela ne soit pas recommandé, la solution peut être conservée pendant jusqu'à 24 heures à

entre 2 et 8 °C. Puisque la solution reconstituée ne contient aucun agent de conservation, toute solution restante doit être jetée après l'injection de la dose prescrite.

SURDOSAGE

Une intolérance au glucose peut survenir avec le surdosage. Un surdosage à long terme avec l'hormone de croissance peut susciter des signes et des symptômes d'acromégalie.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée de médicament, communiquez avec votre centre antipoison régional.

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La cachexie associée au VIH est un trouble métabolique caractérisé par des anomalies spécifiques d'un métabolisme intermédiaire ayant pour conséquence une perte de poids, une déplétion inappropriée de la masse maigre et une préservation paradoxale des graisses corporelles. La masse maigre comprend les muscles squelettiques principaux, les organes, le sang et les fractions sanguines. La déplétion de la masse maigre entraîne une faiblesse musculaire, une défaillance des organes, une insuffisance immunitaire, une inanition générale, puis la mort. Contrairement à une intervention nutritionnelle dans le cas de cachexie attribuable au VIH, au cours de laquelle l'apport de calories est en majorité converti en graisses corporelles, soit un phénomène essentiellement inerte pour l'équilibre métabolique quotidien, les effets anabolisants et anti-cataboliques du traitement à la somatropine ont entraîné une augmentation rapide et soutenue de la masse maigre et une diminution de la graisse corporelle. Du fait de l'effet dominant du gain de masse maigre, le poids corporel a également augmenté de façon conséquente.

Pharmacodynamique

Effets sur le métabolisme des protéines, des lipides et des glucides :
Une étude d'une semaine portant sur six patients atteints de cachexie associée au VIH a démontré qu'un traitement avec de la somatropine améliore le bilan azoté, augmente l'oxydation des lipides à épargne protéique et a peu d'effet sur le métabolisme des glucides en général.

Accumulation de la masse maigre :
Dans le cadre de la même étude avec la somatropine, on a noté que le traitement avec la somatropine entraînait la rétention du phosphore, du potassium, de l'azote et du sodium. Le taux du potassium et de l'azote retenus au cours du traitement à la somatropine correspondait bien avec la rétention de ces éléments dans les tissus maigres. Dans les autres études cliniques (12 semaines) ont démontré que la somatropine augmentait considérablement la masse maigre. On a noté également une augmentation proportionnelle du liquide intracellulaire et extracellulaire suggérant une augmentation des tissus maigres normalement hydratés pendant le traitement à la somatropine.

Performance physique :

La performance sur tapis roulant a été observée dans le cadre d'une étude clinique contrôlée de 12 semaines. La force et l'endurance se sont considérablement améliorées chez le groupe traité à la somatropine après 12 semaines de traitement et ce résultat a été corrélé avec les modifications de la masse maigre. Ces corrélations n'ont pas été observées pour ce qui est des graisses corporelles. La force musculaire isométrique, évaluée en fonction des données de dynamométrie pour la force de préhension, a décliné, probablement à la suite d'une augmentation passagère de la turgescence, courante avec le traitement à la r-hGH.

Pharmacocinétique

Absorption sous-cutanée : La biodisponibilité absolue de la somatropine après l'administration sous-cutanée d'une préparation autre que la préparation mise en marché a été évaluée à 70-90 %. La demi-vie plasmatique (t½) (moyenne ± ÉT) après l'administration sous-cutanée est considérablement plus longue qu'après l'administration intraveineuse chez des hommes volontaires en bonne santé, soumis à une régulation négative par somatostatine (3,94 ± 3,44 h contre 0,58 ± 0,08 h), ce qui indique que l'absorption sous-cutanée de la préparation soumise à l'essai clinique du composé est lente et cinétiquement limitante.

Distribution : Le volume de distribution stationnaire (moyenne ± ÉT) après l'administration intraveineuse de la somatropine chez des volontaires en santé est de 12,0 ± 1,08 l.

Métabolisme : Bien que le foie joue un rôle dans le métabolisme de l'hormone de croissance (GH), celle-ci est principalement clivée dans le rein. La GH subit une filtration glomérulaire, et après le clivage dans les cellules rénales, les peptides et les acides aminés sont retournés dans la circulation systémique.

Élimination : La demi-vie plasmatique (moyenne ± ÉT) chez neuf patients atteints de cachexie associée au SIDA avec un poids moyen de 56,7 ± 6,8 kg, après l'administration d'une dose fixe de 6,0 mg de r-hGH par voie sous-cutanée, a été de 4,28 ± 2,15 h. La clairance rénale de la r-hGH après l'administration sous-cutanée chez neuf patients atteints de cachexie associée au SIDA a été de 0,0015 ± 0,0037 l/h. Aucune accumulation significative de r-hGH ne semble survenir après six semaines du dosage indiqué.

Résumé des paramètres pharmacocinétiques de SEROSTIM chez des volontaires en santé

Paramètres		**C_{max} (mUI/ml)**	**ASC_{last} (mUI/ml)**	**ASC (mUI/ml)**	**ASC extrapolée (%)**	**t_{max} (h) valeurs moyennes**
SEROSTIM	Moyenne (min-max)	146 (92 – 244)	1090 (706–1440)	1150 (867–1490)	4,37 (0,9–12,2)	3,05 (2,00–6,00)

1 mg = approx. 3 UI

Populations et conditions particulières

Pédiatrie : Les données recueillies suggèrent que la clairance de la r-hGH est similaire chez les adultes et les enfants, mais aucune étude clinique n'a été réalisée chez des enfants ayant le syndrome d'immunodéficience acquise ou un syndrome apparenté au SIDA.

Sexe : La documentation biomédicale indique qu'une différence liée au sexe dans la clairance moyenne de la r-hGH pourrait exister (clairance de la r-hGH chez l'homme > clairance de la r-hGH chez la femme). Cependant, aucune analyse fondée sur le sexe n'a été faite avec SEROSTIM (somatropine pour injection) chez des volontaires en bonne santé ni chez des patients porteurs du VIH.

Insuffisance rénale : Il a été avancé que chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique, la clairance de la hGH serait réduite comparativement à celle de sujets normaux, mais il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de SEROSTIM en présence d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique : Une réduction de la clairance de la r-hGH a été notée chez des patients présentant une insuffisance rénale grave. Cependant, la signification clinique de cette constatation chez des patients porteurs du VIH n'est pas connue.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Recommandations pour l'entreposage
Conserver le SEROSTIM (somatropine pour injection) lyophilisé à 25 °C ou moins. Ne pas utiliser SEROSTIM après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Diluants pour reconstitution
Le diluant recommandé pour la reconstitution est le suivant :
Eau stérile pour injection, USP

Incompatibilité
SEROSTIM ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Préparation de la solution
Afin d'éviter une contamination possible du flacon, essuyer le bouchon en caoutchouc avec une solution antiseptique avant de le percer avec une aiguille.

Pour reconstituer SEROSTIM, injecter 1 ml de diluant dans le flacon de SEROSTIM en projetant le liquide contre la paroi de verre du flacon. Faire tournoyer le flacon DÉLICATEMENT jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. NE PAS AGITER. Puisqu'il s'agit d'une protéine, si elle est agitée, la solution deviendra opalescente; toutefois, cette opalescence ne signifie pas une diminution de l'efficacité.

Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement avant leur administration. Ne pas injecter le produit reconstitué s'il contient des particules en suspension ou a changé de couleur.

Stabilité de la solution et entreposage
Une fois le médicament reconstitué avec le diluant fourni (eau stérile pour injection, USP), la solution reconstituée doit être administrée immédiatement (dans un délai de 3 heures). Bien que cela ne soit pas recommandé, la solution peut être conservée pendant jusqu'à 24 heures à entre 2

et 8 °C. Puisque la solution reconstituée ne contient aucun agent de conservation, toute solution restante doit être jetée après l'injection de la dose prescrite.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La solution de SEROSTIM (somatropine pour injection) ne doit pas être administrée si elle contient des particules ou n'est pas translucide.

Tout produit ou matériel inutilisé doit être mis au rebut selon la réglementation locale.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Posologie, format et composition

SEROSTIM (somatropine pour injection) est une poudre lyophilisée stérile, apyrogène.

Chaque flacon contient 5 mg de somatropine, 1,2 mg d'acide phosphorique, 0,7 mg d'hydroxyde de sodium, 34,2 mg de sucrose et de l'hydroxyde de sodium et(ou) de l'acide phosphorique pour l'ajustement du pH à 7,5 ± 0,1.

Conditionnement

Le format suivant est offert :

Emballage contenant 1 flacon de 5 mg de somatropine pour injection avec diluant (eau stérile pour injection, USP).

Emballage contenant 7 flacons de 5 mg de somatropine pour injection avec diluant (eau stérile pour injection, USP).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse
Dénomination commune : somatropine pour injection

Dénomination chimique : forme recombinante de l'hormone de croissance humaine pour injection (r-hGH)

Poids moléculaire : $C_{990}\ H_{1528}\ N_{262}\ O_{300}\ S_7$

Formule structurale :

-PHE-PRO-THR-ILE-PRO-LEU-SER-ARG-LEU-PHE-ASP

-ASN-ALA-MET-LEU-ARG-ALA-HIS-ARG-LEU-HIS-GLN-LEU-ALA

-PHE-ASP-THR-TYR-GLN-GLU-PHE-GLU-GLU-ALA-TYR-ILE-PRO

-LYS-GLU-GLN-LYS-TYR-SER-PHE-LEU-GLN-ASN-PRO-GLN-THR

-SER-LEU-CYS-PHE-SER-GLU-SER-ILE-PRO-THR-PRO-SER-ASN

-ARG-GLU-GLU-THR-GLN-GLN-LYS-SER-ASN-LEU-GLU-LEU-LEU

-ARG-ILE-SER-LEU-LEU-LEU-ILE-GLN-SER-TRP-LEU-GLU-PRO

-VAL-GLN-PHE-LEU-ARG-SER-VAL-PHE-ALA-ASN-SER-LEU-VAL

-TYR-GLY-ALA-SER-ASP-SER-ASN-VAL-TYR-ASP-LEU-LEU-LYS

-ASP-LEU-GLU-GLU-GLY-ILE-GLN-THR-LEU-MET-GLY-ARG-LEU

-GLU-ASP-GLY-SER-PRO-ARG-THR-GLY-GLN-ILE-PHE-LYS-GLN

-THR-TYR-SER-LYS-PHE-ASP-THR-ASN-SER-HIS-ASN-ASP-ASP

-ALA-LEU-LEU-LYS-ASN-TYR-GLY-LEU-LEU-TYR-CYS-PHE-ARG

-LYS-ASP-MET-ASP-LYS-VAL-GLU-THR-PHE-LEU-ARG-ILE-VAL

-GLN-CYS-ARG-SER-VAL-GLU-GLY-SER-CYS-GLY-PHE

Poids moléculaire : 22 125 daltons

Description de la substance médicamenteuse : La somatropine est un polypeptide comprenant 191 résidus d'acides aminés et sa structure est identique à celle de l'hormone de croissance extraite de l'hypophyse humaine. Une large boucle est formée par une liaison disulfure entre Cys^{53} et Cys^{165}. Une seconde boucle, plus petite, est formée par une liaison disulfure près de l'extrémité carboxylique entre les résidus Cys^{182} et $Cys^{189.}$ La solution obtenue est un liquide légèrement opalescent.

Activité biologique : L'activité biologique de l'hormone de croissance est de l'ordre de 3,0 unités internationales/1 mg.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité clinique de SEROSTIM (somatropine pour injection) a été évaluée dans le cadre d'une étude métabolique de courte durée et de deux essais cliniques contrôlés de phase III.

Données démographiques et concept des essais cliniques

Tableau 1 — Sommaire des données démographiques pour les essais cliniques

N° de l'étude	Concept de l'étude	Dosage, mode d'administration et durée	Nombre de sujets inscrits dans l'étude (n=nombre)	Plage d'âge (années)	Sexe
GF 4795	Ouverte, groupe parallèle, contrôlée (volontaires en santé et sujets séropositifs pour le VIH)	0,1 mg/kg/jour s.-c. une fois par jour pendant 7 jours	12 sujets non porteurs (n=6) sujets porteurs (n=6)	Sujets séronégatifs pour le VIH : 31,8 (25-41) Sujets séropositifs pour le VIH : 35,8 (28-44)	Hommes (12)
GF 5341	Randomisée, double insu, contrôlée, chez sujets séropositifs pour le VIH	0,1 mg/kg/jour s.-c. une fois par jour pendant 12 semaines	178 GH (n=90) Placebo (n=88)	Groupe GH : 39,2 (26-70) Groupe placebo : 39,1 (27-73)	Hommes (172) et femmes (6)
GF5511	Ouverte, extension à long terme. Poursuite du traitement selon protocole de Serono GF5341	0,1 mg/kg/jour s.-c. une fois par jour	136 GH-GH (n=66) PL-GH (n=70)	Groupe GH — GH : 39,67 (26-70) Groupe de placebo — GH : 39,29 (27-72)	Hommes (134) et femmes (2)
GF 7033	Randomisée, double insu, contrôlée, chez sujets séropositifs pour le VIH	6 mg/jour s.-c. une fois par jour pendant 12 semaines	177 GH (n=115) Placebo (n=62)	Groupe GH: 38,2 (24-69) Groupe placebo: 37,5 (25-64)	Hommes (173) et femmes (4)

Résultats de l'étude

Sommaire des résultats

Les données métaboliques ont été obtenues sur des hommes séropositifs pour le VIH (avec une perte de poids moyenne de 19 %) et les volontaires séronégatifs pour le VIH (avec un rapport poids/taille normal) traités au SEROSTIM pendant 7 jours tout en suivant une diète métabolique constante. Paradoxalement, le taux des dépenses d'énergie a augmenté chez les personnes VIH^+ au départ. Le taux des dépenses d'énergie propre a augmenté pendant le traitement au SEROSTIM chez les deux groupes, pour atteindre 136 (32,4) ± 2 (0,5) kJ (cal)/kg masse maigre/jour et 123 (29,3) ± 2 (0,2) kJ (cal)/kg masse maigre/jour (chez les sujets séropositifs et séronégatifs pour le VIH, respectivement). Le traitement au SEROSTIM a provoqué une augmentation rapide et régulière du poids corporel chez les sujets séropositifs et séronégatifs pour le VIH. Le gain de poids cumulatif a été en moyenne de 2,6 kg (4,5 ± 0,8 %) chez les sujets séropositifs pour le VIH et de 2,3 kg (3,4 ± 0,5 %) chez les sujets séronégatifs pour le VIH, après sept jours. Les excrétions d'azote urinaire ont diminué dans les deux groupes alors que l'azote dans les selles est demeurée la même, indiquant un équilibre positif de l'azote et une rétention de la protéine ingérée. La diminution de l'azote uréique du sang et du ratio mesuré potassium retenu/azote correspond à l'intégration d'une protéine diététique aux tissus maigres. L'oxydation des protéines a diminué pendant que l'oxydation a augmenté considérablement. Le SEROSTIM a exercé un effet anti-catabolique et d'épargne protéique, avec une diminution importante de l'oxydation des protéines et une augmentation conséquente de l'oxydation des lipides.

Tableau 2 — GF 4795 — Variation du pourcentage de poids corporel, des dépenses énergétiques et de l'excrétion d'azote urinaire comparativement aux données de base

Moyenne ± ET	Poids corporel(a) (Δ c. base, %)		Dépenses d'énergie propre(b) (Δ kcal/j c. base)		Excrétion d'azote urinaire(c) (Δ g/j c. base)	
Jour de l'étude	VIH positif	VIH négatif	VIH positif	VIH négatif	VIH positif	VIH négatif
0	-0,1± 0,1	-0,1± 0,3	7,0± 11,0	-29,0± 8,0	-0,10± 0,40	-0,18± 0,38
7	4,5± 0,8	3,4± 0,5	190,0± 32,0	185,0± 24,0	-5,56± 0,57	-4,24± 0,66

(a) La variation de la masse corporelle est exprimée en tant que moyenne (± ET) des écarts (%) du poids du jour, comparativement au poids moyen mesuré pendant la période de base*.

(b) Moyenne (± ET) des écarts entre la dépense énergétique quotidienne et la dépense énergétique moyenne à la base*

(c) Moyenne (± ET) des écarts entre l'excrétion d'azote urinaire quotidienne et l'excrétion d'azote urinaire moyenne à la base*

*Données de base correspondant à la valeur moyenne pour les journées d'hospitalisation -6, -5, -4, -3, -2 et -1

L'efficacité clinique de SEROSTIM a été évaluée dans deux essais cliniques contrôlés (GF 5341 et GF 7033). Sur les 205 sujets atteints du SIDA exposés au VIH, il y avait seulement cinq femmes. Tous les sujets de l'étude ont reçu un traitement anti-VIH. Une étude multicentrique contrôlée à double insu a comparé SEROSTIM, à une dose quotidienne moyenne de 6 mg (0,1 mg/kg/jour) administrée par voie sous-cutanée, à un placebo chez 178 patients souffrant de cachexie associée au SIDA. Les participants de l'étude ont subi une perte involontaire de poids d'au moins 10 % ou pesaient moins de 90 % de la limite la plus basse du poids corporel idéal. Chez 140 patients évaluables (ceux qui ont suivi un traitement de 12 semaines et qui se sont

conformés au traitement établi dans une proportion d'au moins 80 %), le poids dans le groupe SEROSTIM a augmenté d'en moyenne 1,6 kg (3,5 lb). L'écart moyen de la masse corporelle maigre entre le groupe SEROSTIM et le groupe de contrôle a été de 3,1 kg (6,82 lb), mesuré par absorptiométrie biénergétique à rayons X. L'augmentation moyenne du poids et de la masse corporelle maigre et la diminution moyenne de la graisse corporelle ont été considérablement plus élevées dans le groupe traité au SEROSTIM comparativement au groupe de contrôle ($p = 0,011$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, respectivement). Chez les patients du groupe SEROSTIM, on a également noté une augmentation significative de la force et de l'endurance, comme cela a été démontré par une performance supérieure de 13 % sur le tapis roulant ainsi que par une amélioration importante de la qualité de vie en général. L'augmentation de la masse corporelle maigre a en outre été accompagnée d'une diminution du taux de nouvelles affections associées au SIDA.

Tableau 3 — GF 5341 — Poids corporel à la base et à la fin et variation du poids corporel à la fin par groupe de traitement (population du projet thérapeutique)

Variable	Visite	Groupe de traitement	N	Moyenne	ÉT	Médiane	Plage	Valeur p(a)
Poids corporel (kg)	À la base	r-hGH	88	61,67	7,92	61,36	(40,30-83,18)	
		Placebo	83	61,49	7,44	62,27	(41,36-77,27)	
	À la fin(b)	r-hGH	88	62,75	9,45	63,64	(38,64-90,45)	
		Placebo	83	61,58	7,93	61,36	(40,91-80,91)	
Variation du poids corporel (kg)	À la fin (b)	r-hGH	88	1,08	3,97	1,82	(-12,27-9,09)	0,009*
		Placebo	83	0,09	2,92	0,00	(-7,00-9,09)	

(a) Les valeurs p ont été établies avec le test de Wilcoxon
(b) Les données à la fin correspondent à la mesure de poids la plus éloignée dans le temps des données de base
* Signification statistique au niveau 0,05

Table 4 — GF 5341 — Sommaire des statistiques et variation des données de base pour ce qui est du poids corporel (population évaluable)

Variable	Visite	Groupe de traitement	N	Moyenne	ÉT	Plage	Valeur p(a)
Poids corporel (kg)	À la base	r-hGH	69	61,73	7,01	(40,30-82,27)	
		Placebo	71	61,99	7,27	(47,27-77,27)	
	Semaine 12	r-hGH	69	63,37	8,62	(40,60-90,45)	
		Placebo	71	62,11	7,81	(46,36-80,91)	
Variation du poids corporel (kg)	Semaine 12	r-hGH	69	1,63	3,71	(-5,91-9,09)	0,011*
		Placebo	71	0,12	3,11	(-7,00-9,09)	

(a) Les valeurs p à l'égard de la signification des écarts entre groupes de traitement sont tirées d'une analyse du modèle de variance avec le groupe et le site en tant que facteurs

***** Signification statistique au niveau 0,05

Les patients ayant achevé le traitement de 12 semaines étaient admissibles à recevoir un traitement au SEROSTIM (traitement ouvert). Il y avait 48 sujets GH-GH et 53 sujets PL-GH dont le poids corporel a été obtenu à la base et à 3 mois. Puisque cette phase du traitement était ouverte et en raison du nombre limité de patients évaluables, il est difficile d'interpréter les variations de poids et de masse corporelle maigre. Les patients ayant reçu d'abord le placebo ont connu des augmentations importantes du poids moyen (1,4 kg, p=0,012) et de la masse corporelle maigre (2,4 kg, p<0,001), si l'on compare les résultats aux données de départ, au cours de leurs 12 premières semaines de traitement au SEROSTIM. Ces variations ont été d'importance égale à celles qui ont été observées chez les patients traités initialement avec SEROSTIM. Chez les patients ayant reçu SEROSTIM dès le départ dans les essais contrôlés, la variation de poids corporel au cours des 12 semaines de traitement ouvert et la variation de masse corporelle maigre n'ont pas été significatives. On a pu noter une baisse significative du nombre de nouveaux diagnostics d'affectations liées au SIDA au cours du traitement avec (traitement ouvert) pour le groupe ayant reçu SEROSTIM au cours des trois mois précédents.

Tableau 5 — GF 5511 — Poids corporel à la base et à 3 mois et variation du poids corporel au mois 3 (par groupe à l'engagement)

Variable	Visite	Groupe à l'engagement	N	Moyenne	ÉT	Médiane	Plage	Valeur p(a)
Poids (kg)	À la base	GH-GH	48	64,30	7,02	64,62	(48,18, 78,90)	
		PL-GH	53	62,39	7,96	62,27	(46,36, 79,55)	
	Mois 3	GH-GH	48	64,02	7,45	64,77	(47,27, 79,50)	
		PL-GH	53	63,26	8,70	64,55	(39,55, 80,91)	
Variation du poids (kg)	Mois 3	GH-GH	48	-0,27	3,20	-0,15	(-11,36, 10,00)	0,700
		PL-GH	53	0,87	3,27	1,36	(-9,09, 6,36)	0,012*

(a) Les valeurs p ont été établies avec le test de Wilcoxon
* Signification statistique au niveau 0,05

Figure 1 : Études GF 5341 et 5511 : Variations de la composition corporelle (moyenne ± ET)

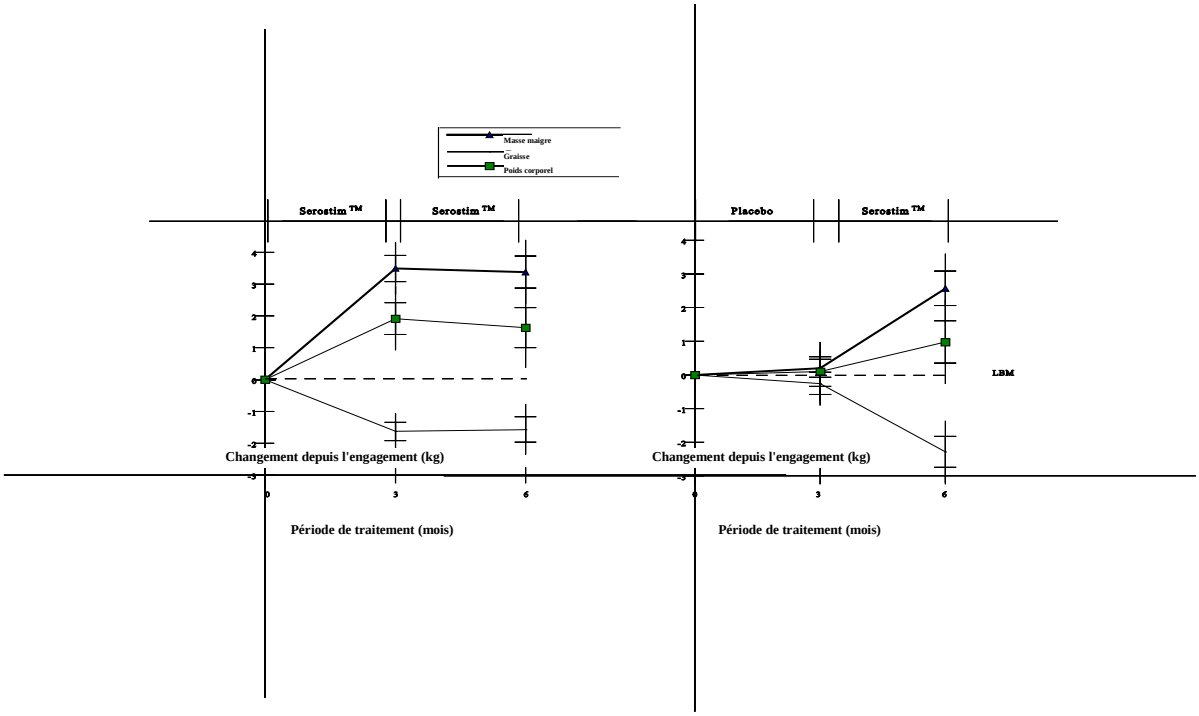
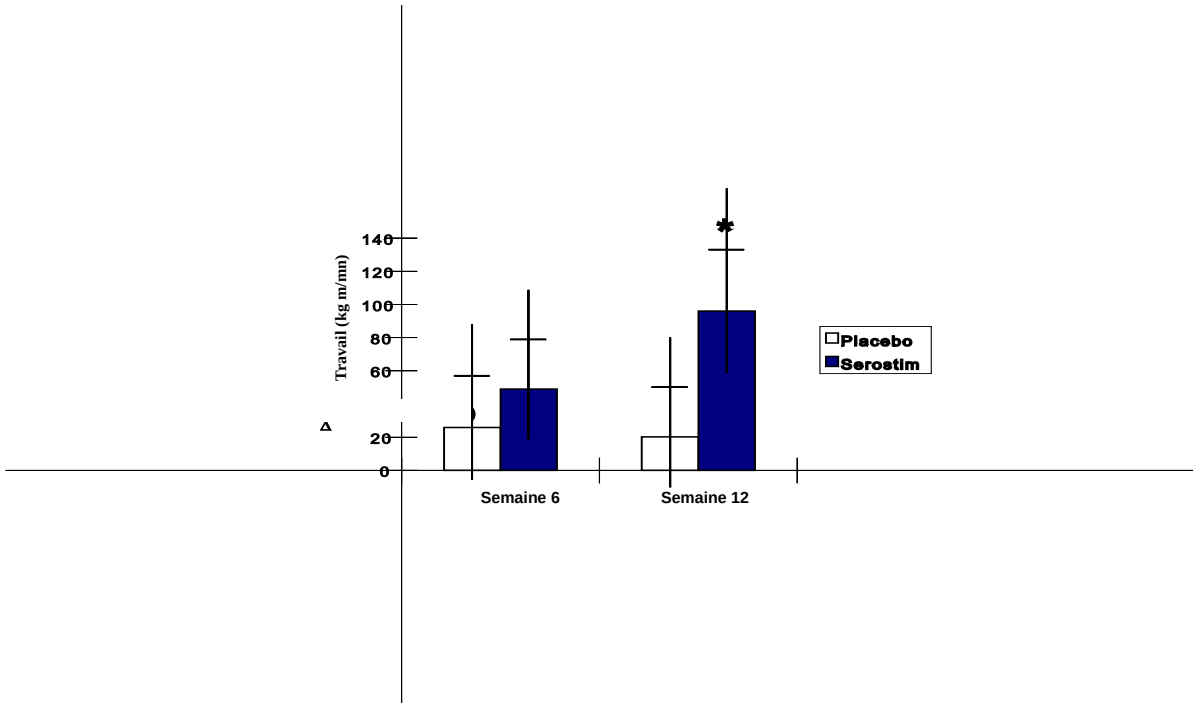


Figure 2 : Étude GF 5341 — Analyse comparative sur tapis roulant placebo contre r-hGH (population évaluable)



*p = 0,039, valeur p selon test de Wilcoxon pour l'écart de traitement

Une seconde étude multinationale, à double insu, contrôlée, a comparé l'administration de SEROSTIM, à raison de 6 mg/jour par voie sous-cutanée, à l'administration d'un placebo. L'étude a été réalisée sur 177 patients atteints de cachexie attribuable au SIDA, qui, sur un ratio 2:1 aléatoire, ont reçu SEROSTIM ou le placebo. Chez les patients évaluables (ceux qui ont suivi un traitement de 12 semaines et ceux qui se sont conformés au traitement établi dans une proportion d'au moins 80 %), il y a eu une augmentation moyenne du poids corporel de 1,6 kg, mais ce changement n'était pas significatif par rapport au placebo (p = 0,110). La raison la plus courante d'abandon de l'étude a été l'apparition de conditions médicales concomitantes ou concurrentes, y compris d'infections opportunistes.

Résultats cliniques combinés

Lorsque les résultats des deux essais cliniques principaux en phase III (GF 5341 et GF 7033) ont été combinés, la qualité de vie en général du groupe qui a reçu SEROSTIM comparativement au groupe placebo s'est améliorée de manière significative. Ces résultats ont été établis à l'aide du questionnaire HIV-PARSE et de l'échelle de bien-être. On a également noté une importante augmentation du compte absolu des neutrophiles dans le groupe traité au SEROSTIM comparativement au groupe placebo. Le tableau ci-dessous récapitule les résultats relatifs à l'efficacité des deux études contrôlées combinées, résultats obtenus sur la période des 3 mois clés.

Tableau 6 : Récapitulatif des résultats relatifs à l'efficacité des essais placebo cliniques contrôlés, sur une période de trois mois (changements observés à partir des données de base)

	SEROSTIM		**Placebo**	
	N	Résultats	n	Résultats
Masse maigre (kg)	69	+3,0*	69	-0,1
Sujets répondants**	69	70 %*	69	12 %
Nombre absolu des neutrophiles (globules/cm^2)	194	+290*	143	-170
Qualité de vie générale				
Questionnaire bien-être (résultat)	69	6,6*	44	5,7
PARSE (% répondants)	138	61 %*	114	45 %
Tapis roulant (kg, m/min)	63	98,62*	60	20,07

** Importante réponse de masse maigre établie à >4 % d'augmentation
* Écart significatif sur le plan statistique avec le placebo à $p<0,05$

TOXICOLOGIE

Une série d'études toxicologiques comprenant des études sur la toxicité à court terme, subaiguës, subchroniques et à long terme ont été réalisées avec SEROSTIM. Les espèces animales utilisées pour ces études comprenaient des souris, des rats et des singes.

Études avec des doses uniques

Six études de toxicité à court terme ont été menées sur des rats, des souris et des singes.

Espèces	**Voie d'administration**	**Dose**	**Observations**
Rats et souris	Sous-cutanée	40 UI/kg (environ 13,3 mg/kg)	Mortalité, signes cliniques, comportement, poids corporel, effets toxiques
Rats et souris	Intraveineuse	40 UI/kg (environ 13,3 mg/kg)	
Rats	Sous-cutanée Orale	250 UI/kg (environ 83,33 mg/kg)	
Rats	Orale	5, 10, 20, 40 UI/kg (environ 1,67, 3,33, 6,67, 13,3 mg/kg)	
Singes	Sous-cutanée	5, 10, 20 UI/kg (environ 1,67, 3,33, 6,67 mg/kg)	
Souris	Orale	5, 10, 20, 40 UI/kg (environ 1,67, 3,33, 6,67, 13,3 mg/kg)	

Les animaux ont été sacrifiés et les examens pathologiques cliniques n'ont révélé aucun effet autre que la présence de vacuoles dans les hépatocytes et de gouttelettes hyalines dans l'épithélium rénal chez une femelle singe du groupe de dosage 20 UI/kg.

Études avec des doses répétées

Six études à long terme sur l'administration sous-cutanée de somatropine ont été effectuées : 2 études de toxicité subaiguës de quatre semaines (l'une chez le rat et l'autre chez le singe), 2 études de treize semaines (l'une chez le rat et l'autre chez le singe) et 2 études de 52 semaines (rats et singes) par voie sous-cutanée.

Études de toxicité de quatre semaines

	RATS (étude de 4 semaines)	**SINGES (étude de 4 semaines)**
Nombre d'animaux	15 animaux /sexe/groupe	3-5 animaux/sexe/groupe
Doses	Injections quotidiennes de 0, 0,2, 1,0, 5,0 et 10,0 UI/kg (environ 0, 0,067, 0,33, 1,6 et 3,33 mg/kg) dans une solution saline bactériostatique	Injections quotidiennes de 0, 0,2, 1,0 et 5,0 UI/kg (environ 0, 0,067, 0,33 et 1,6 mg/kg) de somatropine ou 0,2 et 5 UI/kg d'asellacrine (hGH dérivée de l'hypophyse) dans NaCl 0,9 %.
Observations	Signes cliniques, mortalité, comportement, examens ophtalmologiques, poids corporel, analyses biologiques de l'ingestion d'aliments (rat) et examens post mortem	
Résultats	Le médicament a été bien toléré jusqu'à 10 UI/kg (approximativement 3,33mg/kg). De faibles modifications hématologiques, biochimiques et morphologiques, plus particulièrement dans les groupes 5 et 10 UI/kg (environ 1,6 et 3,33 mg/kg), ont été observées. Ces changements ont été, pour la plupart, réversibles, et aucun n'a semblé porter atteinte à la santé des animaux. La tolérance locale a été satisfaisante.	Le médicament a été bien toléré jusqu'à une concentration de 5 UI/kg (environ 1,6 mg/kg. Aucune des observations n'a semblé être liée au traitement et l'on n'a pas pu clairement identifier d'anticorps contre la hGH.

Études de treize semaines

	RATS (étude de 13 semaines)	**SINGES (étude de 13 semaines)**
Nombre d'animaux	15/sexe/groupe	3/sexe/groupe
Doses	Injections quotidiennes de 0, 0,2, 1,0 et 10,0 UI/kg (environ 0, 0,067, 0,33 et 3,33 mg/kg) de somatropine, ou 0,2 et 10 UI/kg d'asellacrine (hGH dérivée de l'hypophyse) dans une solution de NaCl 0,9 %	Injections quotidiennes de 0, 0,2, 1 et 5 UI/kg (environ 0, 0,067, 0,33 et 1,67 mg/kg) dans une solution de NaCl 0,9 %
Observations	Signes cliniques, mortalité, comportement, examens ophtalmologiques, poids corporel, ingestion d'aliments, analyses biologiques, anticorps anti-hGH (singes) et examens post mortem	
Résultats	Pas de signe évident de toxicité, un certain nombre de changements mineurs ont été observés, attribuables principalement à l'activité de l'hormone hétérologue administrée pendant une période de temps prolongée.	Des taux supérieurs de GOT, GPT, -GTP et LAP relevés chez les mâles du groupe 5 UI (environ 1,67 mg) (sans changement histologique sous-jacent au foie) ont été les seules modifications liées au médicament. Aucun anticorps anti-hGH n'a été détecté.

Études de cinquante-deux semaines

	RATS (étude de 52 semaines)	**SINGES (étude de 52 semaines)**
Nombre d'animaux	20-30/sexe/groupe	4/sexe/groupe
Doses	Injections quotidiennes de 0, 0,2, 0,6 et 1,8 UI/kg (environ 0, 0,067, 0,2 et 0,6 mg/kg) dans une solution de NaCl 0,9 %	Injections quotidiennes de 0, 0,2, 0,6 et 1,8 UI/kg (environ 0, 0,067, 0,2 et 0,6 mg/kg) dans une solution de NaCl 0,9 %
Observations	Signes cliniques, mortalité, comportement, examens ophtalmologiques, poids corporel, ingestion d'aliments (rat), analyses biologiques, anticorps anti-hGH et examens post mortem	
Résultats	Aucun décès lié au traitement. Dix rats sont morts de causes accessoires ou d'une pathologie connexe spontanée. Aucun signe clinique en rapport avec le traitement. Pas de modifications cliniques au site d'injection. Poids corporel et consommation d'aliments non modifiés. Aucune anomalie oculaire en rapport avec le traitement n'a été observée. Augmentation mineure du taux de glucose sérique chez les mâles recevant des concentrations élevées. Tous les rats avaient développé des taux élevés d'anticorps à la 12^{e} semaine; ces anticorps étaient encore présents 8 semaines après la fin de l'étude. Légère tendance à une augmentation du poids moyen absolu des glandes surrénales et de la rate sans corrélation avec la dose; corrélation partielle possible avec une légère augmentation du poids corporel. Aucune modification liée au produit en ce qui a trait à l'aspect anatomique et histologique. Quelques changements locaux liés au traumatisme d'injection chez les rats traités et de contrôle.	Aucun décès lié au traitement. Un animal mâle (0,6 UI/kg/jour [environ 0,2 mg/kg]) est mort au jour 245 (traumatisme accidentel). Aucune modification clinique ou biologique attribuable à la molécule. Aucun changement apparent aux points d'injection. Aucun anticorps anti-hGH détecté. L'examen post mortem n'a pas montré de modification attribuable à la molécule. L'examen histologique a révélé un traumatisme d'injection, de gravité et fréquence comparables entre les animaux traités et de contrôle.

Autres études

Pouvoir de sensibilisation

Le pouvoir de sensibilisation de la somatropine, de la solution saline bactériostatique et du méta-crésol a été évalué dans un test de maximisation sur des cobayes. Des groupes de 20 cobayes albinos mâles Dunkin Hartley ont reçu une injection intradermique et épicutanée de somatropine reconstituée avec de la solution saline bactériostatique ou du méta-crésol 0,3 %, avec de la solution saline bactériostatique, avec une solution de NaCl 0,9 % ou avec du méta-crésol 0,3 % seul. Aucun animal n'a présenté de réaction positive quand il a été exposé à un patch dermique sous pansement occlusif. Dans le groupe testé avec le produit reconstitué avec solution saline bactériostatique, 40 % et 50 % des animaux ont été positifs, respectivement, à la première et à la deuxième exposition intradermique. Quand le produit a été reconstitué avec le méta-crésol, il a provoqué une anaphylaxie grave après exposition intradermique, en raison de la forte dose utilisée dans cette étude. Au cours de l'étude utilisant la solution saline bactériostatique comme diluant, des doses plus faibles ont été injectées et seule une réaction cutanée modérée, secondaire à la sensibilisation, a été observée chez les cobayes. La molécule semble être responsable d'une

sensibilisation modérée chez les cobayes, ce qui est compréhensible dans la mesure où la protéine humaine présente dans le produit est hétérologue pour l'espèce, mais ces événements ne devraient pas se produire chez l'humain.

Pouvoir irritant
Un essai étudiant les risques d'irritation oculaire et dermique de la molécule sur des lapins n'a mis en évidence aucune anomalie.

Mutagénicité
Une série d'études de mutagenèse ont été effectuées, notamment le test d'Ames, le test de conversion des gènes chez *S. cerevisiae*, la synthèse de l'ADN non programmée dans les cellules HeLa cultivées, l'aberration chromosomique dans des lymphocytes humains cultivés *in vitro* et un test micro-nucléaire, afin d'évaluer le pouvoir mutagène de la somatropine.

Aucune activité mutagénique ni clastogénique n'a été observée avec la somatropine pour les tests mentionnés ci-dessus.

RÉFÉRENCES

1. Facklam T, Maillard F, Nguyen D. Characterization of human growth hormone produced by genetically engineered mammalian cells. In: Biosynthetic GH and GHRH: Basic and Clinical Aspects. Eds: Chiumello G, di Natale B. 1988;Serono Symposium Review No 18:5-20,

2. Raben MS. Growth Hormone. New Engl J Med 1962;266(2):32-36.

3. Bukar JG, Jackson L, Muro J, Jenks BH, Bakst R, Brodsky M, Gesundheit N. 1994. Effect of a combination of growth hormone (rhGH) and insulin-like growth factor-1 (rhIGF-1) on the appetite of HIV-1+ patients (pts) with weight (wt) loss. Int Conf Aids. 222.

4. Castro MA, Pereiro C, Pedreira JD, Lopez S, Torron R, Otero M. 1993. Alterations in body mass index (BMI) and weight in progressive HIV disease. Int Conf AIDS. 9:529. (a).

5. Chlebowski RT, Grosvenor M, Bernhard NH, Morales LS, Bulcavage LM. 1989. Nutritional status, gastrointestinal dysfunction, and survival in patients with AIDS. Am J Gastroenterol. 84:1288-1293.

6. Chlebowski RT. 1985. Significance of altered nutritional status in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Nutr Cancer; 7(1 & 2):85-91.

7. Falutz J, Deutsch G, Tsoukas C. 1992. Alterations in body mass index (BMI) in progressive HIV disease. Int. Conf AIDS. 8:(a).

8. Grunfeld C, Feingold KR. 1992. Metabolic distrubances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrom. N Engl J Med. 327:329-337.

9. Grunfeld C, Kotler DP. 1992. Wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. Semin Liver Dis. 12:175-187.

10. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN, Jr. 1989. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. Am J Clin Nutr. 50:444-447.

11. Kotler DP. 1993. Effect of malnutrition of the progression of AIDS. HIV. 3:17-23.

12. Krentz AJ, Koster FT, Crist D, Finn K, Johnson LZ, Boyle PJ, Schade DS. 1993. Anthropometric, metabolic, and immunological effects of recombinant human growth hormone in AIDS and AIDS-related complex. JAIDS. 6:245-251.

13. Laurence J, Grimison B, Gonenne A. 1992. Effect of recombinant human growth hormone on acute and chronic human immunodeficiency virus infection in vitro. Blood. 79:467-472.

14. Manson JM, Smith RJ, Wilmore DW. 1988. Growth hormone stimulates protein synthesis during hypocaloric parenteral nutrition. Ann Surg. 208:136-142.

15. Mulligan K, Hellerstein MK, Neese RA, Grunfeld C, Schambelan M. 1993. Effects of recombinant human growth homrone (rhGH) on lipid metabolism in persons with HIV-associated wasting. Int Conf Aids. 9:500.

16. Ott M, Lembcke B, Fischer H, Jager R, Polat H, Geier H, Rech M, Staszewwki S, Helm EB, Casparay WF. 1993. Early changes of body composition inhuman immunodeficiency virus-infected patients: Tetrapolar body impedance analysis indicates significant malnutrition. Am J. Clin Nutr. 57:15-19.

17. Yarasheski KE. 1995. Growth hormone effects on metabolism, body composition, muscle mass, and strength. 285-312.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

[Pr]SEROSTIM[MD] 5 mg/flacon
(somatropine pour injection)

Le présent dépliant constitue la PARTIE III d'une « Monographie de Produit » en trois parties; il a été publié à la suite de l'approbation de la vente au Canada du médicament et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le dépliant n'est qu'un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements à propos de SEROSTIM. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez contacter votre fournisseur de soins de santé.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Indication de SEROSTIM
SEROSTIM est indiqué dans le traitement de la cachexie attribuable au VIH avec catabolisme, perte de poids et émaciation.

Mécanisme d'action de SEROSTIM
La cachexie associée au VIH est un trouble métabolique caractérisé par des anomalies spécifiques d'un métabolisme intermédiaire ayant pour conséquence une perte de poids, une déplétion inappropriée de la masse maigre et une préservation paradoxale des graisses corporelles. La masse maigre comprend les muscles squelettiques principaux, les organes, le sang et les fractions sanguines. La déplétion de la masse maigre entraîne une faiblesse musculaire, une défaillance des organes, une insuffisance immunitaire, une inanition générale, puis la mort. Contrairement à une intervention nutritionnelle dans le cas de cachexie attribuable au VIH, au cours de laquelle l'apport de calories est en majorité converti en graisses corporelles, soit un phénomène essentiellement inerte pour l'équilibre métabolique quotidien, les effets anabolisants et anti-cataboliques du traitement à la somatropine ont entraîné une augmentation rapide et soutenue de la masse maigre et une diminution de la graisse corporelle. Du fait de l'effet dominant du gain de masse maigre, le poids corporel a également augmenté de façon conséquente.

Contre-indications de SEROSTIM
SEROSTIM est contre-indiqué et ne doit pas être administré dans les cas suivants :

- Maladies aiguës graves attribuables à des complications d'une chirurgie cardiaque ou abdominale ou de traumatismes multiples ou en présence d'une insuffisance respiratoire aiguë.
- Tumeur intracrânienne sous-jacente en progression. La tumeur intracrânienne doit être inactive et le traitement anticancéreux doit être terminé et présenter des signes de rémission avant le début d'un traitement. La prise de SEROSTIM doit être interrompue en cas de preuves de récurrence. On doit vérifier fréquemment la progression ou la récurrence de la maladie sous-jacente chez ces patients.
- Hypersensibilité ou réaction allergique antérieure à la somatropine, à l'un de ses excipients ou à tout composant du contenant.
- Néoplasie active (récemment diagnostiquée ou récurrente). Tout traitement antitumoral doit être terminé avant le début du traitement par SEROSTIM et doit être interrompu en cas de croissance récurrente avérée de la tumeur.
- Diabète.
- Rétinopathie diabétique à évolution chronique ou pré-chronique.

Composant médicamenteux de SEROSTIM :
Le nom courant de l'ingrédient actif contenu dans SEROSTIM est la somatropine.

Composants non médicamenteux de SEROSTIM :
Chaque flacon de SEROSTIM contient les ingrédients non médicamenteux suivants : sucrose, acide phosphorique et hydroxyde de sodium.

SEROSTIM 5 mg/flacon est fourni avec de l'eau stérile.

Formes posologiques de SEROSTIM
SEROSTIM est offert sous forme de poudre lyophilisée stérile, apyrogène.

SEROSTIM est offert en flacon de 5 mg avec des flacons de diluant (eau stérile pour injection).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant d'utiliser SEROSTIM, parlez à votre médecin ou pharmacien si vous :

- $ êtes sensible à la somatropine ou à tout autre ingrédient de SEROSTIM;
- $ êtes enceinte ou allaitez;
- $ présentez une affection aiguë attribuable à

des complications des suites d'une chirurgie cardiaque ou abdominale ouverte ou d'un traumatisme accidentel multiple ou encore souffrez d'une insuffisance respiratoire aiguë;
- $ manifestez une hyperglycémie;
- $ éprouvez une turgescence accrue (gonflement non oedémateux, particulièrement des mains et des pieds) et de l'inconfort musculo-squelettique [douleur, enflure et(ou) raideur];
- $ manifestez un syndrome du canal carpien.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Au cours d'essais cliniques dans lesquels tous les patients ont reçu des médicaments antirétroviraux concomitants, aucune augmentation observable de la charge virale plasmatique après le traitement avec SEROSTIM (somatropine pour injection) n'a été notée avec l'analyse quantitative de l'ARN-VIH. Les patients présentant une cachexie associée au SIDA appelés à suivre un traitement avec SEROSTIM devraient également recevoir une thérapie antirétrovirale concomitante approuvée.

Aucune étude officielle sur l'interaction médicamenteuse n'a été faite chez les patients traités avec SEROSTIM.

Les interactions avec les aliments, les produits à base de plantes ou les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie
SEROSTIM doit être administré quotidiennement par voie sous-cutanée au coucher selon le dosage recommandé ci-dessous :

Poids	Dose*
> 55 kg	6 mg s.-c. par jour
45-55 kg	5 mg s.-c. par jour
35-45 kg	4 mg s.-c. par jour

* En fonction d'un dosage quotidien approximatif de 0,1 mg/kg

Chez les patients qui pèsent moins de 35 kg, SEROSTIM doit être administré à une dose quotidienne de 0,1 mg/kg par voie sous-cutanée au coucher.

Le traitement avec SEROSTIM doit être exécuté sous la surveillance d'un médecin spécialisé.

Préparation de SEROSTIM pour l'administration
Voici le matériel dont vous aurez besoin pour procéder à l'injection de SEROSTIM :

- 3 tampons alcoolisés
- Un coton-tige
- Une seringue de 3 cc et une aiguille de calibre 23 pour le mélange.
- Une seringue à insuline BD pour l'injection
- 1 flacon de SEROSTIM
- Un flacon de diluant (vous avez besoin de ce liquide stérile — le diluant — pour dissoudre la poudre de SEROSTIM et la rendre injectable).
- Un contenant sécurisé pour l'élimination des seringues, des flacons et des aiguilles souillées.

Utilisez toujours des aiguilles et seringues stériles à l'emballage non ouvert et gardez les aiguilles recouvertes de leur capuchon jusqu'au moment de leur utilisation.

CONSEIL : Votre médecin ou votre infirmière vous expliquera quelle quantité de diluant ajouter au flacon de SEROSTIM et quelle quantité de SEROSTIM injecter.

Préparation pour l'injection de SEROSTIM
1. Commencez par choisir une surface plane et propre (comme un comptoir de cuisine ou de salle de bains).
2. Lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau et du savon afin d'éliminer tout risque d'infection.
3. Vérifiez la date de péremption du flacon de SEROSTIM.

Prélèvement du diluant
1. Tournez délicatement le capuchon de la longue aiguille montée sur la seringue et enlevez-le.
2. Tirez sur le piston de la seringue au niveau recommandé par votre médecin ou infirmière pour faire entrer de l'air dans la seringue.
3. Enlevez le couvercle à soulever du flacon de diluant et jetez-le. Essuyez le bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon alcoolisé.
4. Tenez fermement le flacon sur le dessus du comptoir. Enfoncez l'aiguille dans le bouchon du flacon de diluant de SEROSTIM. Poussez sur le piston de la seringue et injectez l'air dans le flacon.
5. Retournez le flacon la tête en bas. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille reste dans le liquide. Tirez à nouveau sur le piston de la seringue jusqu'à ce que vous ayez retiré la quantité de diluant suggérée

par votre médecin ou infirmière et atteint la marque correspondante sur le corps de la seringue.
6. Si des bulles d'air apparaissent dans la seringue, poussez doucement sur le mandrin de la seringue pour chasser l'air dans le flacon. Vous pourriez devoir tapoter doucement la seringue pour chasser les bulles. Aspirez davantage de diluant, au besoin, jusqu'à ce que vous ayez la quantité prescrite par votre médecin.
7. Retirez l'aiguille du diluant.

CONSEIL : Veillez à ne pas toucher une aiguille décapuchonnée avec vos doigts ni à laisser l'aiguille entrer en contact avec quoi que ce soit.

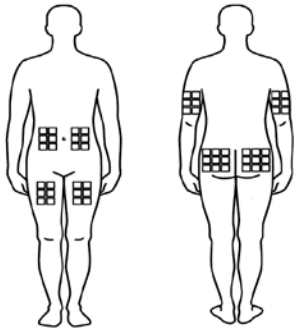
Mélange de SEROSTIM
1. Enlevez le couvercle à soulever du flacon de SEROSTIM et jetez-le dans un contenant approprié. Essuyez le bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon alcoolisé.
2. Avec la même seringue, insérez la longue aiguille dans le bouchon du flacon de SEROSTIM. Placez doucement l'extrémité de l'aiguille contre la paroi interne du flacon. Injectez lentement le diluant en faisant en sorte que le jet de diluant soit dirigé contre la paroi du flacon. NE DIRIGEZ PAS LE JET SUR LA POUDRE BLANCHE au fond du flacon.
3. Retirez l'aiguille et jetez-la dans un contenant approprié.
4. Faites tournoyer doucement (n'agitez pas) le flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. Le mélange SEROSTIM doit être clair. S'il reste trouble, laiteux ou grumeleux, ne l'utilisez pas.

CONSEIL : Si SEROSTIM devient laiteux après avoir été mélangé, retournez-le à votre pharmacien ou infirmière.

Préparation de SEROSTIM pour l'injection
1. Essuyez à nouveau le bouchon en caoutchouc du flacon de SEROSTIM avec un tampon alcoolisé.
2. Prenez la seringue à insuline ayant une petite aiguille et enlevez avec précaution le capuchon de l'aiguille.
3. Tirez sur le piston de la seringue au niveau recommandé par votre médecin ou infirmière pour faire rentrer de l'air dans la seringue.
4. En la tenant droite, insérez lentement l'aiguille à travers le centre du bouchon en caoutchouc du flacon de SEROSTIM qui vient d'être mélangé. Poussez doucement sur le piston de l'aiguille pour injecter l'air dans le flacon.
5. Retournez le flacon la tête en bas avec la seringue et l'aiguille toujours dedans, en tenant le flacon dans une main. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille est bien dans la solution. Avec votre autre main, tirez doucement sur le piston jusqu'à ce que vous ayez la quantité prescrite de SEROSTIM dans la seringue.
6. Retirez doucement l'aiguille du flacon.
Tenez la seringue à la verticale et tapez délicatement dessus. Remettez le capuchon en plastique sur l'aiguille jusqu'au moment de l'injection. L'injection doit être effectuée le plus tôt possible après le remplissage de la seringue. Ne conservez pas SEROSTIM dans la seringue.

CONSEIL : Veillez à ne pas toucher une aiguille décapuchonnée avec vos doigts ni à laisser l'aiguille entrer en contact avec quoi que ce soit.

Choix du site d'injection
Vous devez choisir un point d'injection différent



chaque jour, alternant les bras, les jambes et l'abdomen. Les fesses peuvent également être utilisées (voir l'illustration des points d'injection). Consignez les points d'injection sur un calendrier. L'utilisation du même site à répétition peut causer une infection ou une irritation.

Illustration des points d'injection

Injection de SEROSTIM
1. Nettoyez la peau du site d'injection avec un tampon alcoolisé en faisant un mouvement circulaire.
CONSEIL : Laissez sécher la peau après l'avoir nettoyée à l'alcool afin de réduire la sensation de pincement.
2. Enlevez le capuchon de l'aiguille et, de la main avec laquelle vous écrivez, prenez la seringue et tenez-la comme un crayon.
3. Pincez un amas de peau et tenez-le pendant que vous insérez rapidement et complètement l'aiguille à un angle de 90°. Avec votre index, poussez sur le piston de la seringue pour injecter le médicament. Prenez le temps nécessaire pour injecter toute la solution, par exemple en comptant jusqu'à 5.
CONSEIL : Pour l'injection, il faut peu de force, mais un geste vif.
4. En relâchant la peau, retirez l'aiguille dans le même angle que celui de l'injection. Placez le coton-tige sur le site d'injection et appliquez une légère pression.

5. Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille. Éliminez soigneusement le capuchon ainsi que toutes les aiguilles et seringues utilisées dans un contenant approprié après une seule utilisation.
CONSEIL : N'utilisez JAMAIS la même aiguille deux fois.

Les contenants à rebut doivent être faits de plastique épais, imperforables, avec un couvercle solide, par exemple, une bouteille de boisson gazeuse vide. Les contenants peuvent être retournés à la clinique pour être éliminés ou vous pouvez contacter votre pharmacien pour savoir comment éliminer en toute sécurité les seringues souillées.

Points à retenir
1. Établissez une routine : faites l'injection à la même heure chaque soir avant le coucher.
2. Avant de mélanger le médicament, entreposez les flacons à la température ambiante.
3. Les flacons de SEROSTIM reconstitués avec le diluant fourni (eau stérile pour injection, USP) doivent être utilisés immédiatement (au cours des trois heures suivantes) et toute solution restante doit être jetée.
4. Vérifiez toujours la date de péremption du produit.
5. N'utilisez pas le produit s'il devient laiteux, grumeleux ou change de couleur.
6. Assurez-vous que la dose correspond exactement à la quantité prescrite.
7. Permutez les sites d'injection chaque fois, comme vous en avez discuté avec l'infirmière.
8. Si vous avez des doutes quant à la reconstitution du médicament ou si vous éprouvez de la difficulté avec la procédure d'injection, contactez votre médecin ou votre infirmière.

Surdose
Il n'y a pas d'antidote connu au SEROSTIM ni de traitement spécifique en cas de surdose, outre l'arrêt du traitement et l'observation du patient. En cas de surdose, il faut surveiller chez le patient tout signe ou symptôme d'effets ou de réactions indésirables et intervenir avec le traitement symptomatique approprié, au besoin.

En cas de surdose médicamenteuse, communiquez avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de la région immédiatement, même si aucun symptôme n'est constaté.

Dose omise
Si vous oubliez de faire votre injection une journée, ne doublez pas la dose suivante. Si vous oubliez plus d'une dose, contactez votre médecin pour obtenir des conseils sur la façon de procéder.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Les réactions indésirables les plus fréquentes signalées pendant les essais cliniques et possiblement associées à SEROSTIM ont été de l'inconfort musculo-squelettique et une augmentation de la turgescence (gonflement non oedémateux, particulièrement des mains et des pieds). Ces symptômes ont généralement été qualifiés par les investigateurs comme étant légers à modérés et se sont habituellement apaisés avec la poursuite du traitement.

Les effets indésirables cliniques observés au cours des 12 premières semaines d'étude chez au moins 10 % des patients ayant pris SEROSTIM pendant deux essais contrôlés sont énumérés ci-dessous par groupe de traitement.

Effet secondaire	SEROSTIM n=205 %	Placebo n=150 %
Inconfort musculo-squelettique	53,7	33,3
Fièvre	31,2	29,3
Turgescence accrue	27,3	2,7
Diarrhée	25,9	20
Neuropathie	25,9	17,3
Nausées	25,9	16
Céphalées	19	20,7
Douleur abdominale	17,1	18,7
Fatigue	17,1	16
Leucopénie	15,1	24,7
Protéinurie	15,1	9,3
Granulocytopénie	14,1	21,3
Lymphadénopathie	14,1	16
Anorexie	12,2	8,7
Anémie	12,2	9,3
Vomissements	11,7	8,7
Hausse SGOT	11,7	12
Insomnie	11,2	9,3
Tachycardie	11,2	6
Hyperglycémie	10,2	6
Hausse SGPT	10,2	5,3

La liste d'effets indésirables présentée ici n'est pas exhaustive. Si le patient manifeste des symptômes inhabituels quelconques ou des effets indésirables, vous devez les signaler immédiatement au médecin. Il est également sage de discuter de la possibilité d'effets indésirables avec le médecin avant de commencer le traitement.

ENTREPOSAGE DE SEROSTIM

Avant la reconstitution (mélange)
Produit lyophilisé
Entreposez le produit SEROSTIM lyophilisé à 25 °C ou moins (température ambiante).

N'utilisez pas SEROSTIM après la date de péremption inscrite sur l'étiquette.

Après la reconstitution (mélange)
Produit reconstitué
Lorsque SEROSTIM est reconstitué avec le diluant fourni (eau stérile pour injection, USP), la solution reconstituée doit être administrée immédiatement (au cours des trois heures suivantes). Bien que cela ne soit pas recommandé, la solution peut être conservée pendant jusqu'à 24 heures à entre 2 et 8 °C. Puisque la solution reconstituée ne contient aucun agent de conservation, toute solution restante doit être jetée après l'injection de la dose prescrite.

SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable présumé associé à l'utilisation de produits de santé à Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- Effectuez le signalement en ligne sur http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php
- Téléphonez sans frais au 1 866 234-2345
- Remplissez un formulaire de signalement Canada Vigilance et :
  - Envoyez-le par télécopie sans frais au 1 866 678-6789, ou
  - Envoyez-le par courriel à :
  Programme Canada Vigilance
  Santé Canada
  Indice postal : 0701D
  Ottawa, Ontario
  K1A 0K9

  Les étiquettes affranchies, le formulaire de signalement Canada Vigilance et les lignes directrices de signalement d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada à l'adresse suivante : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php.

REMARQUE : si vous avez besoin de renseignements concernant la gestion des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus en écrivant à:

EMD Serono, une division d'EMD Inc., Canada
2695 North Sheridan Way,
Suite 200
Mississauga, Ontario, Canada
L5K 2N6

Ce dépliant a été préparé par EMD Serono, une division d'EMD inc., Canada.

Dernière révision : mars 17