

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Saizen^{MD}

Somatropine pour injection
Poudre lyophilisée pour reconstitution

3,33 mg/flacon et 5 mg/flacon

Pr Saizen^{MD} click.easy^{MD}

Somatropine pour injection
Poudre lyophilisée pour reconstitution

8,8 mg (5,83 mg/ml)

Pr Saizen^{MD}

Somatropine
Solution pour injection dans une cartouche

6 mg (5,83 mg/ml)

12 mg (8 mg/ml)

20 mg (8 mg/ml)

Norme pharmaceutique : reconnue

Classification thérapeutique: hormone de croissance d'origine humaine

EMD Serono, une filiale d'EMD Inc., Canada
2695 North Sheridan Way, bureau 200
Mississauga, Ontario, Canada L5K 2N6
www.emdserono.ca
EMD Serono est une filiale de Merck KGaA, Darmstadt,
Allemagne

No de contrôle d'envoi : 220772

Date d'autorisation: 21 decembre 2018

^{MD} Marque déposée de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne

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.....	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	41
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	42
SURDOSAGE	45
MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	45
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	47
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	49
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	49
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	52
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	52
ESSAIS CLINIQUES	53
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	69
TOXICOLOGIE	74
RÉFÉRENCES	79
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....	83
Pr [®] SAIZEN ^{MD} 3,33 MG ET 5 MG.....	83
PARTIE III:RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....	90
Pr [®] SAIZEN ^{MD} 8,8 MG (5,83 MG/ML) CLICK.EASY	90
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....	101
Pr [®] SAIZEN ^{MD} 6 MG (5,83 MG/ML), 12 MG (8 MG/ML), 20 MG (8 MG/ML) EN CARTOUCHES	101

Pr Saizen^{MD}
Somatropine pour Injection
Poudre lyophilisée pour reconstitution

3,33 mg/flacon et 5 mg/flacon

Pr Saizen^{MD} click.easy
Somatropine pour injection
Poudre lyophilisée pour reconstitution

8,8 mg (5,83 mg/ml)

Pr Saizen^{MD}
Somatropine
Solution pour injection dans une cartouche

6 mg (5,83 mg/ml)

12 mg (8 mg/ml)

20 mg (8 mg/ml)

PARTIE I :RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement pertinents
Injection sous-cutanée ou injection intramusculaire	Poudre lyophilisée pour reconstitution/3,33 mg/flacon, 5 mg/flacon	<i>Pour une liste complète, voir la section FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION et CONDITIONNEMENT.</i>
Injection sous-cutanée	Poudre lyophilisée pour reconstitution/8,8 mg (5,83 mg/ml) click.easy Solution pour injection dans une cartouche/6 mg (5,83 mg/ml), 12 mg (8 mg/ml), 20 mg (8 mg/ml)	

DESCRIPTION

SAIZEN (somatropine pour injection), une hormone de croissance humaine recombinante, est disponible en doses de 3,33 mg/fiole et 5 mg/fiole.

SAIZEN 8,8 mg (5,83 mg/ml) click.easy (somatropine pour injection) est un nouveau format de SAIZEN pré-assemblé contenant une cartouche de solvant bactériostatique (méta-crésol 0,3 % [p/v] dans de l'eau pour injection), le tout présenté dans un dispositif de reconstitution appelé click.easy.

SAIZEN (somatropine, solution pour injection dans une cartouche) 6 mg (5,83 mg/ml), 12 mg (8 mg/ml) et 20 mg (8 mg/ml) sont de formats de SAIZEN à utiliser avec l'auto-injecteur électromécanique easypod^{MD} ou le stylo injecteur aluetta^{MC}.

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. Une grande boucle est formée par une liaison disulfure entre les résidus Cys⁵³ et Cys¹⁶⁵. Une seconde boucle, plus petite, est formée par une liaison disulfure près de l'extrémité carboxylique entre les résidus Cys¹⁸² et Cys¹⁸⁹. La solution obtenue est un liquide légèrement opalescent. Elle est produite par la technologie recombinante (ADNr) dans un système d'expression de cellules de mammifères. Sur le plan thérapeutique, SAIZEN est également équivalent à l'hormone de croissance d'origine hypophysaire.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Voici les indications de SAIZEN.

Indications pédiatriques

Insuffisance ou déficit en hormone de croissance

SAIZEN est indiqué pour le traitement à long terme d'enfants ayant une insuffisance de croissance provoquée par une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance endogène. Pour ce diagnostic, d'autres causes d'insuffisance de croissance doivent être écartées.

Syndrome de Turner

SAIZEN est indiqué pour le traitement de l'insuffisance staturale chez les filles présentant une dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) quand les épiphyses ne sont pas fermées.

Insuffisance rénale chronique

SAIZEN est indiqué pour le traitement du retard de croissance chez les enfants attribuable à une insuffisance rénale chronique.

Petite taille pour l'âge gestationnel (AG)

SAIZEN est indiqué pour le traitement des troubles de croissance (écart type pour la taille actuelle < -2) chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et(ou) une taille à la naissance inférieurs à -2 écarts types et qui ne sont pas parvenus à rattraper leur retard de croissance (score de déviation standard pour la vitesse de croissance < 0 pendant la dernière année) à l'âge de 2 ans ou au-delà.

Indication chez l'adulte

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte

SAIZEN est indiqué comme traitement substitutif chez les patients adultes présentant un déficit en hormone de croissance (DHC), acquis ou idiopathique, diagnostiqué par un test dynamique unique pour le déficit en hormone de croissance (pic GH ≤ 5 $\mu\text{g/l}$). Les patients ayant un déficit en hormone de croissance apparu pendant l'enfance doivent refaire le test avant le début du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

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

- Maladie critique aiguë avec complications survenant après une intervention chirurgicale cardiaque ou abdominale, de polytraumatismes ou une insuffisance respiratoire aiguë. Les études cliniques ont démontré que de fortes doses de somatropine sont associées à une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Chez les patients dont les épiphyses sont fermées, SAIZEN n'a aucun effet sur les zones de croissance cartilagineuses de l'os long. Le traitement des troubles de croissance pédiatriques avec SAIZEN doit être arrêté quand le patient atteint une taille adulte satisfaisante ou quand les épiphyses fusionnent.
- En présence du développement d'une tumeur intracrânienne sous-jacente. La tumeur intracrânienne doit être inactive, avec signes de rémission, avant le début du traitement par SAIZEN et ce dernier doit être interrompu si l'on observe des signes d'activité récurrente. On doit vérifier fréquemment la progression ou la récurrence de la maladie sous-jacente chez ces patients.
- Les patients qui présentent une hypersensibilité à la somatropine ou à l'un des excipients contenus dans les deux formulations : poudre lyophilisée pour reconstitution (et solvant) et solution pour injection dans une cartouche.
- Néoplasie active (nouvellement diagnostiquée ou récurrente). Toute néoplasie préexistante doit être inactive. Le traitement par somatropine doit être interrompu si l'on observe des signes de croissance récurrente de la tumeur.
- Rétinopathie diabétique à évolution chronique ou pré-chronique.

La somatropine est contre-indiquée chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi souffrant d'obésité sévère, ayant des antécédents d'obstruction des voies respiratoires supérieures ou d'apnée du sommeil ou souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë. Des cas de mort subite ont été signalés lors de l'utilisation de la somatropine chez de tels patients. Le traitement par SAIZEN n'est pas indiqué pour le traitement des patients pédiatriques souffrant d'un retard de croissance dû à un syndrome de Prader-Willi confirmé par une étude génétique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).

Le traitement avec SAIZEN doit être interrompu chez des patients gravement malades.

SAIZEN n'est pas recommandé pendant la grossesse ni l'allaitement.

Chez les enfants atteints de maladies rénales chroniques, le traitement par somatropine doit être interrompu au moment de la transplantation rénale.

Aucun traitement par SAIZEN reconstitué avec le diluant bactériostatique ne doit être administré aux patients sensibles à l'alcool benzylique ou au conservateur, métacrésol, présent dans le diluant.

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement par SAIZEN ne doit pas être administré sans les conseils réguliers d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et la gestion des troubles de la croissance : Insuffisance ou déficience en hormone de croissance, syndrome de Turner, insuffisance rénale chronique, enfants nés petits pour l'âge gestationnel ou patients adultes atteints d'une déficience en hormone de croissance ayant débuté à l'enfance ou à l'âge adulte.
- SAIZEN ne doit être utilisé que si, après reconstitution, la solution obtenue est claire et dépourvue de particules (voir *Partie III RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR/Utilisation appropriée de ce médicament*).
- L'alcool benzylique, utilisé comme conservateur dans l'eau bactériostatique pour injections, USP, a été signalé comme toxique chez certains nouveau-nés*. Lors de l'administration aux nouveau-nés, SAIZEN doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour injections, USP. N'utiliser qu'une dose reconstituée par fiole d'hormone de croissance et jeter la portion inutilisée.
- Des cas de décès associés à l'utilisation de l'hormone de croissance ont été signalés chez des patients pédiatriques atteints du syndrome de Prader-Willi sujets à un ou plusieurs des facteurs de risques suivants : obésité sévère, antécédents d'insuffisance respiratoire, d'apnée du sommeil ou infection respiratoire non identifiée [c.-à-d. non diagnostiquée précédemment/moyennement symptomatique] (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Maladie congénitales).

* Un nourrisson, ou nouveau-né, est un enfant âgé de moins de 28 jours

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il convient de varier les sites d'injection afin d'empêcher la lipoatrophie localisée, notamment dans le cas d'une administration sous-cutanée de longue durée de SAIZEN.

Des problèmes de rétention d'eau sont à prévoir au cours du traitement par substitution de l'hormone de croissance chez les adultes. L'hormone de croissance augmente la rétention de sodium et provoque une expansion du volume extracellulaire. Cet effet antinatriurétique semble se manifester par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine-aldostérone. Des événements indésirables, notamment l'œdème périphérique, un gonflement des articulations, une myalgie, une arthralgie, une paresthésie, un syndrome du canal carpien ou une hypertension intracrânienne bénigne peuvent être des manifestations cliniques de la rétention d'eau et semblent être plus fréquents chez les patients âgés dont la maladie s'est déclarée à l'âge adulte (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Cependant, ces symptômes/signes sont généralement temporaires et dépendent de la dose administrée. Il convient donc de réduire la dose selon les besoins.

Des études cliniques signalent une augmentation significative de morbidité et de mortalité chez les patients traités par somatropine et soignés en soins intensifs pour des maladies critiques aiguës dues à des complications après une chirurgie cardiaque ou abdominale, des polytraumatismes ou une insuffisance respiratoire aiguë (voir la section *CONTRE-INDICATIONS*). On a observé une mortalité plus élevée chez les patients traités avec une dose journalière de somatropine de 5,3 mg ou 8 mg (41,9 %) que chez les patients recevant un placebo (19,3 %). Selon ces résultats, ces patients ne doivent pas être traités par somatropine.

L'épiphysiolyse de la tête fémorale est souvent associée à des troubles endocriniens comme le déficit en hormone de croissance et l'hypothyroïdie, ainsi qu'à des poussées de croissance. Chez les enfants traités avec l'hormone de croissance, l'épiphysiolyse de la tête fémorale peut être provoquée soit par des troubles endocriniens sous-jacents, soit par une augmentation de la vitesse de croissance attribuable au traitement. Les médecins et les parents doivent être vigilants si une claudication apparaît ou lorsque des enfants traités avec SAIZEN se plaignent de douleurs à la hanche ou au genou.

Un traitement concomitant par glucocorticoïdes peut inhiber la réponse au SAIZEN et ne doit pas dépasser 10-15 mg d'équivalent hydrocortisone/m² de surface corporelle pendant le traitement avec SAIZEN.

Pour éviter toute transmission de maladie, la cartouche et la seringue pré-remplie ne doivent être utilisées que par une personne. Il convient de fournir des instructions sur l'utilisation appropriée (voir Partie III : RENSEIGNEMENTS POUR LECONSOMMATEUR).

Il n'a pas été démontré que SAIZEN augmentait l'apparition de scoliose. Une augmentation de la scoliose peut survenir chez les patients pédiatriques qui subissent une croissance rapide. Étant donné que la somatropine augmente le taux de croissance, il convient de suivre la progression de scoliose chez les patients ayant des antécédents de scoliose traités par hormone de croissance.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études de carcinogénèse n'ont pas été effectuées. Les études de mutagenèse n'ont mis en évidence aucune activité mutagène associée à SAIZEN.

Des cas de leucémie ont été signalés chez un petit nombre de patients souffrant d'un déficit en hormone de croissance soumis à un traitement avec l'hormone de croissance. D'après les données actuelles, les experts ne peuvent pas conclure que le traitement par l'hormone de croissance est responsable de ces conditions.

Le traitement par hormone de croissance peut comporter un risque accru de formation de néoplasme.

Néoplasme secondaire chez les survivants d'un cancer infantile :

Chez les survivants d'un cancer infantile, un risque accru de second néoplasme (bénin et malin) a été signalé pour les patients traités par hormone de croissance. Les tumeurs intracrâniennes, notamment les méningiomes chez les patients traités par radiothérapie

crânienne pour leur premier néoplasme, ont été les seconds néoplasmes les plus couramment observés..

Maladies congénitales

Syndrome de Prader-Willi :

SAIZEN n'est pas indiqué pour le traitement de longue durée des patients pédiatriques atteints d'un retard de croissance dû à un syndrome de Prader-Willi confirmé par une étude génétique, sauf si l'on a également diagnostiqué une déficience en hormone de croissance.

Des cas de décès ont été signalés après le début d'un traitement par hormone de croissance chez des patients pédiatriques atteints du syndrome de Prader-Willi qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies respiratoires supérieures, apnée du sommeil ou infection respiratoire non identifiée (c.-à-d. non diagnostiquée précédemment/moyennement symptomatique). Les patients de sexe masculin présentant un ou plusieurs de ces facteurs peuvent être plus exposés que les patients de sexe féminin. Les patients atteints du syndrome de Prader-Willi doivent être examinés afin de détecter les signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures ou d'apnée du sommeil avant le début du traitement par hormone de croissance. Si, lors du traitement par hormone de croissance, les patients montrent des signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures (notamment une apparition ou une augmentation du ronflement) et/ou une apparition d'apnée du sommeil, le traitement devra aussi être interrompu et les patients devront être traités comme indiqué. Tous les patients atteints du syndrome de Prader-Willi traités par hormone de croissance devront aussi être soumis à un contrôle efficace du poids et à un suivi visant à détecter les signes d'infection respiratoire, laquelle doit être diagnostiquée le plus tôt possible et traitée de manière agressive. Sauf si l'on a également diagnostiqué une déficience en hormone de croissance chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi, SAIZEN n'est pas indiqué pour le traitement de longue durée des patients pédiatriques montrant un retard de croissance dû à un syndrome de Prader-Willi confirmé par une étude génétique.

Syndrome de Turner :

Les patients atteints du syndrome de Turner peuvent présenter un risque accru d'hypertension intracrânienne. Ils devront donc être examinés afin de détecter tous signes et symptômes d'hypertension intracrânienne et traités agressivement avant le début du traitement par somatropine.

Les patients atteints du syndrome de Turner devront être examinés minutieusement afin de diagnostiquer toute otite ou autre affection de l'oreille avant et pendant le traitement par hormone de croissance, puisqu'ils présentent un risque accru d'affections de l'oreille ou de troubles de l'audition. En présence d'une infection de l'oreille ou de troubles de l'audition, ces patients devront être traités comme indiqué.

Les patients atteints du syndrome de Turner sont exposés aux troubles cardiovasculaires (p. ex., accident vasculaire cérébral, anévrisme de l'aorte, hypertension); ces conditions doivent faire l'objet d'un suivi minutieux avant et pendant le traitement par somatropine.

Les patients atteints du syndrome de Turner possèdent un risque inhérent accru de développer une maladie thyroïdienne auto-immune. Par conséquent, ces patients devront subir des examens périodiques sur la fonction thyroïdienne et être traités comme indiqué.

Des malformations du squelette, notamment la scoliose, sont fréquemment observées chez les patients atteints du syndrome de Turner non traités.

Dépendance/tolérance

L'utilisation inadéquate de la somatropine par des individus ne présentant pas d'indications pour lesquelles l'hormone de croissance est approuvée peut avoir des conséquences néfastes sur la santé cliniquement significatives.

Fonctions endocriniennes et métabolisme

L'hormone de croissance humaine pouvant induire un état de résistance à l'insuline, les patients traités par SAIZEN doivent être suivis afin de vérifier s'ils présentent une intolérance au glucose. SAIZEN doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de diabète sucré (une modification de leur traitement antidiabétique pourra être nécessaire) ou ayant des antécédents familiaux de diabète sucré (voir SUIVI ET EXAMENS EN LABORATOIRE). Les patients de petite taille pour l'AG forment un sous-groupe de patients à risque plus élevé de développer le diabète chez qui les taux d'insuline et la glycémie à jeun doivent être étroitement surveillés avant de commencer le traitement et en cours de traitement avec SAIZEN. L'administration de SAIZEN est suivie d'une phase d'hypoglycémie transitoire d'environ 2 heures; entre deux et quatre heures ou plus après, elle est suivie par une élévation de la glycémie, même en présence de concentrations élevées d'insuline. Pour identifier une résistance à l'insuline, on doit surveiller les symptômes de l'intolérance au glucose chez les patients.

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.

L'hormone de croissance peut affecter le métabolisme des hormones thyroïdiennes en augmentant la conversion extra-thyroïdienne de la T4 en T3. Cet effet de la diminution de la T4 peut révéler une hyperthyroïdie centrale débutante chez les patients souffrant d'hypopituitarisme.

Il faut donc évaluer la fonction thyroïdienne avant le début du traitement avec SAIZEN et régulièrement en cours de traitement, au moins une fois par an. Si l'hypothyroïdie est détectée en cours de traitement avec SAIZEN, elle doit être traitée puisque l'hypothyroïdie non traitée compromettra la réponse à l'hormone de croissance.

Chez les patients atteints d'hypopituitarisme (troubles hormonaux multiples), le traitement par substitution de l'hormone standard doit être minutieusement suivi lorsque le traitement par hormone de croissance humaine est administré (voir SUIVI et EXAMENS EN LABORATOIRE).

Immunité

Réactions allergiques localisées :

Les patients traités par hormone de croissance peuvent présenter des rougeurs, des gonflements, des douleurs, une inflammation ou des démangeaisons au site d'injection (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). La plupart de ces réactions mineures disparaissent généralement au bout de quelques jours ou 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).

L'administration sous-cutanée de SAIZEN 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.

Il est recommandé de varier les sites d'injection afin de prévenir la lipoatrophie localisée, notamment dans le cas d'une administration de SAIZEN sous-cutanée de longue durée. Dans de rares occasions, les réactions au site d'injection peuvent nécessiter l'interruption du traitement par SAIZEN.

Réactions allergiques systémiques :

Il existe, avec la somatropine, un risque potentiel de cas graves d'allergie généralisée, notamment une réaction anaphylactique, qui peut mettre la vie en danger.

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. La signification clinique de ces anticorps n'a pas été établie. À ce jour, cependant, les anticorps se sont montrés faiblement bloquants et n'ont été associés à aucun ralentissement de la croissance, sauf chez les patients atteints de délétion chromosomique. Si un ralentissement de la croissance non attribuable à une autre cause est observé, il faut alors envisager une recherche d'anticorps anti-somatropine pour tout patient qui ne répond pas au traitement.

Hypertension intracrânienne (HI)

Une hypertension intracrânienne accompagnée d'œdème papillaire, de troubles de la vision, de maux de tête, de nausées et/ou de vomissements a été signalée chez un petit nombre de patients traités par des produits à base d'hormone de croissance. Les symptômes se manifestent généralement dans les huit premières semaines après le début du traitement par hormone de croissance. Dans tous les cas signalés, les signes et les symptômes associés à l'HI ont disparu après l'interruption du traitement ou la réduction de la dose de 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 SAIZEN. Un examen fundoscopique doit être réalisé systématiquement avant le début du traitement par SAIZEN afin d'exclure tout œdème papillaire préexistant, et réitéré en cas de suspicion clinique. Si l'œdème papillaire est confirmé à l'examen fundoscopique, le traitement par SAIZEN doit être interrompu. 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 suivre le patient minutieusement afin de détecter tous symptômes d'hypertension intracrânienne. Le traitement doit être interrompu en cas de résurgence de l'hypertension intracrânienne.

Troubles musculo-squelettiques

Une augmentation de la turgor des tissus et une gêne musculo-squelettique peuvent survenir lors du traitement par hormone de croissance (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Ces symptômes peuvent disparaître spontanément, après un traitement analgésique ou avec une réduction de la dose.

Le syndrome du canal carpien peut survenir pendant le traitement par hormone de croissance SAIZEN (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Si les symptômes du syndrome du canal carpien ne disparaissent pas avec une réduction du dosage de l'hormone de croissance, il est recommandé de mettre fin au traitement.

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés rarement chez les enfants et les adultes traités par somatropine. Les enfants traités par hormone de croissance peuvent présenter un risque accru de pancréatite par rapport aux adultes. La littérature publiée indique que les filles atteintes du syndrome de Turner peuvent courir un plus grand risque que les autres enfants traités par somatropine. La pancréatite ne doit pas être écartée chez les patients traités par hormone de croissance, en particulier les enfants, qui se plaignent de douleurs abdominales.

Troubles rénaux/hépatiques/biliaires/pancréatiques

SAIZEN est indiqué pour le traitement du retard de croissance dû à une insuffisance rénale chronique chez les enfants. L'innocuité de SAIZEN n'a pas été établie chez les patients souffrant de troubles hépatiques, biliaires ou pancréatiques. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose d'hormone de croissance administrée chez les patients souffrant de troubles rénaux et/ou hépatiques et/ou biliaires et/ou pancréatiques.

Études sur la reproduction

Aucune étude appropriée ou correctement contrôlée n'a été réalisée chez les femmes enceintes. Les études sur la reproduction réalisées chez les animaux traités par SAIZEN n'ont mis en évidence aucun risque accru de réactions indésirables sur l'embryon ou le fœtus (voir TOXICOLOGIE).

Hématologie

Les taux sériques de phosphore inorganique, de phosphatase alcaline et d'IGF-1 peuvent augmenter au cours du traitement avec SAIZEN.

Sensibilité

Les patients qui sont sensibles à l'agent de conservation méta-crésol, contenu dans le diluant, doivent penser à utiliser la formulation de SAIZEN fournie avec le diluant bactériostatique à base d'alcool benzylique comme agent de conservation.

Information destinée aux patients

Les patients et/ou leurs parents doivent être informés des avantages et inconvénients potentiels du traitement par hormone de croissance, y compris d'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 LECONSOMMATEUR).

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 LECONSOMMATEUR).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude appropriée et correctement contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte. Par conséquent, SAIZEN ne doit être utilisé pendant la grossesse que si cela est clairement indiqué et que le traitement se déroule sous surveillance médicale. Les études chez les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la grossesse, le développement de l'embryon et du fœtus, l'accouchement ou le développement postnatal (les études toxicologiques sur la reproduction n'indiquent pas d'effet indésirable sur la fertilité et la reproduction, malgré l'administration de doses suffisamment élevées pour produire des effets pharmacologiques sur la croissance) (voir TOXICOLOGIE).

Les patientes doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent de l'être. La prudence est de mise lors de la prescription de ce médicament aux femmes enceintes.

Mères qui allaitent :

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné son poids moléculaire élevé, il est peu probable qu'il passe, sans être modifié, dans le lait maternel et l'absorption de la protéine non modifiée dans l'intestin du nourrisson est aussi peu probable. Cependant, la sécrétion des produits de décomposition du médicament dans le lait maternel n'a pas été étudiée. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsque la somatropine est administrée à une mère qui allaite.

Enfants :

SAIZEN est indiqué pour l'utilisation chez les enfants (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE). Les patients souffrant de troubles endocriniens, notamment une déficience en hormone de croissance, peuvent être sujets à des épiphyses fémorales capitales glissées plus fréquemment. Tout patient pédiatrique chez qui on observe un début de claudication pendant le traitement par SAIZEN doit être examiné.

Patients adultes :

Les patients souffrant de fermeture des épiphyses qui ont subi le traitement par substitution de l'hormone de croissance pendant leur enfance doivent être réexaminés selon les critères indiqués dans INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE avant de continuer la prise de SAIZEN au dosage réduit requis pour les adultes présentant une déficience en hormone de croissance.

On ne possède peu d'expérience quant au traitement de longue durée chez les adultes.

Gériatrie (> 65 ans) :

SAIZEN n'est pas indiqué pour le traitement des personnes âgées.

Surveillance et tests de laboratoire

Avec le traitement par SAIZEN, 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 (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR). 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 minutieux au cours du traitement par hormone de croissance humaine.

Les patients atteints du syndrome de Turner devront être examinés minutieusement afin de diagnostiquer toute otite ou autre affection de l'oreille puisque ces patients présentent un risque accru d'affections de l'oreille ou de troubles de l'audition.

Les patients atteints du syndrome de Turner sont susceptibles de développer des troubles cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, anévrisme de l'aorte et hypertension) et ces conditions doivent faire l'objet d'un suivi minutieux.

Les patients atteints du syndrome de Turner possèdent un risque inhérent accru de développer une maladie thyroïdienne auto-immune. Par conséquent, ces patients devront subir des examens périodiques sur la fonction thyroïdienne et être traités comme indiqué (voir ENDOCRINE ET MÉTABOLISME).

Chez les patients atteints d'hypopituitarisme (troubles hormonaux multiples), le traitement par substitution de l'hormone standard doit être minutieusement suivi lorsque le traitement par hormone de croissance humaine est administré.

L'hypopituitarisme peut survenir lors du traitement par hormone de croissance humaine. Un traitement inadéquat de l'hypothyroïdie peut empêcher une réponse optimale à l'hormone de croissance humaine. La fonction thyroïdienne doit être évaluée avant le début du traitement par hormone de croissance puis régulièrement pendant le traitement et doit être traitée par hormone thyroïdienne quand indiqué.

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

Chez les patients sous traitement par hormone de croissance, il est nécessaire de surveiller l'apparition de toute nouvelle malignité et le traitement doit être interrompu si une nouvelle tumeur ou des signes de rechute sont détectés.

Les patients ayant un trouble de croissance attribuable à une insuffisance rénale chronique doivent être régulièrement examinés et surveillés afin de déceler une ostéo-dystrophie rénale progressive. L'épiphyse ou la nécrose avasculaire de la tête fémorale peuvent survenir chez des enfants ayant une ostéo-dystrophie rénale évoluée et il n'est pas certain que ces complications soient modifiées par le traitement avec l'hormone de croissance. Chez ces patients, des radiographies de la hanche et des examens de laboratoire (calcium, phosphore, phosphatase alcaline et hormone parathyroïdienne sériques) doivent être effectués avant le début du traitement avec l'hormone de croissance et les patients doivent ensuite faire l'objet d'une surveillance régulière. Les médecins et les parents doivent être attentifs à l'apparition d'une claudication ou d'une douleur à la hanche ou au genou (une douleur au genou pouvant être considérée comme une douleur à la hanche) chez les patients traités avec l'hormone de croissance.

L'âge osseux doit être surveillé de façon périodique pendant l'administration de SAIZEN, plus particulièrement pendant la puberté et/ou un traitement hormonal concomitant de substitution pour la thyroïde. En effet, dans ces conditions, la maturation épiphysaire peut progresser rapidement.

Les patients ayant un déficit de l'hormone de croissance attribuable à une lésion intracrânienne doivent être examinés fréquemment pour surveiller la progression ou la récurrence du processus sous-jacent de la maladie.

Les patients en rémission d'une néoplasie intra ou extra-crânienne et recevant de l'hormone de croissance doivent être examinés avec attention et à intervalle régulier par un médecin. Les cas des patients qui manifestent une néoplasie doivent être signalés à Santé Canada par le médecin traitant.

Chez les enfants de petite taille pour l'âge gestationnel (AG) à la naissance, il faut écarter tout autre motif ou traitement médical qui pourrait expliquer le trouble de croissance avant de commencer le traitement.

Pour les patients de petite taille pour leur AG, il est recommandé de doser le taux d'IGF-I avant de commencer le traitement, puis deux fois par an. Si sur des dosages répétés, les taux d'IGF-I dépassent +2 écarts types par rapport à la valeur de référence pour l'âge et le statut pubertaire, le rapport IGF-I/GFBP-3 doit être pris en compte pour envisager une adaptation de posologie.

On dispose de peu d'expérience dans le traitement de patients de petite taille pour l'AG au début de la puberté. Il n'est donc pas recommandé de commencer le traitement au début de la puberté. De plus, il y a peu de données pour le traitement des patients de petite taille pour l'AG atteints du syndrome de Silver-Russel.

On peut perdre une part du bénéfice de la croissance obtenu en traitant les enfants de petite taille pour l'âge gestationnel avec de la somatropine si le traitement est arrêté avant que la taille définitive ne soit atteinte.

En cas d'œdème persistant ou de paresthésie grave, la dose doit être diminuée pour éviter le développement du syndrome du canal carpien. Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte est une situation permanente qui doit être traitée comme telle, mais on compte peu d'expérience avec des patients de plus de soixante ans et des traitements prolongés.

L'administration de l'hormone de croissance est suivie d'une phase d'hypoglycémie transitoire d'environ 2 heures; de 2 à 4 heures ou plus après l'administration, on observe une élévation de la glycémie même en présence de concentrations élevées d'insuline. Pour identifier une résistance à l'insuline, il faut surveiller les symptômes d'une intolérance au glucose chez les patients.

Risques Professionnels

SAIZEN ne nuit pas à la capacité du patient à conduire ni à utiliser des machines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Courant

Réactions au site d'injection : certains patients peuvent manifester des rougeurs et un prurit au site d'injection, particulièrement avec l'injection par voie sous-cutanée.

Une lipoatrophie localisée peut survenir; on l'évitera en alternant les sites d'injection.

Troubles systémiques

Courant (chez l'adulte), Rare (chez l'enfant)

Rétention de liquide anormale: œdème périphérique, raideur, arthralgie, myalgie, paresthésie.

Troubles du système immunitaire

Fréquence inconnue

Réactions d'hypersensibilité locales et généralisées

Troubles du système nerveux

Courant

Mal de tête

Réactions rares

Hypertension intracrânienne bénigne, qui peut disparaître après interruption du traitement ou réduction de la dose d'hormone de croissance

Troubles endocriniens

Très rare

Hypothyroïdie

Troubles gastro-intestinaux

Fréquence inconnue Pancréatite

Troubles musculo-squelettiques

Très rare

Épiphyse fémorale capitale glissée (épiphysiolyse). Un glissement de l'épiphyse dans la tête fémorale (épiphysiolyse) peut survenir au niveau de l'articulation de la hanche. Il convient d'examiner tout enfant présentant une boiterie inexplicée.

Troubles métaboliques

Courant

Hyperglycémie

Fréquence inconnue

Hyperinsulinie, résistance à l'insuline

Le traitement intermittent a été associé à l'apparition d'une hypoglycémie.

Certains cas de leucémie aiguë ont été signalés chez des enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance, traités ou non par hormone de croissance; l'incidence de la leucémie pourrait être légèrement augmentée chez ces patients par rapport à des enfants n'ayant pas de déficit en hormone de croissance. Une relation de cause à effet avec le traitement par hormone de croissance n'a pas été établie.

La toxicité chez les nouveau-nés a été associée à l'alcool benzylique utilisé comme agent de conservation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables pendant les essais cliniques

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

Indications pédiatriques

Déficit en hormone de croissance

Pourcentage de patients chez qui se sont manifestés des événements indésirables par groupe d'organes/système (termes recommandés)
(qu'ils aient été sous traitement ou aient cessé le traitement avec SAIZEN)

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=224)	Arrêt du traitement (N=15)
Infections et infestations	Rhinopharyngite	21,4 %	
	Infection des voies aériennes supérieures	17,9 %	
	Grippe	17,0 %	
	Bronchite	12,5 %	
	Otite moyenne	9,4 %	
	Infection de l'oreille	8,9 %	

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=224)	Arrêt du traitement (N=15)
	Varicelle	7,6 %	6,7 %
	Pharyngite à streptocoques	7,1 %	
	Pharyngite	6,7 %	
	Amygdalite	6,7 %	
	Infection virale	6,7 %	
	Rhinite	6,3 %	
	Sinusite	5,8 %	6,7 %
	Gastro-entérite virale	6,3 %	
	Infection de l'appareil urinaire	5,4 %	
	Gastro-entérite	5,4 %	
	Amygdalite aiguë	4,0 %	6,7 %
	Scarlatine	4,5 %	
	Pneumonie	4,0 %	
	Herpès	1,8 %	
	Rubéole	1,8 %	
	Oreillons	1,3 %	
	Impétigo	1,3 %	
	Infection des voies respiratoires	1,3 %	
	Pharyngite virale	1,3 %	
Troubles systémiques et problèmes au site d'injection	Pyrexie	38,4 %	6,7 %
	Douleur au site d'injection	6,7 %	
	Fatigue	6,3 %	
	Asthénie	1,8 %	
	Douleur thoracique	1,3 %	
	Ecchymose au site d'injection	1,3 %	
	Réaction au site d'injection	1,3 %	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Douleur pharyngo-laryngée	32,6 %	
	Toux	30,4 %	
	Congestion nasale	7,6 %	
	Épistaxis	6,7 %	
	Rhinorrhée	4,9 %	
	Asthme	3,1 %	
	Rhinite allergique	3,1 %	
	Hypersécrétion des sinus paranasaux	1,3 %	
	Respiration sifflante	1,3 %	
	Dysphonie	1,3 %	
Congestion sinusale	1,3 %		
Troubles du système nerveux	Céphalées	37,5 %	
	Convulsion	3,6 %	
	Étourdissements	2,7 %	
	Épilepsie	2,2 %	
	Troubles d'attention	1,8 %	
	Léthargie	1,3 %	
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements	17,4 %	
	Diarrhée	11,6 %	
	Douleur du haut de l'abdomen	9,8 %	
	Troubles gastro-intestinaux	7,6 %	

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=224)	Arrêt du traitement (N=15)
	Douleur abdominale	5,4 %	
	Nausées	4,5 %	
	Malaise stomacal	4,0 %	
	Constipation	2,7 %	
	Mal de dents	1,3 %	
	Malaise dentaire	1,3 %	
Investigations et analyses	Baisse de thyroxine	19,2 %	
	Taux hormonal anormal	2,2 %	
	Hausse des triglycérides sanguins	1,8 %	6,7 %
	Hausse de la température interne	1,8 %	
	Gain pondéral	1,3 %	
	Souffle cardiaque	1,3 %	
Procédures chirurgicales et médicales	Présence d'anticorps spécifiques au médicament	1,3 %	
	Traitement de substitution	12,9 %	
	Extraction d'une dent	2,7 %	
	Appendicectomie	1,8 %	
	Paracentèse	1,8 %	
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Amygdalectomie	1,3 %	
	Arthralgie	12,9 %	
	Douleur des extrémités	9,4 %	
	Spasmes musculaires	2,7 %	
	Dorsalgie	1,8 %	
	Ostéalgie	1,3 %	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Myalgie	1,3 %	
	Rash	7,1 %	
	Eczéma	2,7 %	
	Prurit	2,7 %	
	Psoriasis	1,8 %	13,3 %
	Érythème	2,2 %	
	Urticaire	1,8 %	
Blessure, intoxication et complications des procédures	Acné	1,3 %	
	Non-conformité au traitement	3,6 %	
	Blessures aux articulations	2,2 %	
	Fracture de la main	2,2 %	
	Accident de la route	1,8 %	6,7 %
	Chute	1,8 %	
	Coupure	1,8 %	
	Piqûre d'arthropodes	1,3 %	
	Entorse	1,3 %	
Fracture du pied	1,3 %		
Troubles endocriniens	Retard pubertaire	6,3 %	
	Hypothyroïdie	5,8 %	6,7 %
	Hypogonadisme	2,2 %	
	Hypopituitarisme	1,8 %	
	Diabète insipide	1,3 %	
Troubles de l'oreille et labyrinthiques	Hypogonadisme secondaire	1,3 %	
	Maux d'oreille	11,6 %	

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=224)	Arrêt du traitement (N=15)
	Hypoacousie	1,3 %	
	Otite avec épanchement	1,3 %	
	Otorrhée	1,3 %	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie	3,1 %	
	Carence en fer	2,2 %	
	Obésité	2,2 %	
	Insulinorésistance	1,3 %	
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Varicocèle	2,2 %	
	Gynécomastie	1,8 %	
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité	4,5 %	
	Allergie saisonnière	4,5 %	
Troubles psychiatriques	Trouble mental	1,8 %	
	Nervosité	1,8 %	
	Dépression	1,3 %	
Troubles sanguins et du système lymphatique	Adénopathie	2,7 %	
	Anémie	2,2 %	
Troubles rénaux et urinaires	Énurésie	2,7 %	
Troubles oculaires	Conjonctivite	2,2 %	
Problèmes congénitaux, familiaux et génétiques	Cryptorchidie	2,7 %	13,3 %
Néoplasmes bénins, malins et d'origine non précisée (y compris kystes et polypes)	Craniopharyngiome	1,8 %	

Les effets indésirables signalés le plus souvent ont été les mêmes que ceux qui sont habituellement notés chez la population pédiatrique, notamment les douleurs pharyngo-laryngées (32,6 %), la pyrexie (38,4 %), la toux (30,4 %), les céphalées (37,5 %), la rhinopharyngite (21,4 %), l'infection des voies aériennes supérieures (17,9 %) et la grippe (17,0 %). Ces conditions ont été bien tolérées sans qu'une hospitalisation ne soit nécessaire. En plus des effets indésirables liés au traitement cités ci-dessus, deux patients ont manifesté des anticorps anti-hGH. Dans chaque cas, les anticorps produits n'ont eu aucun effet d'inhibition sur la croissance. Aucun de ces patients n'a produit d'anticorps dirigés contre les protéines des cellules hôtes. Trois patients transférés, qui avaient des anticorps anti-hGH avant le traitement, sont devenus négatifs après 6 mois de traitement avec SAIZEN. Plusieurs patients ont manifesté une hypothyroïdie (5,8 %) ou une diminution du taux de thyroxine (19,2 %). Un patient est décédé d'un craniopharyngiome récurrent et un patient a présenté une lipotrophie.

Syndrome de Turner

Pourcentage de patients chez qui se sont manifestés des événements indésirables par groupe d'organes/système (termes recommandés)
(qu'ils aient été sous traitement ou aient cessé le traitement avec SAZIEN)

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=81)	Arrêt du traitement (N=0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	51,9 %	
	Douleur pharyngo-laryngée	45,7 %	
	Épistaxis	14,8 %	
	Dysphonie	11,1 %	
	Rhinorrhée	8,6 %	
	Épaississement des cordes vocales	1,2 %	
Troubles systémiques et problèmes au site d'injection	Pyrexie	46,9 %	
	Réaction au site d'injection	16,0 %	
	Douleur au site d'injection	12,3 %	
	Œdème	2,5 %	
	Œdème localisé	1,2 %	
Infections et infestations	Rhinite	17,3 %	
	Grippe	9,9 %	
	Infection de l'oreille	6,2 %	
	Otite moyenne	6,2 %	
	Bronchite	4,9 %	
	Sinusite	4,9 %	
	Infection fongique	3,7 %	
	Rhinopharyngite	3,7 %	
	Infection de l'appareil urinaire	3,7 %	
	Varicelle	3,7 %	
	Infection fongique de la peau	2,5 %	
	Scarlatine	2,5 %	
	Amygdalite	2,5 %	
	Pneumonie	1,2 %	
	Candidose	1,2 %	
	Amygdalite aiguë	1,2 %	
	Gastro-entérite	1,2 %	
	Infection helminthoïde	1,2 %	
	Zona	1,2 %	
	Rougeole	1,2 %	
	Méningite virale	1,2 %	
	Oreillons	1,2 %	
	Otite moyenne chronique	1,2 %	
	Paronychie	1,2 %	
	Coqueluche	1,2 %	
	Pharyngite	1,2 %	
	Infection des voies respiratoires	1,2 %	
	Infection virale	1,2 %	
Vulvite	1,2 %		
Rhinite	17,3 %		

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=81)	Arrêt du traitement (N=0)
	Grippe	9,9 %	
	Infection de l'oreille	6,2 %	
	Otite moyenne	6,2 %	
Troubles du système nerveux	Céphalées	44,4 %	
	Petit mal épileptique	1,2 %	
	Convulsions	1,2 %	
	Étourdissements	1,2 %	
	Épilepsie	1,2 %	
	Crise hyperpyrétique	1,2 %	
	Hypertonie	1,2 %	
Troubles de l'oreille et labyrinthiques	Maux d'oreille	28,4 %	
	Surdité	2,5 %	

Une étude clinique a été effectuée chez 91 filles atteintes du syndrome de Turner pour l'administration de SAIZEN soit seul, soit conjointement avec l'oxandrolone (voir Posologie, tableau sous ESSAIS CLINIQUES).

Chez les filles traitées avec SAIZEN seul, le pourcentage des patientes qui ont présenté des effets indésirables spécifiques a été réparti comme suit : réaction de la peau au point d'injection (13 %), douleur au point d'injection (7 %), raucité/enrouement de la voix (7 %), douleur des membres (7 %), naevus pigmentaire (4 %), clitorim galie (3 %), hypercholestérolémie (3 %) et 1 % pour respectivement, l'œdème, la perte des cheveux, l'augmentation de la séborrhée et des éphélides.

Dans le groupe traité avec SAIZEN et oxandrolone, le pourcentage des patientes qui ont manifesté des effets indésirables allait comme suit : clitorom galie (30 %), douleurs des membres (11 %), raucité/enrouement de la voix (9 %), douleur au point d'injection (9 %), réaction cutanée au site d'injection (8 %), élévation de la créatinine kinase (4 %), hypercholestérolémie (4 %) et 2 % chacun des effets indésirables suivants : virilisation, exanthème, hyperlipidémie, naevus pigmentaire, œdème, lipodystrophie, hématome, crampes musculaires, augmentation des éphélides (taches de rousseur) et chute de cheveux. Ainsi, l'ajout de l'oxandrolone a été associé à quelques effets virilisants, spécialement à des doses de plus de 0,05 mg/kg/jour.

Un total de 18 (20 %) patientes ont présenté des anomalies apparaissant sous traitement dans la réponse à la charge glycémique au cours de l'étude. Parmi elles, seulement 7 patientes (7,7 %) avaient manifesté une intolérance détectable au glucose en deux occasions ou plus. Quatre patientes ont interrompu le traitement à cause de ces anomalies. Il est à noter que l'anomalie de la tolérance au glucose se manifeste souvent chez les patientes atteintes du syndrome de Turner.

Insuffisance rénale chronique

Pourcentage de patients chez qui se sont manifestés des événements indésirables par groupe d'organes/système (termes recommandés)
(qu'ils aient été sous traitement ou aient cessé le traitement avec SAIZEN)

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=65)	Arrêt du traitement (N=11)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	26,2 %	
	Otite moyenne	20,0 %	
	Infection virale	20,0 %	
	Infection liée au cathétérisme	18,5 %	9,1 %
	Rhinite	16,9 %	
	Infection des voies urinaires	13,8 %	
	Grippe	13,8 %	
	Gastro-entérite	10,8 %	
	Rhinopharyngite	9,2 %	
	Herpès	7,7 %	
	Bronchite	7,7 %	
	Pharyngite	7,7 %	
	Amygdalite	7,7 %	
	Varicelle	7,7 %	
	Infection à staphylocoques	6,2 %	
	Pyélonéphrite	4,6 %	
	Sinusite	4,6 %	
	Amygdalite à streptocoques	4,6 %	
	Sepsie	3,1 %	
	Infection à cytomégalovirus	3,1 %	
	Infection parasitaire	3,1 %	
	Hépatite C	3,1 %	
	Infection localisée	3,1 %	
	Pharyngite à streptocoques	3,1 %	
	Infection virale des voies respiratoires	3,1 %	
	Infection à streptocoques	3,1 %	
	Infection de l'oreille	1,5 %	
	Infection fongique	1,5 %	
	Abcès	1,5 %	
	Appendicite	1,5 %	
	Cystite	1,5 %	
	Caries dentaires	1,5 %	
	Choc endotoxinique	1,5 %	
	Gastro-entérite virale	1,5 %	
	Hépatite B	1,5 %	
	Zona	1,5 %	
	Infection	1,5 %	
	Abcès au site d'injection	1,5 %	
	Laryngite	1,5 %	
	Onychomycose	1,5 %	
	Périonyxis	1,5 %	
Infection à Pseudomonas	1,5 %		
Scarlatine	1,5 %		
Infection cutanée	1,5 %		

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=65)	Arrêt du traitement (N=11)
	Sepsie à staphylocoques	1,5 %	
	Candidose vaginale	1,5 %	
	Infection vaginale	1,5 %	
	Rash viral	1,5 %	
Troubles gastro-intestinaux	Péritonite	20,0 %	
	Vomissements	20,0 %	
	Diarrhée	15,4 %	
	Douleur abdominale	7,7 %	
	Hernie inguinale	7,7 %	
	Hyperplasie gingivale	7,7 %	
	Constipation	6,2 %	
	Nausées	6,2 %	
	Douleur abdominale supérieure	4,6 %	
	Maux de dents	3,1 %	
	Dysphagie	3,1 %	
	Hernie abdominale	1,5 %	
	Mauvaise haleine	1,5 %	
	Polype du colon	1,5 %	
	Dyspepsie	1,5 %	
	Entérite	1,5 %	
	Encoprésie	1,5 %	
	Empoisonnement alimentaire	1,5 %	
	Fréquence élevée des selles	1,5 %	
	Gastrite	1,5 %	
	Hypertrophie gingivale	1,5 %	
	Obstruction intestinale	1,5 %	
	Hypertrophie de la glande salivaire	1,5 %	
	Malaise stomacal	1,5 %	
Hernie ombilicale	1,5 %		
Troubles systémiques et problèmes au site d'injection	Pyrexie	23,1 %	9,1 %
	Fatigue	4,6 %	
	Œdème facial	4,6 %	
	Œdème périphérique	3,1 %	
	Douleur à la poitrine	3,1 %	
	Problème de démarche	3,1 %	
	Hémorragie au site d'injection	3,1 %	
	Douleur au site d'injection	3,1 %	
	Enflure locale	1,5 %	
	Asthénie	1,5 %	
	Inflammation au site de cathétérisme	1,5 %	
	Frissons	1,5 %	
	Difficulté à marcher	1,5 %	
	Œdème généralisé	1,5 %	
	Inflammation	1,5 %	
	Symptômes pseudo-grippaux	1,5 %	
	Réaction au site d'injection	1,5 %	
	Œdème	1,5 %	
	Troubles du système nerveux	Céphalées	23,1 %
Étourdissements		4,6 %	
Convulsions		3,1 %	
Hyperactivité psychomotrice		1,5 %	

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=65)	Arrêt du traitement (N=11)
	Hypertension intracrânienne bénigne	1,5 %	
	Paresthésie	1,5 %	
	Petit mal épileptique	1,5 %	
	Troubles de l'équilibre	1,5 %	
	Œdème du cerveau	1,5 %	
	Infarctus cérébral	1,5 %	
	Coordination anormale	1,5 %	
	Hypertonie	1,5 %	
	Retard mental de gravité non précisée	1,5 %	
	Troubles du système nerveux	1,5 %	
	Névrite optique	1,5 %	
	Procédures chirurgicales et médicales	Transplantation rénale	27,7 %
Troubles rénaux et urinaires	Insuffisance rénale	12,3 %	9,1 %
	Dysurie	4,6 %	
	Déficience rénale	4,6 %	
	Protéinurie	3,1 %	
	Énurésie	3,1 %	
	Hydronéphrose	1,5 %	
	Troubles rénaux	1,5 %	
	Troubles de la vessie	1,5 %	
	Hématurie	1,5 %	
	Troubles de miction	1,5 %	
	Vessie neurogène	1,5 %	
	Pyurie	1,5 %	
	Trouble urétral	1,5 %	
	Rétention urinaire	1,5 %	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Douleur pharyngo-laryngée	15,4 %	
	Toux	13,8 %	
	Rhinite allergique	6,2 %	9,1 %
	Rhinorrhée	4,6 %	
	Épistaxis	3,1 %	
	Hypertrophie adénoïde	3,1 %	
	Œdème pulmonaire	3,1 %	
	Respiration sifflante	3,1 %	
	Asthme	1,5 %	
	Érythème pharyngé	1,5 %	
	Congestion des voies respiratoires	1,5 %	
	Atélectasie	1,5 %	
	Dyspnée	1,5 %	
	Troubles médiastinaux	1,5 %	
	Congestion nasale	1,5 %	
	Malaise nasal	1,5 %	
	Râle discontinu	1,5 %	
	Éternuements	1,5 %	
	Irritation de la gorge	1,5 %	
	Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Douleur aux extrémités	13,8 %
Arthralgie		10,8 %	
Cervicalgie		4,6 %	
Dorsalgie		4,6 %	
Ostéodysplasie rénale		3,1 %	
Ostéalgie		3,1 %	

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=65)	Arrêt du traitement (N=11)	
	Douleur à l'aine	1,5 %		
	Ostéonécrose	1,5 %		
	Spasmes musculaires	1,5 %		
	Malaise musculo-squelettique	1,5 %		
	Ostéocondrose	1,5 %		
	Arthropathie	1,5 %		
	Épiphysiolyse	1,5 %		
	Difformité du genou	1,5 %		
	Difformité des membres inférieurs	1,5 %		
	Myalgie	1,5 %		
	Rachitisme	1,5 %		
	Douleur à l'épaule	1,5 %		
	Troubles métaboliques et de la nutrition	Hypercalcémie	7,7 %	
		Hyperkaliémie	6,2 %	
Intolérance au glucose		3,1 %		
Hyperhydratation		3,1 %		
Hyperphosphatémie		3,1 %		
Perte d'appétit		3,1 %		
Hyperuricémie		1,5 %	9,1 %	
Anorexie		1,5 %		
Diabète		1,5 %		
Rétention hydrique		1,5 %		
Hyperglycémie		1,5 %		
Hyperlipidémie		1,5 %		
Hypermagnésémie		1,5 %		
Hypervolémie		1,5 %		
Hypokaliémie		1,5 %		
Malnutrition		1,5 %		
Acidose métabolique		1,5 %		
Blessure, intoxication et complications des procédures	Blessure	13,8 %		
	Surdose accidentelle	3,1 %		
	Chute	3,1 %		
	Piqûre d'arthropodes	1,5 %		
	Excoriation	1,5 %		
	Vomissements post-procédure	1,5 %		
Investigations et analyses	Hausse du taux de créatinine sérique	7,7 %		
	Perte de poids	3,1 %		
	Hausse de l'aspartate aminotransférase	1,5 %		
	Augmentation de la parathormone sérique	1,5 %		
	Baisse de la pression artérielle	1,5 %		
	Hausse de l'urée	1,5 %		
	Hématurie	1,5 %		
	Hausse de la température interne	1,5 %		
	Test de fonction hépatique anormal	1,5 %		
	Test de fonction métabolique anormal	1,5 %		
Baisse de la diurèse	1,5 %			
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné	4,6 %		
	Rash	1,5 %		
	Onychorrhexie	1,5 %		

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=65)	Arrêt du traitement (N=11)
	Rash prurigineux	1,5 %	
	Dépigmentation cutanée	1,5 %	
	Hypertrophie cutanée	1,5 %	
	Nodule cutané	1,5 %	
	Urticaire	1,5 %	
	Alopécie	1,5 %	
	Œdème de Quincke	1,5 %	
	Dermatite de contact	1,5 %	
	Ecchymose	1,5 %	
	Eczéma	1,5 %	
	Dystrophie des ongles	1,5 %	
	Psoriasis	1,5 %	
	Rash papuleux	1,5 %	
	Décoloration de la peau	1,5 %	
	Inflammation cutanée	1,5 %	
	Réaction cutanée	1,5 %	
	Troubles du système immunitaire	Rejet de greffe	6,2 %
Hypersensibilité		4,6 %	
Rejet de greffe rénale		4,6 %	
Allergie médicamenteuse		1,5 %	
Troubles sanguins et du système lymphatique	Anémie	9,2 %	
	Lymphadénopathie	7,7 %	
	Anémie néphrogénique	4,6 %	
	Neutropénie	1,5 %	
	Coagulopathie	1,5 %	
	Hyperleucocytose	1,5 %	
Troubles vasculaires	Hypertension	9,2 %	
	Hypotension	6,2 %	
	Hémorragie	3,1 %	
	Crise d'hypertension	1,5 %	
	Hématome	1,5 %	
	Bouffée de chaleur	1,5 %	
	Froideur des extrémités	1,5 %	
	Angéite	1,5 %	
	Angiospasme	1,5 %	
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Gynécomastie	3,1 %	
	Torsion testiculaire	3,1 %	
	Balanite	1,5 %	
	Troubles des seins	1,5 %	
	Épididymite	1,5 %	
	Troubles testiculaires	1,5 %	
Troubles oculaires	Oedème des paupières	3,1 %	
	Douleur oculaire	1,5 %	
	Atrophie optique	1,5 %	
	Papilles optiques floues	1,5 %	
	Oedème papillaire	1,5 %	
	Vision floue	1,5 %	
Troubles de l'oreille et labyrinthiques	Maux d'oreille	4,6 %	
	Troubles auditifs	1,5 %	
	Hypoacousie	1,5 %	
	Malaise de l'oreille	1,5 %	

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=65)	Arrêt du traitement (N=11)
Troubles endocriniens	Hyperparathyroïdisme	4,6 %	
	Hypoparathyroïdisme	1,5 %	
	Hypothyroïdie	1,5 %	
Problèmes cardiaques	Cyanose	1,5 %	
	Troubles cardiaques	1,5 %	
	Insuffisance cardiaque	1,5 %	
	Péricardite	1,5 %	
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques	Hydrocèle	3,1 %	
	Malformation congénitale du pied	1,5 %	
Néoplasmes bénins, malins et d'origine non précisée (y compris kystes et polypes)	Papillome cutané	3,1 %	
	Tumeur bénigne de la parathyroïde	1,5 %	
Troubles psychiatriques	Hyperactivité avec déficit de l'attention	1,5 %	
	Insomnie	1,5 %	

Au cours des études cliniques avec SAIZEN dans le cas d'insuffisance rénale aiguë, les effets indésirables suivants ont été considérés par l'investigateur comme possiblement liés au traitement : pseudotumeur cérébrale, détérioration de la fonction rénale, hyperthyroïdie, infection au site d'injection, rejet de greffe rénale, œdème papillaire, hypothyroïdie, perturbation de l'OGTT et SGOT anormale.

Petite stature pour l'âge gestationnel

Les réactions indésirables fréquentes et très fréquentes (fréquence ≥ 1 %) sont résumées dans le tableau ci-dessous.

**Pourcentage de patients chez qui se sont manifestés des événements indésirables par groupe d'organes/système (termes recommandés)
(qu'ils aient été sous traitement ou aient cessé le traitement avec SAIZEN — mise en commun des études GF 4001 et GF 6283)**

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=100)	Arrêt du traitement (N=34)
Infections et infestations	Infection de l'oreille	19,0 %	14,7 %
	Bronchite	19,0 %	8,8 %
	Rhinopharyngite	14,0 %	20,6 %
	Gastro-entérite	14,0 %	5,9 %
	Varicelle	13,0 %	11,8 %
	Otite moyenne	7,0 %	11,8 %
	Otite moyenne aiguë	4,0 %	2,9 %
	Amygdalite	4,0 %	
	Laryngite	4,0 %	
	Infection pulmonaire	3,0 %	2,9 %
	Pharyngite	2,0 %	5,9 %
	Grippe	2,0 %	2,9 %
	Infection urinaire	2,0 %	2,9 %
	Infection des voies respiratoires supérieures	2,0 %	
	Infection virale	2,0 %	

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=100)	Arrêt du traitement (N=34)
	Amygdalite aiguë		2,9 %
	Abcès dentaire	1,0 %	2,9 %
	Cystite	1,0 %	
	Furoncle	1,0 %	
	Gastrite à Helicobacter		2,9 %
	Mononucléose infectieuse	1,0 %	
	Paronychie	1,0 %	
	Pneumonie virale	1,0 %	
	Infection des voies respiratoires	1,0 %	
	Rubéole	1,0 %	
	Sepsie	1,0 %	
	Sinusite	1,0 %	
	Trachéo-bronchite	1,0 %	
	Rash viral	1,0 %	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Douleur pharyngo-laryngée	17,0 %	8,8 %
	Rhinite	5,0 %	5,9 %
	Asthme	5,0 %	
	Sinusite maxillaire	3,0 %	
	Épistaxis	2,0 %	
	Insuffisance pulmonaire	1,0 %	
	Congestion nasale	1,0 %	
	Râle discontinu	1,0 %	
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée	2,0 %	5,9 %
	Constipation	2,0 %	2,9 %
	Douleur abdominale	1,0 %	2,9 %
	Vomissements	1,0 %	2,9 %
	Empoisonnement alimentaire	1,0 %	
	Reflux gastro-oesophagien	1,0 %	
	Hernie inguinale	1,0 %	
	Syndrome du côlon irritable	1,0 %	
	Péritonite	1,0 %	
	Maux de dents		2,9 %
Blessure, intoxication et complications des procédures	Blessure à la tête	2,0 %	
	Fracture des membres supérieurs	1,0 %	2,9 %
	Piqûre d'arthropode	1,0 %	
	Brûlures au deuxième degré		2,9 %
	Fracture d'une vertèbre cervicale	1,0 %	
	Contusion	1,0 %	
	Chute	1,0 %	
	Traumatisme attribuable à un corps étranger	1,0 %	
	Entorse	1,0 %	
	Brûlure thermique	1,0 %	
	Hématome traumatique	1,0 %	
	Fracture du poignet	1,0 %	
Procédures chirurgicales et médicales	Amygdalectomie	4,0 %	
	Appendicectomie	3,0 %	

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=100)	Arrêt du traitement (N=34)
	Insertion de tubes auditifs	3,0 %	
	Myringoplastie	1,0 %	
	Intervention gastrique	1,0 %	
	Chirurgie oto-rhino-laryngologique	1,0 %	
	Excision d'un néoplasme cutané	1,0 %	
Troubles du système nerveux	Céphalées	5,0 %	5,9 %
	Coma	1,0 %	
	Étourdissements	1,0 %	
	Convulsion fébrile	1,0 %	
	Tremblements	1,0 %	
Troubles sanguins et du système lymphatique	Anémie	3,0 %	
	Anémie hypochrome	2,0 %	2,9 %
	Éosinophilie	2,0 %	2,9 %
	Thrombocytopénie	2,0 %	2,9 %
	Pancytopénie	1,0 %	
	Granulocytopénie	1,0 %	
	Anémie ferriprive	1,0 %	
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie	3,0 %	2,9 %
	Hypertrophie musculaire	1,0 %	
	Myalgie	1,0 %	
	Arthrose	1,0 %	
	Ostéocondrose	1,0 %	
Troubles généraux et problèmes au site d'injection	Pyrexie	4,0 %	
	Inflammation au site d'injection	1,0 %	
	Difficulté à marcher	1,0 %	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Urticaire	1,0 %	2,9 %
	Acné	1,0 %	
	Purpura rhumatoïde	1,0 %	
	Prurit généralisé	1,0 %	
	Rash	1,0 %	
Investigations	Hausse de l'aspartate aminotransférase	1,0 %	
	Hausse de la glycémie	1,0 %	
	Hausse de la température interne	1,0 %	
	Hausse de l'hémoglobine glycosylée	1,0 %	
	Baisse de l'hémoglobine	1,0 %	
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie	1,0 %	
	Polyurie		2,9 %
	Insuffisance rénale	1,0 %	
	Sténose néphrétique	1,0 %	
Troubles psychiatriques	Troubles du sommeil	2,0 %	
	Agression	1,0 %	
	Polydipsie psychogène	1,0 %	
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques	Cryptorchie		2,9 %
	Ptosis congénital	1,0 %	
	Naevus pigmentaire		2,9 %
Problèmes cardiaques	Troubles cardiaques	1,0 %	

Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=100)	Arrêt du traitement (N=34)
	Insuffisance cardiaque	1,0 %	
Troubles endocriniens	Thyroïdite autoimmune	1,0 %	
	Hypothyroïdie		2,9 %
Troubles du système immunitaire	Allergie animale	1,0 %	
	Allergie médicamenteuse	1,0 %	
Troubles oculaires	Conjonctivite		2,9 %
Troubles métaboliques et de la nutrition	Intolérance au glucose	1,0 %	
Néoplasmes bénins, malins et d'origine non précisée (y compris kystes et polypes)	Kyste	1,0 %	
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Hypertrophie des seins		2,9 %

La gravité des événements indésirables les plus fréquents (incidence > 5 %) observés au cours des essais cliniques chez des patients de petite stature pour l'AG a été légère à modérée. Les EI les plus souvent signalés ont été ceux qui sont couramment décrits pour n'importe quelle population de patients pédiatriques : infection de l'oreille, bronchite, rhinopharyngite, gastro-entérite, varicelle et douleurs pharyngo-laryngées étant les plus fréquents. Ces événements ont été bien tolérés sans qu'il ne soit nécessaire d'interrompre le traitement avec le médicament. Le nombre, le type et la gravité des événements n'ont pas été différents entre les périodes de traitement avec la r-hGH et les périodes d'observation sans traitement, ou entre la première, la deuxième et la troisième année de traitement avec la r-hGH.

Les tests de tolérance au glucose par voie orale ont été effectués au cours du traitement et des périodes d'observation dans les études GF 4001 et GF 6283. Des hausses du taux d'insuline ont été observées après 18 mois de traitement avec la r-hGH dans l'étude GF 4001; cette augmentation a persisté au cours des 3 ans de la période de traitement, mais les taux sont redevenus normaux pendant la période de suivi. Des résultats comparables ont été observés chez les enfants ayant reçu un traitement continu (Groupe TTOO), mais ils ont été moins apparents chez les enfants ayant reçu le traitement par intermittence (Groupe TOTO) dans l'étude GF 6283. Des taux anormaux de glucose au cours du test de tolérance par voie orale, indiquant une diminution de la tolérance au glucose, ont été observés chez quelques patients dans les deux études et plus souvent au cours du traitement continu (étude GF 4001 et Groupe TTOO dans l'étude GF 6283) qu'au cours du traitement intermittent (Groupe TOTO dans l'étude GF 6283). Aucun cas de diabète n'a été signalé dans l'une ou l'autre des études, mais chez un enfant (patient n° 6283102003 de l'étude GF 6283) qui avait reçu un traitement continu de r-hGH pendant 2 ans, on a observé une glycémie à jeun de 11,2 mmol/l après 2 ans d'observation sans traitement. Dans l'une ou l'autre des études, il n'y a pas eu d'abandon de l'étude en raison d'une intolérance au glucose. Ces résultats sont comparables à ceux qui sont décrits dans la documentation médicale.

Indications chez l'adulte

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte

Pourcentage de patients chez qui se sont manifestés des événements indésirables par groupe d'organes/système (termes recommandés) (qu'ils aient été sous traitement ou aient cessé le traitement avec SAIZEN)			
Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=107)	Arrêt du traitement (N=44)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie	35,5 %	18,2 %
	Dorsalgie	13,1 %	6,8 %
	Myalgie	9,3 %	2,3 %
	Douleurs aux extrémités	9,3 %	2,3 %
	Enflure des articulations	6,5 %	6,8 %
	Raideur articulaire	6,5 %	
	Raideur musculo-squelettique	4,7 %	2,3 %
	Tendinite	4,7 %	
	Douleur à l'aîne	1,9 %	4,5 %
	Douleur à l'épaule	3,7 %	
	Spasmes musculaires	1,9 %	2,3 %
	Douleur à la mâchoire	1,9 %	2,3 %
	Douleur à la cage thoracique	1,9 %	
	Maladie de Dupuytren	1,9 %	
	Malaise musculo-squelettique	1,9 %	
Troubles du système nerveux	Céphalées	20,6 %	18,2 %
	Paresthésie	9,3 %	2,3 %
	Étourdissements	7,5 %	6,8 %
	Syndrome du canal carpien	7,5 %	4,5 %
	Hypoesthésie	6,5 %	
	Céphalées attribuables à la sinusite	3,7 %	2,3 %
	Sciatique	1,9 %	4,5 %
	Pertes de mémoire	2,8 %	
	Pertes de conscience	1,9 %	
Infections et infestations	Grippe	17,8 %	4,5 %
	Rhinopharyngite	14,0 %	2,3 %
	Infection des voies respiratoires inférieures	9,3 %	6,8 %
	Infection urinaire	4,7 %	2,3 %
	Bronchite	3,7 %	4,5 %
	Infection des voies respiratoires supérieures	4,7 %	
	Abcès dentaire	4,7 %	
	Infection de l'oreille	1,9 %	2,3 %
	Gastro-entérite	2,8 %	
	Otite externe	1,9 %	
	Amygdalite	1,9 %	

Pourcentage de patients chez qui se sont manifestés des événements indésirables par groupe d'organes/système (termes recommandés) (qu'ils aient été sous traitement ou aient cessé le traitement avec SAIZEN)			
Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=107)	Arrêt du traitement (N=44)
Troubles systémiques et problèmes au site d'injection	Œdème périphérique	16,8 %	9,1 %
	Fatigue	10,3 %	4,5 %
	Symptômes pseudo-grippaux	6,5 %	2,3 %
	Ecchymoses au site d'injection	1,9 %	6,8 %
	Asthénie	2,8 %	4,5 %
	Douleur thoracique	2,8 %	
	Oedème	1,9 %	2,3 %
	Pyrexie	2,8 %	
	Frissons	1,9 %	
	Douleur	1,9 %	
Investigations	Hausse des acides gras libres	10,3 %	4,5 %
	Hausse du facteur de croissance insulinoïde	7,5 %	
	Hausse du cholestérol sanguin	2,8 %	2,3 %
	Baisse de la thyroxine libre	3,7 %	
	Hausse de l'alanine aminotransférase	2,8 %	
	Hausse de l'hémoglobine glycosylée	2,8 %	
	Perte de poids	2,8 %	
	Neutrophilie	1,9 %	
	Hausse de la leucocytémie	1,9 %	
	Présence de sang dans l'urine	1,9 %	
	Baisse de la numération lymphocytaire	1,9 %	
Troubles gastro-intestinaux	Nausée	6,5 %	6,8 %
	Diarrhée	7,5 %	2,3 %
	Douleur abdominale supérieure	7,5 %	
	Vomissements	4,7 %	
	Distension abdominale	2,8 %	
	Douleur abdominale	2,8 %	
	Malaise stomacal	2,8 %	
	Malaise abdominal	1,9 %	
	Fréquence élevée des selles	1,9 %	
	Reflux gastro-oesophagien	1,9 %	
Troubles métaboliques et de la nutrition	Rétention d'eau	8,4 %	
	Hyperglycémie	3,7 %	2,3 %
	Déshydratation	2,8 %	
	Dyslipidémie	2,8 %	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Hyperhidrose	4,7 %	
	Rash	2,8 %	2,3 %
	Affection cutanée	2,8 %	
	Prurit	1,9 %	

Pourcentage de patients chez qui se sont manifestés des événements indésirables par groupe d'organes/système (termes recommandés) (qu'ils aient été sous traitement ou aient cessé le traitement avec SAIZEN)			
Groupe d'organes/système	Terme recommandé	Sous traitement (N=107)	Arrêt du traitement (N=44)
	Pigmentation des ongles	1,9 %	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Douleur pharyngo-laryngée	4,7 %	4,5 %
	Toux	2,8 %	6,8 %
	Dyspnée	1,9 %	4,5 %
	Congestion nasale	2,8 %	2,3 %
Troubles psychiatriques	Insomnie	7,5 %	
	Dépression	4,7 %	
	Délire dépressif	2,8 %	
	Anxiété	1,9 %	
	Humeur dépressive	1,9 %	
Troubles oculaires	Conjonctivite	2,8 %	
	Vision floue	2,8 %	
	Douleur oculaire	1,9 %	2,3 %
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie	8,4 %	4,5 %
	Lithiase rénale	1,9 %	
Blessure, intoxication et complications des procédures	Chute	1,9 %	
	Luxation articulaire	1,9 %	
	Entorse	1,9 %	
Troubles vasculaires	Hypertension	3,7 %	6,8 %
	Hypotension	1,9 %	
Troubles endocriniens	Hypothyroïdie	6,5 %	
	Hyperthyroïdie	1,9 %	
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Métrorragie	2,8 %	
	Dysménorrhée	1,9 %	
Troubles sanguins et du système lymphatique	Anémie	1,9 %	
	Adénopathie	1,9 %	
Néoplasmes bénins, malins et d'origine non précisée (y compris kystes et polypes)	Tumeur de l'hypophyse	1,9 %	
Troubles de l'oreille et labyrinthiques	Malaise de l'oreille	1,9 %	2,3 %
	Maux d'oreille	1,9 %	

SAIZEN Déficit en GH chez l'adulte			
Nombre de patients toujours sous traitement, par visite depuis le début de l'étude.			
Mois depuis le début de l'étude	Nombre total de patients	Patients toujours sous traitement	
		r-hGH	Placebo^o
Début du double aveugle contre placebo	115	60 (100 %)	55 (100 %)
Fin du double aveugle contre placebo	115	53 (88 %)	51 (93 %)
Mois 12	115	49 (82 %)	48 (87 %)
Mois 18	115	34 (57 %)	34 (62 %)
Mois 24 *	42	15 (68 %)	13 (65 %)
Mois 30 *	42	11 (50 %)	11 (55 %)
Mois 36 *	42	6 (27 %)	6 (30 %)

* Seuls 2 des 6 sites ont prévu un traitement au-delà de 18 mois.
^o Traitement avec SAIZEN commencé au 6^e mois.
Deux patients ont eu leur dernière visite avant l'un des mois présentés et le dernier après ce mois-là.

Les retraits d'études, à la fois au cours de la phase en double aveugle contre placebo et de la phase en ouvert, étaient le résultat d'une décision du patient (7 %), d'une violation du protocole (0,9 %), d'événements indésirables (12,2 %), de la perte des patients au suivi (0,9 %) et de motifs autres (2,6 %).

Près de 10 % des patients adultes recevant un traitement substitutif par hormone de croissance ont manifesté de l'œdème, des douleurs musculaires, des douleurs articulaires et autres troubles articulaires. Ces effets indésirables sont survenus essentiellement de façon précoce au cours du traitement et ont eu tendance à être transitoires.

Les adultes présentant un déficit en hormone de croissance, après un diagnostic de déficit à l'enfance, ont signalé moins d'effets indésirables que les patients dont le déficit en hormone de croissance avait été diagnostiqué à l'âge adulte.

Réactions indésirables moins fréquentes relevées pendant les essais cliniques

La liste suivante énumère les réactions indésirables au médicament dont la fréquence a été inférieure à 1 %.

Liste des réactions indésirables (termes recommandés) relevées dans les essais cliniques à une fréquence inférieure à 1 % avec administration de SAIZEN conformément aux indications homologuées :

Indication	Groupe d'organes/système	Termes recommandés	
		Enfant	Adulte
Déficit en hormone de croissance	Troubles sanguins et du système lymphatique	Anémie ferriprive, neutrophilie, plasmocytose	Anémie microcytique, neutropénie, neutrophilie
	Troubles cardiaques	Angine de poitrine, sténose aortique, palpitations	Fibrillation auriculaire, coronopathie, insuffisance ventriculaire gauche
	Troubles congénitaux, familiaux et génétiques	Communication interauriculaire défectueuse, naevus épidermique, dysmorphie faciale, syndrome d'alcoolisme fœtal, lymphangiome, naevus pigmenté, syndrome de Turner	-
	Troubles de l'oreille et labyrinthiques	Surdité, surdité bilatérale, congestion auriculaire, maux d'oreille, cinétose, acouphène, hyperémie de la membrane tympanique, perforation de la membrane tympanique	-
	Troubles endocriniens	Insuffisance corticosurrénale chronique, selle turcique vide, hyperthyroïdie	Insuffisance corticosurrénale aiguë, kyste hypophysaire, goitre nodulaire toxique
	Troubles oculaires	Blépharite, cécité, diplopie, hémorragie oculaire, irritation des yeux, œdème de la paup�re, ptosis, kyste lacrymal, atrophie optique, œdème papillaire, vision floue, acuité visuelle réduite, troubles de la vision	Trouble d'accommodation, asth�nolie, cataracte, conjonctivite allergique, kératoconjonctivite sèche, kyste palpébral, œdème de la paup�re, papilles optiques floues
	Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale basse, stomatite aphteuse, dyspepsie, selles dures, flatulence, hémorragie gingivale, hypertrophie gingivale, syndrome du côlon irritable, ulcérations buccales, vésication de la muqueuse orale, pancréatite, hypertrophie de la glande salivaire, troubles dentaires	Fissure anale, colite ulcéreuse, constipation, diverticule, dysphagie, empoisonnement alimentaire, gastrite, hémorragie gastro-intestinale, hémorroïdes, polype intestinal, troubles dentaires, maux de dents

Indication	Groupe d'organes/système	Termes recommandés	
		Enfant	Adulte
	Troubles systémiques et problèmes au site d'injection	Réaction indésirable au médicament, effet secondaire, douleur au site d'injection, frissons, rupture de kyste, impression de froid, impression de chaleur, hernie, symptômes pseudo-grippaux, ecchymoses au site d'injection, atrophie au site d'injection, hémorragie au site d'injection, hypertrophie au site d'injection, durcissement au site d'injection, irritation au site d'injection, masse au site d'injection, rash au site d'injection, cicatrice au site d'injection, enflure au site d'injection, prurit au site d'injection, irritabilité, enflure locale, malaise, ulcération des muqueuses, aucun effet secondaire, œdème périphérique, douleur	Réaction au site d'injection, malaises thoraciques, sensation d'inconfort, douleur faciale, douleur au site d'injection, réaction au site d'injection, malaise
	Troubles hépatobiliaires	Troubles hépatiques	Cholélithiase, polype de la vésicule biliaire, fonction hépatique anormale
	Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité au médicament, allergies multiples, déficit en sous-classe de IgG	Hypersensibilité, allergie saisonnière
	Infections et infestations	Gale des céréales, appendicite, bactériurie, teigne, conjonctivite infectieuse, cystite, oxyurose, mégalérythème épidermique, infection des yeux, infection fébrile, infection fongique, furoncle, infection gastrique, infection génitale, hépatite B, zona, stomatite herpétique, mononucléose infectieuse, infection au site d'injection, infection rénale, infestation de poux, infection localisée, infection des voies respiratoires inférieures, infection des ganglions lymphatiques, rougeole, méningite virale, Molluscum contagiosum, infection des ongles, candidose buccale, orchite, otite externe, paronychie, coqueluche, pharyngo-amygdalite, infection postopératoire de la plaie, pyélonéphrite, infection cutanée, infection à staphylocoques, infection à streptocoques, teigne, infection de teigne, abcès dentaire, infection dentaire, infection vaginale, virémie, infection virale des voies respiratoires supérieures, vulvite, infection mycotique vulvo-vaginale, infection d'une plaie	Infection des seins, cystite, infection des yeux, gastro-entérite virale, infection gingivale, infection à Helicobacter, zona auriculaire, orgelet, kyste sébacé infecté, labyrinthite, pharyngite, sinusite, infection virale, infection mycotique vulvo-vaginale

Indication	Groupe d'organes/système	Termes recommandés	
		Enfant	Adulte
	Blessure, intoxication et complications des procédures	Égratignure d'animal, piqûre d'arthropodes, commotion, confusion postopératoire, contusions, exposition à un agent toxique, fracture du péroné, blessure à la tête, épuisement attribuable à la chaleur, fracture de l'humérus, rupture d'une articulation-ligament, blessure à un membre, fracture d'un membre inférieur, inconfort avec un appareil médical, blessure à la bouche, fractures multiples, claquage musculaire, blessure des tissus mous, esquille, coup de soleil, blessure superficielle à un œil, brûlure thermique, fracture du tibia, complication attribuable à un vaccin, blessure	Fracture de la cheville, blessure au dos, contusions, lacérations, claquage musculaire, douleur attribuable à une intervention, fracture du poignet
	Investigations	Baisse de la corticotrophine sanguine, baisse du cortisol sanguin, baisse de la gonadotrophine sanguine, baisse du fer dans le sang, baisse du sodium sanguin, cathétérisme cardiaque, procédure diagnostique, test de tolérance au glucose anormal, glucose dans l'urine, circonférence de la tête anormale, hausse des enzymes hépatiques, assimilation de l'iode anormale, hausse des lipides, baisse de la numération plaquettaire, hausse de la transaminase, perte de poids, baisse des leucocytes, leucocyturie	Hausse du calcium sanguin, hausse de la créatinine sanguine, baisse du glucose sanguin, baisse du potassium sanguin, baisse de la température interne, hausse de la gamma-glutamyltransférase, hausse de l'hémoglobine, hausse de la fréquence cardiaque, hausse des enzymes hépatiques, baisse de la lipoprotéine de haute densité, test de fonction hépatique anormal, hausse de la lipoprotéine de basse densité, ganglions lymphatiques palpables, baisse de la monocytémie, examen de la prostate anormal, baisse du volume séminal, gain pondéral
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, perte d'appétit, déshydratation, hyperhydratation, rétention hydrique, tolérance au glucose altérée, hypercholestérolémie, hyperinsulinisme, hyponatrémie, hausse de l'appétit, polydipsie, faible gain pondéral	Perte d'appétit, diabète, hypercholestérolémie, hyperkaliémie, hypertriglycéridémie, hypoglycémie, hausse de l'appétit, carence en fer, polydipsie
	Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Arthropathie, chondropathie, douleur au flanc, douleur à l'aîne, retard de croissance, épanchement articulaire, réduction de l'amplitude articulaire, arthrite juvénile, malaise au niveau des membres, contracture musculaire, douleur musculo-squelettique, myopathie, cervicalgie, ostéochondrose, rachitisme, scoliose, douleur à l'épaule, troubles vertébraux, syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire, torticolis	Arthrite, arthropathie, masse axillaire, ostéalgie, bursite, ganglion, malformation des membres, fatigue musculaire, oppression musculaire, douleur thoracique musculo-squelettique, douleur musculo-squelettique, myopathie, douleur sacro-iliaque, synovite, troubles tendineux

Indication	Groupe d'organes/système	Termes recommandés	
		Enfant	Adulte
	Néoplasmes bénins, malins et d'origine non précisée (y compris kystes et polypes)	Astrocytome, gliome, métastases vertébrales, progression néoplasique, pinéalome, tumeur hypophysaire, papillome cutané, éruption tumorale	Acrochordon, épithélioma basocellulaire, gliome, hémangiome, léiomyome utérin
	Troubles du système nerveux	Amnésie, œdème du cerveau, syndrome du canal carpien, atrophie cérébrale, clonus, troubles de coordination, niveau de conscience altéré, encéphalite, convulsions du grand mal, hémiparésie, hyperréflexie, hypo-esthésie, hypotonie, hausse de la pression crânienne, troubles de mémoire, retard mental de gravité non spécifiée, migraine, paresthésie, hyperactivité psychomotrice, réflexes anormaux, somnolence, état de mal épileptique, syncope, crise de grand mal, accident ischémique transitoire, tremblements	Infarctus cérébelleux, accident cérébrovasculaire, trouble de l'attention, écoulement de bave, hyperesthésie, léthargie, syncope, syncope vaso-vagale, tremblements, névralgie faciale, anomalie du champ visuel
	Troubles psychiatriques	Comportement anormal, agression, déficit de l'attention/hyperactivité, pleurs, troubles émotionnels, changement de personnalité, troubles de la personnalité, agitation, stress, tics	Agression, réveil précoce, humeur changeante, sautes d'humeur, stress
	Troubles rénaux et urinaires	Spasmes de la vessie, dysurie, glycosurie, hématurie, leucocyturie, nycturie, polyurie, protéinurie	Urgence mictionnelle, protéinurie, colique rénale, incontinence urinaire
	Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Kystes bilatéraux à la poitrine, douleur aux seins, enflure des seins, dysménorrhée, kyste épидidymal, fistule des voies génitales et digestives chez la femme, menstruations irrégulières, métrorragie, priapisme, prurit génital, rétraction testiculaire, enflure testiculaire, érythème vaginal, hémorragie vaginale, ulcération vaginale	Douleur aux seins, endolorissement des seins, gynécomastie ménorragie, menstruations irrégulières, hémorragie de privation, hémorragie de privation irrégulière
	Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée, dyspnée d'effort, hyperventilation, érythème pharyngé, ulcération pharyngée, rhinalgie, hypertrophie des amygdales	Asthme, sécheresse nasale, rhinite allergique, troubles des sinus, syndrome de l'apnée du sommeil

Indication	Groupe d'organes/système	Termes recommandés	
		Enfant	Adulte
	Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Alopécie, œdème angioneurotique, pellicules, dermatite, dermatite allergique, dermatite de contact, peau sèche, pousse des cheveux anormale, hyperhidrose, hyperkératose, cicatrice chéloïde, lipoatrophie, lipodystrophie acquise, névrodermite, œdème périorbitaire, troubles pigmentaires, rash érythémateux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash prurigineux, cicatrice, séborrhée, dyschromie, hyperpigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée, lésion cutanée	Acné, alopécie, dermatite, dermatite de contact, érythème, hypertrichose, parapsoriasis, pétéchie, réaction de photosensibilité, rash généralisé, rash prurigineux, cicatrice, dermatite séborrhéique, inflammation de la peau, nodule cutané, troubles des glandes sudoripares, urticaire
	Circonstances d'ordre social	Stress familial	-
	Procédures chirurgicales et médicales	Drainage d'un abcès, adénoïdectomie, adéno-amygdalectomie, adhésiolyse, procédure de désensibilisation allergique, chirurgie d'un astrocytome, opération de tumeur au cerveau, prophylaxie dentaire, traitement dentaire, traitement médicamenteux, intervention à l'oreille, insertion de tubes de tympanotomie, laparotomie exploratoire, ténotomie du muscle de l'œil, opération au pied, réparation d'une hernie, traitement hormonal de substitution, mise en place d'un ballon intra-aortique, implantation d'un appareil médical, supplémentation en minéraux, excision d'un naevus, orchidopexie, chirurgie, chirurgie testiculaire, chirurgie urétrale, réparation urétrale, excision d'une verrue	-
	Troubles vasculaires	Bouffées vasomotrices, mauvaise circulation périphérique	Bouffées de chaleur, lymphoedème, hypotension orthostatique
Syndrome de Turner, insuffisance rénale chronique, petite stature pour l'âge gestationnel*		Aucun patient n'a manifesté d'effets indésirables au traitement à une fréquence inférieure à 1 %.*	

Indication	Groupe d'organes/système	Termes recommandés	
		Enfant	Adulte
* Syndrome de Turner, insuffisance rénale chronique, petite stature pour l'âge gestationnel : les essais cliniques incluaient un nombre de sujets inférieur à 100 patients.			

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Hormones thyroïdiennes :

La prise d'hormone de croissance chez des sujets adultes normaux en bonne santé augmente considérablement le taux de sérum T3, ce qui entraîne une réduction réciproque des taux de thyroxine libre (FT4) et de l'hormone thyroïdienne (HTS) avec augmentation significative du rapport T3/T4. Cet effet de l'hormone de croissance peut ainsi permettre de révéler une hypothyroïdie naissante.

Par conséquent, il est indispensable d'évaluer la fonction thyroïdienne chez les enfants atteints de déficience en hormone de croissance avant le début du traitement.

Hormone de croissance affectant le métabolisme des glucocorticoïdes :

Plusieurs études cliniques font état d'un impact de la prise d'hormone de croissance sur la sécrétion de glucocorticoïdes, même si son mode d'action n'est pas clair. Il existe des preuves suggérant que l'hormone de croissance réduit les taux de transcortine (CBG ou cortisol binding globuline) et augmente la conversion nette de cortisol en cortisone, réduisant ainsi la bioactivité des glucocorticoïdes pendant le traitement par hormone de croissance.

Le commencement d'un traitement par substitution de l'HC peut révéler une insuffisance surrénalienne secondaire chez certains patients en raison de la réduction de l'activité de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β -HSD1), une enzyme qui transforme la cortisone inactive en cortisol. L'instauration d'un traitement par la somatotrophine chez les patients recevant un traitement substitutif par des glucocorticoïdes pourrait mener à une manifestation d'insuffisance en cortisol. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de glucocorticoïdes. Chez un patient souffrant d'insuffisance surrénalienne centrale, le commencement du traitement par HC peut nécessiter une augmentation du dosage en hydrocortisone. Un suivi minutieux des symptômes des patients, notamment le poids, l'appétit et l'humeur, est nécessaire afin d'évaluer le besoin de modifier le dosage en glucocorticoïdes.

Effets des glucocorticoïdes sur la réponse au traitement par hormone de croissance :

Un traitement par glucocorticoïde concomitant peut réduire l'effet stimulant de la somatotrophine sur la croissance. Si la substitution de glucocorticoïde est nécessaire, la dose doit être déterminée minutieusement pour éviter toute insuffisance surrénalienne ou inhibition des effets de stimulation de la croissance.

Traitement antidiabétique :

De nombreux documents attestent que l'HC à l'état fondamental augmente la concentration plasmatique d'acides gras libres, même en présence de stimulateurs d'insuline, s'opposant ainsi à l'action antilipolytique de l'insuline. Étant donné les effets anti-insuline de l'HC, les patients traités par SAIZEN doivent être surveillés afin de vérifier s'ils présentent une intolérance au glucose, dans le cas de patients souffrant de diabète sucré ou ayant des antécédents familiaux de diabète sucré. Le traitement du diabète chez les adultes sous traitement par substitution de l'HC doit respecter les recommandations standards, mais un suivi plus strict du contrôle du métabolisme est conseillé dans la phase initiale du traitement par substitution de l'HC chez ces patients. Une

modification du traitement antidiabétique des patients souffrant de diabète sucré peut être nécessaire.

L'hormone de croissance est un inducteur de cytochrome P450 3A4 :

Des données in vitro publiées indiquent que l'hormone de croissance peut être un inducteur de CYP3A4, une enzyme cytochrome P450 impliquée dans le catabolisme des glucocorticoïdes.

Le traitement par hormone de croissance peut donc révéler des insuffisances insoupçonnées en hormone adrénocorticotropine (HACT) et annuler les faibles doses de glucocorticoïde de substitution utilisées pour les insuffisances surrénaliennes secondaires en diminuant la quantité de cortisol disponible. Les patients qui débutent un traitement par hormone de croissance peuvent avoir à modifier leur dosage de glucocorticoïde de substitution et doses à l'effort.

La prudence est de mise lors de l'administration de SAIZEN avec des composés métabolisés par les enzymes du foie CP450 ou CY3A4 (p. ex., corticostéroïdes, stéroïdes sexuels, anticonvulsants, cyclosporine, etc.). Lorsque SAIZEN est administré en combinaison avec des médicaments connus pour être métabolisés par les enzymes hépatiques CYP P450 ou CYP3A4, il est recommandé de surveiller l'efficacité clinique de tels médicaments.

Estrogènes oraux :

Les œstrogènes oraux pouvant réduire la réponse sérique de l'IGF-1 au traitement par somatropine, les jeunes 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 SAIZEN chez un patient, il faut lire attentivement les sections CONTRE-INDICATIONS et MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

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

SAIZEN ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des troubles de la croissance.

Les antécédents médicaux de réactions d'hypersensibilité du patient doivent être évalués minutieusement avant l'administration de l'injection (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions allergiques).

Pour SAIZEN 3,33 mg et 5 mg : après avoir déterminé la dose appropriée pour un patient, reconstituer chaque flacon de SAIZEN avec le diluant fourni. Pour une utilisation chez les patients sensibles à l'alcool benzylique, voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Posologies recommandées et ajustement de la dose

Retard de croissance attribuable à une sécrétion endogène insuffisante de l'hormone de croissance :
Il est recommandé d'administrer SAIZEN par voie sous-cutanée à une dose de 0,2 mg/kg de poids corporel, une fois par semaine. Le dosage peut être augmenté à 0,27 mg/kg par semaine si la réponse au traitement est insuffisante.

Retard de croissance chez les filles attribuable à une dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) :
Il est recommandé d'administrer SAIZEN par voie sous-cutanée à une dose de 0,375 mg/kg/semaine (dosage optimal 0,32-0,375 mg/kg/semaine).

Un traitement concomitant avec des stéroïdes anabolisants non androgéniques chez une patiente souffrant du syndrome de Turner peut augmenter la réaction à la médication.

Retard de croissance chez les enfants souffrant d'insuffisance rénale chronique :
Il est recommandé d'administrer SAIZEN par voie sous-cutanée à une dose de 0,35 mg/kg/semaine.

Trouble de la croissance chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel :
Il est recommandé d'administrer SAIZEN par voie sous-cutanée à une dose de 0,47 mg/kg de poids corporel/semaine.

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte :
Il est recommandé d'administrer SAIZEN par voie sous-cutanée à une dose de 0,005 mg/kg/jour au début du traitement. Après quatre semaines, cette dose peut être augmentée à 0,01 mg/kg/jour si elle est bien tolérée. La dose minimale efficace doit être utilisée et la dose nécessaire pourrait diminuer avec l'âge.

Dose omise

Les patients qui ont omis de prendre une dose ne devraient pas doubler la suivante. Il faudra plutôt administrer la dose régulière au moment prévu dans la posologie établie.

Administration

SAIZEN 8,8 mg (5,83 mg/ml) click.easy :

SAIZEN, une fois reconstitué, doit être administré à l'aide de l'auto-injecteur one.click^{MC} ou de l'auto-injecteur électromécanique easypod^{MD}. L'injection, avec l'un ou l'autre des dispositifs d'injection, se fait par voie sous-cutanée.

La dose calculée doit être réglée sur le dispositif one.click^{MC}. Suivez les directives données dans la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LECONSOMMATEUR.

Bien que le SAIZEN contenu dans le dispositif click.easy soit destiné à l'administration avec l'auto-injecteur one.click^{MC} ou de l'auto-injecteur électromécanique easypod^{MD}, une fois reconstitué, le médicament peut aussi être récupéré à l'aide d'une seringue conventionnelle pour être administré par injection sous-cutanée.

SAIZEN 3,33 mg et 5 mg :

SAIZEN 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 ou intramusculaire.

SAIZEN 6 mg (5,83 mg/ml), 12 mg (8 mg/ml), 20 mg (8 mg/ml) en cartouches :

La cartouche contenant la solution de SAIZEN est destinée à l'utilisation avec l'auto-injecteur électromécanique easypod^{MD} ou le stylo injecteur aluetta^{MC}.

Les stylos injecteurs aluetta^{MC} et les cartouches de SAIZEN sont disponibles dans plusieurs formats. Chaque stylo aluetta^{MC} est identifié par un code de couleurs et ne doit être utilisé qu'avec la cartouche SAIZEN de la couleur correspondante pour administrer la bonne dose :

- Le stylo injecteur 6 (bleu) aluetta^{MC} doit être utilisé avec la cartouche (bleue) de SAIZEN 6 mg (5,83 mg/mL).
- Le stylo injecteur 12 (rouge) aluetta^{MC} doit être utilisé avec la cartouche (rouge) de SAIZEN 12 mg (8 mg/mL).
- Le stylo injecteur 20 (jaune) aluetta^{MC} doit être utilisé avec la cartouche (jaune) de SAIZEN 20 mg (8 mg/mL).

L'injection se fait par voie sous-cutanée.

Indications pédiatriques***Insuffisance de croissance attribuable à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance :*****a) Injection sous-cutanée :**

La dose hebdomadaire peut être divisée en 3 doses uniques (correspondant à 0,067 mg/kg par injection) ou en 6 ou 7 doses uniques quotidiennes (correspondant respectivement à 0,033 ou 0,028 mg/kg) par injection. Les sites d'injection doivent être alternés afin de prévenir la lipoatrophie. Il est recommandé d'utiliser une aiguille de 1,25 cm de longueur pour les injections sous-cutanées.

b) Injection intramusculaire :

La dose hebdomadaire doit être divisée en 3 injections distinctes (correspondant à 0,0067 mg/kg). Pour les injections intramusculaires, l'utilisation d'une aiguille d'au moins 2,5 cm est recommandée afin que l'injection atteigne bien l'intérieur du muscle.

Retard de croissance chez les filles attribuable à une dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) :

La dose hebdomadaire peut être divisée en 3 doses uniques (correspondant à 0,137-0,161 mg/ml par injection) ou en 7 doses quotidiennes uniques (correspondant à 0,045-0,054 mg/kg par injection).

Retard de croissance chez les enfants souffrant d'insuffisance rénale chronique :

L'injection sous-cutanée quotidienne consiste en une injection unique de 0,05 mg/kg de poids corporel. Les sites d'injection doivent être alternés afin de prévenir la lipoatrophie. Une aiguille de 1,25 cm doit être utilisée pour les injections sous-cutanées.

Trouble de croissance chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel :

Pour les patients qui sont petits pour l'AG, SAIZEN doit être administré quotidiennement sous forme d'injections sous-cutanées consistant en une seule injection de 0,067 mg/kg de poids corporel. Les sites d'injection doivent être alternés afin de prévenir la lipoatrophie. Une aiguille de 1,25 cm doit être utilisée pour les injections sous-cutanées.

Indication chez l'adulte

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte :

Au début du traitement avec somatropine, une faible dose de 0,005 mg/kg/jour est recommandée, administrée en une injection sous-cutanée quotidienne. La dose doit être ajustée par palier, contrôlée par les valeurs normales, adaptées à l'âge, du facteur de croissance insulino-mimétique 1 (IGF-I), jusqu'à 0,01 mg/kg/jour, si bien tolérée. La dose finale de GH recommandée excède rarement 1,0 mg/jour. En général, la dose minimale efficace doit être administrée. Chez les patients plus âgés ou obèses, de plus faibles doses pourraient être administrées.

Reconstitution

Voir PARTIE III RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR/Utilisation appropriée de ce médicament, pour les directives de reconstitution.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage aigu n'a été rapporté. Cependant, un dépassement des doses recommandées peut provoquer des effets secondaires. Un surdosage peut conduire à une hypoglycémie suivie d'une hyperglycémie. Un surdosage à long terme peut aboutir à des signes et symptômes de gigantisme et(ou) d'acromégalie correspondant aux effets connus d'un excès d'hormone de croissance humaine. Si un signe de surdosage apparaît, le traitement doit être interrompu. De plus, le surdosage avec somatropine peut entraîner des manifestations de rétention d'eau.

Pour la gestion des surdoses présumés, veuillez contacter le centre antipoison de votre région.

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Généralités

La somatropine est une hormone polypeptidique comprenant 191 résidus d'acides aminés et sa structure est identique à celle de l'hormone de croissance extraite de l'hypophyse humaine. Elle est produite par une technologie recombinante (ADNr) du système d'expression cellulaire chez le mammifère. Sur le plan thérapeutique, la somatropine est aussi équivalente à l'hormone de croissance humaine d'origine hypophysaire.

SAIZEN fournit un supplément exogène d'hormone de croissance à des patients qui ne sont pas capables de produire des quantités d'hormone endogène suffisantes.

Pharmacologie

Croissance linéaire : la somatropine stimule la croissance linéaire chez les patients atteints d'un déficit en hormone de croissance hypophysaire, du syndrome de Turner ou d'insuffisance rénale

chronique. Le traitement de ces patients avec SAIZEN conduit à une augmentation du taux de croissance et du taux d'IGF-1 similaire à ce que l'on observe chez des enfants traités avec l'hormone de croissance d'origine hypophysaire.

Croissance squelettique : l'augmentation quantifiable de la croissance (taille corporelle) après un traitement par somatropine résulte de ses effets sur la croissance des zones cartilagineuses des os longs. Il est connu que l'effet de la somatropine découle d'un facteur de sulfatation, l'IGF-1, qui permet l'incorporation des sulfates dans le cartilage. L'IGF-1 est présent à un faible taux dans le sérum des patients présentant un déficit en hormone de croissance et il augmente au cours du traitement avec somatropine.

Croissance des cellules : la somatropine provoque une croissance cellulaire démontrée par l'augmentation de la masse des cellules musculaires, viscérales et sanguines. Dans le tissu musculaire, l'augmentation de la masse est associée à une augmentation correspondante du nombre et de la taille des cellules des fibres musculaires.

Métabolisme glucidique : la somatropine a un effet sur le métabolisme glucidique. L'effet diabétogène de la somatropine est bien connu en médecine clinique. Les patients acromégales souffrent souvent de diabète sucré alors que les enfants atteints d'hypopituitarisme souffrent d'hypoglycémie. Chez les sujets sains, de fortes doses de somatropine peuvent interférer avec la tolérance au glucose. Une augmentation simultanée du taux d'insuline plasmatique est observée avec l'administration de la somatropine.

L'activité diabétogène de la somatropine est probablement imputable à plusieurs facteurs concomitants:

- a) Apport réduit du glucose aux tissus périphériques.
- b) Augmentation de la libération de glucose par le foie.
- c) Concentration d'insuline réduite au niveau musculaire.
- d) Glycolyse réduite par le blocage de l'enzyme triose-phosphate-déshydrogénase qui se fait par l'intermédiaire d'un acide gras non estérifié.

Métabolisme des protéines : la somatropine a un effet sur le métabolisme des protéines. La somatropine est une substance anabolisante qui stimule le transport intracellulaire des acides aminés, une rétention de l'azote et une synthèse protéique qui peut être quantifiée en observant une diminution de l'excrétion de l'urée urinaire et de l'urée sanguine.

Métabolisme des lipides : le métabolisme des lipides est également affecté par la somatropine; ainsi, la lipolyse intracellulaire est stimulée, ce qui augmente la concentration plasmatique des acides gras libres et l'oxydation des acides gras. Il a été démontré que la somatropine accentuait la formation des corps cétoniques chez les patients diabétiques.

Métabolisme des tissus conjonctifs : Le métabolisme des tissus conjonctifs est affecté par la capacité de la somatropine à stimuler la synthèse du sulfate de chondroïtine et du collagène ainsi que l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline.

Métabolisme minéral : la somatropine a une incidence sur le métabolisme minéral en induisant une nette rétention du phosphore, du potassium et à un degré moindre, celle du sodium. La somatropine induit une augmentation de l'absorption intestinale du calcium et une augmentation de la réabsorption du phosphore pour ce qui est des tubules rénaux avec une augmentation du phosphate inorganique et sérique. Une augmentation de la phosphatase alcaline sérique peut être observée au cours du traitement à la somatropine.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de SAIZEN est linéaire au moins jusqu'à des doses de 8 UI (2,67 mg). À des doses plus élevées (60 UI/20 mg), un certain degré de non-linéarité ne peut pas être exclu, mais il demeure sans signification clinique.

Après une administration par voie IV chez des volontaires sains, le volume de distribution à l'état d'équilibre dynamique est d'environ 7 litres, la clairance métabolique totale est approximativement de 15 litres/h alors que la clairance métabolique rénale est négligeable; le médicament présente une demi-vie d'élimination de 20 à 35 minutes.

Après l'administration sous-cutanée et intramusculaire d'une dose unique de SAIZEN, la demi-vie terminale apparente est plus longue, d'environ 1 à 6 h (médiane 2,7 h). Ce phénomène est attribuable au processus d'absorption qui est le facteur limitant.

Les concentrations sériques maximales de l'hormone de croissance (GH), suivant une injection, sont atteintes après environ 4 heures (plage de 2 à 7 heures) et les taux de GH sériques reviennent à la ligne de base dans les 24 h, indiquant qu'aucune accumulation de la GH injectée ne survient avec les administrations répétées.

La biodisponibilité absolue des deux voies d'administration est de 70 à 90 %.

Résumé des paramètres pharmaceutiques de la somatropine

	Distribution état d'équilibre	Clairance métabolique	Demi-vie terminale (écart)	Temps pour atteindre la Cmax	Biodisponibilité
Dose unique	7 l	15 l/h	4 heures (1 à 6 heures)	4 heures	70-90 %

Populations et conditions particulières

SAIZEN est indiqué chez les enfants souffrant d'un retard de croissance attribuable à une insuffisance rénale chronique (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE). Aucune autre étude n'a été effectuée sur une population particulière ni dans des conditions spéciales.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

SAIZEN 3,33 mg/flacon et 5 mg/flacon :

Flacons de 3,33 mg : conserver SAIZEN lyophilisé au réfrigérateur à entre 2 et 8 °C.

Flacons de 5 mg : conserver SAIZEN lyophilisé à la température ambiante.

Ne pas utiliser SAIZEN après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

Reconstitution

Les solvants recommandés pour la reconstitution sont :

Flacon : chlorure de sodium pour injection (USP)

Flacon de 3,33 mg : chlorure de sodium pour injection (USP) et chlorure de sodium bactériostatique pour injection (USP)

Flacons de 5 mg : eau pour injection (USP) et eau bactériostatique pour injection (USP)

Incompatibilité

SAIZEN 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.

Après avoir déterminé la dose appropriée pour le patient, reconstituer chaque flacon de 5 mg de SAIZEN avec 1 à 3,5 ml d'eau bactériostatique pour injection (USP) (agent de conservation : alcool benzylique) et chaque flacon de 3,33 mg de SAIZEN avec jusqu'à 5 ml de chlorure de sodium bactériostatique pour injection (USP) (agent de conservation : alcool benzylique).

Pour reconstituer SAIZEN, injecter le solvant dans le flacon de SAIZEN en projetant le liquide contre la paroi de verre du flacon. Faire tourner le flacon DÉLICATEMENT jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous. NE PAS SECOUER. Si elle est secouée, la solution deviendra opalescente; toutefois, cette opalescence ne signifie pas une diminution de l'efficacité. Les médicaments injectables 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. Pour une utilisation chez des patients sensibles au solvant, voir « MISES EN GARDE ».

Stabilité de la solution et entreposage

SAIZEN 3,33 mg/flacon

Quand le médicament est reconstitué avec du chlorure de sodium bactériostatique pour injection (USP), la solution reconstituée peut être conservée à entre 2 et 8 °C pendant une période pouvant atteindre 21 jours.

Quand le médicament est reconstitué avec du chlorure de sodium pour injection (USP), la solution reconstituée doit être administrée immédiatement (dans un délai de 3 heures). Toute solution non utilisée doit être jetée.

SAIZEN 5 mg/flacon

Quand le médicament est reconstitué avec 1 à 3,5 ml d'eau bactériostatique pour injection (USP), la solution reconstituée peut être conservée à entre 2 et 8 °C pendant une période pouvant atteindre 14 jours.

Quand le médicament est reconstitué avec de l'eau pour injection (USP), la solution reconstituée doit être administrée immédiatement (dans un délai de 3 heures). Toute solution non utilisée doit être jetée.

SAIZEN 8,8 mg (5,83 mg/ml) click.easy

Conserver à la température ambiante (25 °C ou moins) dans l'emballage d'origine. Ne pas congeler. Conserver le produit reconstitué à entre 2 et 8 °C dans la cartouche jusqu'à 28 jours. Garder dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants. Ne pas utiliser après la date d'expiration.

SAIZEN 6 mg (5,83 mg/ml), 12 mg (8 mg/ml), 20 mg (8 mg/ml) en cartouches:

Conserver les cartouches au réfrigérateur (2-8 °C) dans l'emballage original. Lors de l'utilisation de l'auto-injecteur électromécanique easypod^{MD} ou le stylo injecteur aluetta^{MC}, la cartouche reste dans le dispositif, et ce dernier doit être conservé au réfrigérateur.

Ne pas congeler. Après la première injection, les cartouches doivent être stockées entre 2 et 8 °C pour une période maximale de 28 jours; pendant cette période, une cartouche peut passer un maximum de 7 jours à l'extérieur du réfrigérateur, à 25 °C ou moins. Les cartouches doivent être jetées après 28 jours ou si elles passent un total de plus de 7 jours à l'extérieur du réfrigérateur.

Ne pas utiliser SAIZEN après la date de péremption indiquée sur la cartouche.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La solution de SAIZEN 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

SAIZEN 3,33 mg/flacon et 5 mg/flacon:

SAIZEN est une poudre lyophilisée stérile, apyrogène.

SAIZEN 3,33 mg : Chaque flacon contient 3,33 mg de somatropine, 5 mg de mannitol, 2,8-3,2 mg de phosphate disodique dihydraté et 0,4-0,5 mg de dihydrogénophosphate de sodium monohydraté.

SAIZEN 5 mg : Chaque flacon contient 5 mg de somatropine, 1,2 mg d'acide phosphorique, 0,7 mg d'hydroxyde de sodium et 34,2 mg de sucrose.

SAIZEN 8,8 mg (5,83 mg/ml) click.easy:

SAIZEN est une poudre stérile, non pyrogène, lyophilisée, en flacon à reconstituer.

Chaque flacon de SAIZEN 8,8 mg contient ce qui suit : 8,8 mg de somatropine, 60,2 mg de sucrose, 2,1 mg d'acide phosphorique, 1,2 mg d'hydroxyde de sodium.

SAIZEN 6 mg (5,83 mg/ml), 12 mg (8 mg/ml), 20 mg (8 mg/ml) en cartouches:

Cartouche 6 mg (5,83 mg/ml) : Chaque cartouche contient 6 mg de somatropine, 77,3 mg de saccharose, 2,1 mg de poloxamère 188, 3,8 mg de phénol et de l'acide citrique (pH 6,1 ± 0,1).

Cartouche 12 mg (8 mg/ml) : Chaque cartouche contient 12 mg de somatropine, 112,5 mg de saccharose, 3,0 mg de poloxamère 188, 5,6 mg de phénol et de l'acide citrique (pH 6,1 ± 0,1).

Cartouche 20 mg (8 mg/ml) : Chaque cartouche contient 20 mg de somatropine, 187,5 mg de saccharose, 5,0 mg de poloxamère 188, 9,3 mg de phénol et de l'acide citrique (pH 6,1 ± 0,1).

Conditionnement

SAIZEN 3,33 mg/flacon et 5 mg/flacon:

SAIZEN est offert sous forme de poudre lyophilisée stérile, apyrogène. Voici les formats offerts :

SAIZEN 3,33 mg : boîtes contenant 1 flacon de 3,33 mg de somatropine pour injection et un flacon de solvant (5 ml de chlorure de sodium bactériostatique pour injection USP).

boîtes contenant 10 flacons de 3,33 mg de somatropine pour injection et 10 flacons de solvant (5 ml de chlorure de sodium bactériostatique pour injection USP).

SAIZEN 5 mg : boîtes contenant 1 flacon de 5 mg de somatropine pour injection et 1 flacon de solvant (3,5 ml ou 10 ml d'eau bactériostatique pour injection, USP).

boîtes contenant 2 flacons de 5 mg de somatropine pour injection et 2 flacons de solvant (3,5 ml ou 10 ml d'eau bactériostatique pour injection, USP).

Les voies d'administration recommandées sont les voies sous-cutanée et intramusculaire.

SAIZEN 8,8 mg (5,83 mg/ml) click.easy:

Les flacons de 3 ml DIN 2R de SAIZEN ainsi que les cartouches de solvant sont faits de verre neutre (type 1).

Le produit SAIZEN 8,8 mg (5,83 mg/ml) click.easy est offert dans les formats suivants :

1 flacon de SAIZEN et une cartouche de solvant bactériostatique pré-assemblés en 1 dispositif de reconstitution (click.easy) comprenant un corps principal, l'ensemble avec capsule et une canule de transfert stérile.

5 flacons de SAIZEN et 5 cartouches de solvant bactériostatique pré-assemblés en 5 dispositifs de reconstitution (click.easy) comprenant chacun un corps principal, l'ensemble avec capsule et une canule de transfert stérile.

Il n'y a pas de latex dans les composants du flacon, de la cartouche ni du dispositif de reconstitution.

La voie d'administration recommandée est sous-cutanée.

SAIZEN 6 mg (5,83 mg/ml), 12 mg (8 mg/ml) et 20 mg (8 mg/ml) en cartouches:

SAIZEN, solution pour injection dans une cartouche, se présente sous forme de cartouche de verre neutre (type I) d'une capacité nominale de 3 ml.

Les cartouches sont offertes en emballages de 1 et 5 cartouches.

Les cartouches de SAIZEN sont identifiées par un code de couleurs : SAIZEN 6 mg (5,83 mg/mL) en bleu, 12 mg (8 mg/mL) en rouge, et 20 mg (8 mg/mL) en jaune.

La voie d'administration recommandée est sous-cutanée.

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 : C₉₉₀ H₁₅₂₈ N₂₆₂ O₃₀₀ S₇

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 l'hormone de croissance extraite de l'hypophyse humaine. Une large boucle est formée par une liaison disulfure entre Cys⁵³ et Cys¹⁶⁵. Une seconde boucle, plus petite,

est formée par une liaison disulfure près de l'extrémité carboxylique entre les résidus Cys¹⁸² et Cys¹⁸⁹. 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

SAIZEN (somatropine pour injection) est une hormone polypeptidique obtenue par la technologie de l'ADN recombinante et composée de 191 résidus d'acides aminés avec une séquence et configuration identiques à celles de l'hormone de croissance hypophysaire humaine. Elle est indiquée comme traitement endocrinien classique de substitution, à long terme, chez les patients ayant une insuffisance de croissance staturale attribuable à une sécrétion endogène insuffisante de l'hormone de croissance. Des études *in vitro*, pré-cliniques et cliniques ont démontré que SAIZEN est, sur le plan thérapeutique, équivalent à l'hormone de croissance (hGH) d'origine hypophysaire.

Données démographiques et concept des essais cliniques

Données démographiques et concept des essais cliniques réalisés avec SAIZEN pour les indications homologuées

Indication clinique	Numéro de l'étude	Concept de l'étude	Dosage, mode d'administration et durée	Nombre de sujets inscrits dans l'étude	Plage d'âge (années)	Sexe (m, f)
Déficit en hormone de croissance pédiatrique	1. GF 2078	Chaque étude : ouverte, multicentrique, phase III	0,20 mg/kg/semaine, 3-6 injections, administration sous-cutanée, 2 ans	304	0,0-19,0	1. 50, 19.
	2. GF 2376					2. 73, 28
	3. GF 2386					3. *
	4. GF 2415					4. 22, 17
	5. GF 2537					5. Patients novices au traitement à l'hormone de croissance 19 (12, 7). Patients transférés : 10*.
Syndrome de Turner	GF 3152	Ouverte, phase III, randomisée	<u>Groupe XO</u> : r-hGH 18 UI/m ² /semaine, 1 an, puis r-hGH 24 UI/m ² /semaine, 1 an. <u>Groupe XM</u> : r-hGH 18 UI/m ² /semaine, 2 ans et oxandrolone 0,100 mg/kg/jour la 1 ^{re} année, puis oxandrolone 0,05 mg/kg/jour pendant la 2 ^e année. Administration sous-cutanée.	0/91	5,7-15,4	0, 91
	GF 5413 (suite de l'étude GF)	Ouverte, phase III, randomisée	r-hGH 24 UI/m ² /semaine, avec ou sans oxandrolone 0,05 mg/kg/jour, jusqu'à un total de 6 ans au-delà des	0/91	5,7-15,4	0, 91

	3152)		études GF 3152 et 5413. Administration sous-cutanée.			
Insuffisance rénale chronique	GF 4941	Ouverte, phase III	28 UI/m ² , 3 ans, puis 36 UI/m ² si la croissance n'est pas suffisante. Administration sous-cutanée.	81	1,7, 16,4	58, 23

Petite stature pour l'âge gestationnel	GF 4001	Ouverte, randomisée, multicentrique, phase III	r-hGH 0,067 mg/kg/jour (0,2 UI/kg/jour), 3 ans. Administration sous-cutanée.	101	1,9-8,1	51, 49
	GF 6283	Ouverte, randomisée, multicentrique, phase III	r-hGH 0,067 mg/kg/jour (0,2 UI/kg/jour), 2 ans. Administration sous-cutanée.	58	2,0-5,0	28, 30
Déficit en hormone de croissance adulte	GF 7364	Double insu, contrôlée par placebo, randomisée, phase III	(1) 0,005 mg/kg/jour, 4 semaines, puis 0,010 mg/kg/jour, 5 mois ou (2) placebo, 6 mois. (1) et (2), suivis de 12-30 mois en étude ouverte : 0,005 mg/kg/jour, 4 semaines, puis 0,010 mg/kg/jour. Administration sous-cutanée.	115	20,2-69,7	67, 48

* information ne figurant pas dans le rapport d'étude clinique.

Indications pédiatriques

Sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène

L'efficacité et l'innocuité de SAIZEN ont été établies dans cinq études de base utilisant des mesures de la croissance avant traitement et de la croissance sous traitement comme méthode de contrôle.

Sur l'ensemble des patients inscrits aux études, 70,3 % des patients comptant au moins 12 mois de traitement ont été analysés pour l'efficacité du produit. Tous étaient des enfants pubères ou prépubères ayant un déficit classique en hormone de croissance qui avaient reçu, préalablement ou non, un traitement à l'hormone de croissance. Les patients des différentes études, traités par SAIZEN, ont été évalués pour ce qui est des effets indésirables et d'anomalies biologiques et ont été testés régulièrement à la recherche d'anticorps dirigés contre la hGH et contre les protéines des cellules hôtes (cellules de souris C-127).

Résultats de l'étude

En plus des effets indésirables liés au traitement tels que décrits ci-dessus, deux patients ont manifesté des anticorps anti-hGH. Dans les deux cas, les anticorps produits n'ont eu aucun effet d'inhibition sur la croissance. Aucun de ces patients n'a produit d'anticorps dirigés contre les protéines des cellules hôtes. Trois patients transférés, qui présentaient des anticorps anti-hGH avant le traitement, sont devenus négatifs après 6 mois de traitement avec SAIZEN. Plusieurs patients ont manifesté une hypothyroïdie; un patient est décédé d'un craniopharyngiome récurrent et un patient a présenté une lipoatrophie.

L'efficacité du traitement par hormone de croissance sur la croissance a été évaluée principalement d'après les fluctuations de la vitesse de croissance.

- a) Vitesse de croissance en cm/an à partir de l'inclusion
- b) Vitesse de croissance exprimée par l'évolution de l'écart type en référence à la valeur moyenne pour l'âge chronologique [score de déviation standard pour l'âge chronologique (SDS ÂC)].
- c) Vitesse de croissance exprimée par l'évolution de l'écart type en référence à la valeur moyenne de l'âge osseux [score de déviation standard pour l'âge osseux (SDS ÂO)].

Contrairement aux données obtenues en cm/an, le calcul du SDS tient compte des différentes vitesses de croissance des divers groupes d'âges.

Dans les études multicentriques citées, 54,7 % des patients novices au traitement à l'hormone de croissance ont été traités pendant 12 mois. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Vitesse de croissance chez des patients novices traités avec SAIZEN pendant 12 mois en comparaison avec les données de la documentation médicale sur 12 mois pour la hGH hypophysaire				
Vitesse de croissance	SAIZEN		hGH hypophysaire	
	Avant	Pendant 12 mois	Avant	Pendant 12 mois
cm/année				
Allemagne	3,60 ± 1,22 (n=27)	9,54 ± 2,76 (n=27)		
États-Unis	3,49 ± 1,10 (n=50)	8,56 ± 1,65 (n=50)		
Italie	3,22 ± 1,39 (n=26)	8,54 ± 2,45 (n=26)	3,68 ± 1,07 (n=25)	7,66 ± 2,37 (n=36)
R.-U.	3,77 ± 1,75 (n=12)	10,02 ± 2,08 (n=12)		
France	3,88 ± 1,07 (n=25)	8,03 ± 1,59 (n=25)		
SDS ÂC				
Allemagne	-2,69 ± 1,28 (n=26)	+3,44±2,81 (n=26)	-2,45 ± 0,84 (n=?)	+2,29 ± 2,49 (n=36)
États-Unis	-2,82 ± 1,27 (n=50)	+3,26±2,38 (n=50)		
SDS ÂO				
Allemagne	-2,92 ± 1,14 (n=25)	+2,19 ± 1,25 (n=25)	-3,0 ± 0,99 (n=22)	+0,71 ± 1,93 (n=35)
États-Unis	-3,08 ± 1,09 (n=50)	+2,48 ± 2,41 (n=50)		

Syndrome de Turner

Le syndrome de Turner (ST) est causé par une apparente absence, partielle ou complète, de l'un des chromosomes X ou par autres anomalies chromosomiques touchant le deuxième chromosome X. Son incidence est de 1 sur 1 000 nouveau-nés. La majorité des patientes atteintes du syndrome de Turner connaissent une piètre croissance et un dysfonctionnement gonadique.

L'insuffisance staturale est une caractéristique presque constante chez les filles souffrant du syndrome de Turner. Malgré la variation considérable de l'expression phénotypique, la vitesse de croissance observée et la taille définitive des filles atteintes de ST sont habituellement significativement inférieures à la moyenne normale. L'efficacité de n'importe quel agent thérapeutique pour le traitement de l'insuffisance staturale chez les filles atteintes du ST est établie en fonction de la modification de la vitesse de croissance par rapport à l'effet prédit et(ou) à la taille définitive.

L'étude décrite ici est un essai de base, de phase III, chez des patientes atteintes du syndrome de Turner. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité à long terme et l'innocuité de SAIZEN seul et en association avec de l'oxandrolone pour le traitement du retard de croissance chez des filles atteintes du syndrome de Turner.

Il s'agit d'une étude randomisée ouverte, comparative, multicentrique au cours de laquelle un total de 91 filles (âgées de 10,3 ± 2,3 ans) atteintes du syndrome de Turner ont été aléatoirement choisies pour recevoir, soit SAIZEN seul (groupe XO), soit SAIZEN en association avec l'oxandrolone (groupe XM). Voici le schéma d'administration du médicament à l'étude :

Posologie

		XO (initialement n = 47)		XM (initialement n = 44)	
1 ^{re} année	SAIZEN	18 UI/m ² /sem (~0,029mg/kg/jour)		18 UI/m ² /sem (~0,029mg/kg/jour)	
	Oxandrolone	-		0,1 mg/kg/jour	
2 ^e année	SAIZEN	24 UI/m ² /sem (~0,038 mg/kg/jour)		18 UI/m ² /sem (~0,029mg/kg/jour)	
	Oxandrolone	-		0,05 mg/kg/jour	
		XO (n=21)	XOM (n=26)	XM (n=33)	XMO (n=11)
3 ^e année et au-delà	SAIZEN	24 UI/m ² /semaine (~0,038mg/kg/jour)			
	Oxandrolone	-	0,05 mg/kg/jour	0,05 mg/kg/jour	-

Après la deuxième année, l'oxandrolone 0,05 mg/kg/jour a été aussi recommandé au groupe XO si la VC (vitesse de croissance) était inférieure à +2 écarts types au-dessus de la moyenne de la vitesse de croissance respective par rapport aux filles atteintes du syndrome de Turner (groupe XOM). Si les sujets du groupe XM devaient arrêter l'oxandrolone, mais continuer SAIZEN seul, la dose de SAIZEN était augmentée à 24 UI/m²/semaine (groupe XOM).

Résultats de l'étude

Modifications de la vitesse de croissance (cm/an)

La VC moyenne augmente significativement au-dessus de la ligne de base pour les deux groupes (XO et XM) au cours des 12 premiers mois de traitement. La différence entre le gain moyen des deux groupes, $2,4 \pm 1,3$ (XO) par rapport à $4,6 \pm 1,8$ (XM) cm/an, a été statistiquement significative ($p < 0,0001$). Au cours de la deuxième année de traitement, la vitesse de croissance moyenne s'est maintenue à un plus haut niveau comparativement à la ligne de base dans les deux groupes. Les filles atteintes du syndrome de Turner dans le groupe XO avaient grandi de $5,5 \pm 1,1$ cm/an ($+1,5 \pm 1,1$ cm/an par rapport à la ligne de base), soit significativement plus qu'avant le traitement ($p < 0,0001$). Dans le groupe XM, une vitesse de croissance moyenne de $6,5 \pm 1,4$ cm/an a été atteinte avec un gain de $+2,4 \pm 1,9$ cm/an au-dessus de la ligne de base ($p < 0,0001$). La différence de vitesse de croissance entre le groupe XO et le groupe XM après les deux premières années de traitement a été statistiquement significative ($p < 0,05$).

Taille

En début de traitement, la taille suit une répartition normale autour du 50^e centile de la courbe pour une population de filles atteintes du syndrome de Turner non traité. Après 2 à 7,5 ans de traitement, la majorité des patientes atteintes du syndrome de Turner (ST) présentaient plus de 1 écart type au-dessus de la moyenne pour l'âge et avaient atteint une taille de plus de 150 cm. Les meilleures réponses ont été obtenues chez les patientes plus jeunes.

Taille finale prédite

Les changements dans la prédiction de la taille définitive ont été analysés chez 35 filles atteintes du ST et qui avaient été soumises à 6 ans de traitement, en utilisant la méthode de Bayley-Pinneau basée sur l'âge osseux. Le changement moyen de la taille adulte prédite après 6 ans varie entre 9 et 11 cm pour les 4 groupes. Il semblerait donc que la taille définitive se soit améliorée d'approximativement 1,7 écart type depuis le début du traitement.

Taille finale

Vingt-six des 91 filles atteintes du syndrome de Turner avaient atteint une taille définitive définie par la vitesse de croissance = 0,5 cm/an pendant la dernière année d'observation ou de traitement. Pour le groupe entier, la moyenne (\pm ÉT) de la taille définitive était de $150,6 \pm 5,5$ cm. Les résultats correspondent à ceux qui sont rapportés dans la documentation médicale pour d'autres filles atteintes du ST et traitées par GH. En tenant compte du facteur âge, l'amélioration pour le groupe de patientes ayant atteint leur taille définitive a été de 1,1 ÉT. Il est à noter que l'âge auquel la taille définitive a été atteinte est de 18,2 ans comparativement à 15,7 ans pour celles qui n'avaient pas encore atteint la taille définitive et la plupart avaient été traitées pour une période de temps plus courte, soit 4,9 ans au lieu de 5,3 ans.

Facteurs influençant la réponse au traitement

Dans le but d'évaluer l'influence de certains facteurs sur la réponse au traitement avec SAIZEN, nous avons examiné les effets de l'âge au début du traitement et de la durée du traitement sur les modifications du score de déviation standard de la taille (SDS T). Il y avait une relation inversement proportionnelle positive, hautement significative, entre l'âge et la réponse au traitement en début de traitement ($r = -0,49$, $p < 0,0001$), démontrant ainsi que plus tôt le traitement est entrepris, meilleurs seront les résultats quant à la taille définitive. Il y a également eu une relation positive hautement significative entre la durée du traitement et l'amélioration du SDS T ($r = 0,44$, $p < 0,0001$), suggérant ainsi que la taille définitive est vraiment influencée par la durée du traitement.

Dans le but de séparer les effets de l'âge au début du traitement et de la durée du traitement pour la réponse à celui-ci, l'effet de l'âge au début sur le SDS T a été analysé en maintenant la durée de traitement constante. Des corrélations négatives hautement significatives ont été encore une fois évidentes : $r = -0,54$ ($p < 0,0001$) chez 56 filles traitées pendant 5 ans et $r = -0,56$ ($p < 0,0005$) chez 35 filles traitées pendant 6 ans.

Insuffisance rénale chronique

Pour cette condition, on ne trouve pas d'articles scientifiques publiés avec une analyse en intention de traiter. Le retard de croissance est une séquelle fréquente et grave de l'insuffisance rénale chronique (IRC) au cours de l'enfance avec des conséquences importantes sur le développement psychologique et l'intégration sociale de l'enfant. Même si les patients atteints d'une IRC sont suivis de façon optimale, ces derniers continuent d'accuser un retard de croissance par rapport à leurs semblables qui grandissent normalement, et il en va de même pour la taille définitive.

L'étude décrite ici est une étude de base multicentrique dans laquelle un total de 81 enfants atteints d'insuffisance rénale chronique (17 cas post-transplantation, 27 cas dialysés et 37 IRC compensées) ont été évalués afin de mesurer l'innocuité et l'efficacité de SAIZEN dans le traitement du retard de croissance chez les enfants souffrant d'insuffisance rénale chronique.

SAIZEN a été administré par voie sous-cutanée à raison d'une dose hebdomadaire de 0,35 mg/kg ($28 \text{ UI/m}^2/\text{semaine}$) pendant les 3 premières années de traitement.

Résultats de l'étude

Pour tout le groupe, les modifications observées en laboratoire ont été similaires à celles qui sont rapportées chez des patients recevant la GH pour un déficit en hormone de croissance. Cela suggère que la dose utilisée lors de cette étude est en effet la dose physiologique appropriée pour les enfants atteints d'IRC.

Modification de la vitesse de croissance (VC)

Après 12 mois : parmi les 63 enfants disponibles pour l'analyse, 59 (94 %) ont présenté une augmentation de la VC par rapport à la ligne de base. La VC moyenne (\pm ÉT) a augmenté de $4,4 \pm 4,0$ cm/an ($p < 0,001$).

Après 24 mois : Chez 44 enfants disponibles pour l'analyse, 39 (89 %) ont présenté une augmentation soutenue de la VC au-delà de la ligne de base et la VC moyenne pour cette cohorte a été de $7,5 \pm 2,9$ cm/an, soit une augmentation de $3,0 \pm 3,6$ cm/an au-dessus de la ligne de base ($p < 0,001$).

Modifications du score de déviation standard de la taille (SDS T)

Après 12 mois : Sur les 63 enfants disponibles pour l'analyse, 55 (87 %) ont présenté une augmentation du SDS T par rapport à l'inclusion. Le pourcentage d'enfants ayant un SDS T normal a augmenté de 1 % (1/81) à 17 % (11/63). Pour l'ensemble du groupe, le SDS T a augmenté de $+0,7 \pm 0,7$ ($p < 0,001$).

Après 24 mois : Chez 44 enfants disponibles pour l'analyse, 38 (86 %) ont présenté une augmentation durable du SDS T par rapport à l'inclusion. Le pourcentage d'enfants obtenant un SDS T normal a augmenté de 43 % (19/44).

Le score moyen de déviation standard pour la VC est resté significativement plus élevé qu'à l'inclusion et a été supérieur à zéro, en accord avec le rattrapage en cours de croissance.

Vitesse de croissance moyenne (cm/an) et score moyen de déviation standard pour la taille au cours des deux premières années de l'étude		
	12 mois (n=63)	24 mois (n=44)
Vitesse de croissance	$9,0 \pm 3,6$	$7,5 \pm 2,9$
Vitesse de croissance depuis l'inclusion	$+4,4 \pm 4,0^*$	$+3,0 \pm 3,6^*$
SDS T	$-3,0 \pm 1,7$	$-2,5 \pm 1,5$
SDS T depuis l'inclusion	$+0,7 \pm 0,7^*$	$+1,2 \pm 1,2^*$

Taille finale

La modification du rapport ÂT et ÂO (âge taille/âge os) a aussi été quantifiée au cours des 2 années de l'étude. La modification de la croissance linéaire relative à la modification de la préservation de la perte du potentiel de la taille finale a été examinée en estimant le rapport ÂT/ÂO. Un rapport de 1,0 indique un gain proportionnel à la taille et à la maturation squelettique et à la préservation du potentiel de la taille finale : une valeur supérieure à 1,0 suggère une amélioration du potentiel sur la taille finale alors qu'une valeur inférieure à 1,0 indique une perte de la taille finale.

À la ligne de base, pour les 80 patients chez qui les deux données pouvaient être obtenues, la moyenne d'ÂT était de 5,1 et la moyenne d'ÂO était de 5,7. Pour les 56 enfants avec des données d'une année, le ÂT/ÂO était de $1,6 \pm 2,2$, soit un résultat significativement supérieur à l'unité

(p=0,040) et une amélioration suggestive de la taille finale prédite. Pour la cohorte d'enfants traités pendant 2 années, le $\hat{A}T/\hat{A}O$ s'est maintenu à $\geq 1,0$ pendant la deuxième année, pour une préservation continue de la taille adulte finale.

Analyse de l'efficacité des sous-groupes

Une analyse secondaire, divisant les participants selon qu'ils avaient une IRC compensée, qu'ils avaient atteint le stade final de maladie rénale (sous dialyse) ou qu'ils avaient subi une transplantation, a également été exécutée. Les scores de déviation standard pour la VC et pour la taille ont augmenté chez les 3 groupes en 1 année de traitement. Au cours de la deuxième année, la vitesse de croissance est restée élevée et supérieure aux valeurs à l'inclusion, à la fois dans le groupe compensé et dans le groupe transplanté, et le SDS T s'est amélioré dans les trois groupes.

Petit pour l'âge gestationnel

Un enfant né petit pour l'âge gestationnel est défini comme un nouveau-né dont le poids à la naissance ou la taille mesurée du talon au sommet du crâne sont inférieurs d'au moins 2 écarts types (ÉT) à la moyenne (≤ -2 ÉT est équivalent à 2,3 percentiles) pour l'âge gestationnel du nourrisson, en fonction des données issues d'une population de référence. La plupart des enfants nés petits pour l'âge gestationnel rattrapent leur retard de croissance au cours des premières années de vie mais 8 % à 15 % de tous les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ne connaissent pas une croissance normale.

Deux études cliniques de phase III, randomisées, contrôlées, les études GF 4001 (n = 101) et GF 6283 (n = 58), ont été élaborées afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de SAIZEN chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel et n'ayant pas repris le retard de croissance au cours de leurs premières années de vie. Le schéma et les données démographiques des patients des études sont résumés dans le tableau suivant :

Données démographiques et schéma de l'étude

Numéro de l'étude	Schéma de l'essai	Posologie (kg/jour)	Voie d'administration	Schéma d'administration	Durée (années)	Nombre de sujets de l'étude	Âge moyen (plage d'âge) (années)	Sexe
GF 4001	Ouverte, randomisée (groupe SAIZEN + groupe témoin)	0,067 mg (0,2 UI)	Injection sous-cutanée	Continu	Étude : 4 Traitement : 3	101	4,5 (2-8)	M 51 F 49
GF 6283	Ouverte, randomisée (groupe SAIZEN + groupe témoin)	0,067 mg (0,2 UI)	Injection sous-cutanée	Intermittent	Étude : 4 Traitement : 2	58	3,3 (2-5)	M 28 F 30

L'étude GF 4001 a commencé en 1990 et une dose de 0,2 UI/kg/jour (correspondant à 0,067 mg/kg/jour) a été choisie sur la base des résultats de l'étude EMD Serono GF 2773 et des données publiées (Albertsson-Wikland et coll., 1989). Le but du traitement était d'induire un rattrapage de la croissance et on a administré une dose plus élevée que celle que l'on utilise pour

le traitement des enfants ayant un déficit en hormone de croissance puisque l'on pense que le défaut de rattrapage est lié à une résistance relative à l'hormone de croissance. L'étude comportait un groupe traité à partir du début de l'étude (groupe T) et un groupe témoin (groupe C) qui n'a reçu aucun traitement au cours de la première année, mais qui a pris SAIZEN au cours des années suivantes. Au cours de la durée de l'étude, tous les enfants ont reçu un traitement avec SAIZEN sur trois ans et ont été suivis pendant cinq ans après l'arrêt du traitement.

L'étude GF 6283 a commencé en 1993 et a porté sur la même dose de SAIZEN que l'étude GF 4001. L'étude d'une durée de 4 ans a utilisé deux protocoles différents : traitement continu pendant deux ans avec un suivi pendant deux années supplémentaires (traitement-traitement-observation-observation, TTOO) ou un traitement discontinu (traitement durant la première et la troisième année d'étude et observation durant la deuxième et la quatrième année d'étude, TOTO). Le protocole TOTO a été choisi pour déterminer si le traitement discontinu pouvait aboutir à un meilleur effet sur le rattrapage de la croissance que le traitement continu (TTOO) dans la mesure où il était bien connu que l'effet de SAIZEN sur la vitesse de croissance est plus important au cours de la première année de traitement qu'au cours des années ultérieures.

Les deux études de base ont utilisé des critères d'inclusion et d'exclusion semblables : poids à la naissance inférieur au 10^e percentile des normes pour l'âge gestationnel, un score de déviation standard pour la taille (SDS T) $\leq -3,0$ pour l'âge chronologique et le sexe, ainsi qu'une vitesse de croissance (VC) inférieure à +0,5 écart type pour l'âge chronologique et le sexe. À l'entrée dans l'étude, les enfants étaient âgés de 2 à 8 ans dans l'étude GF 4001 et de 2 à 5 ans dans l'étude GF 6283. Un critère d'inclusion supplémentaire dans l'étude GF 6283 était la taille des parents : $\geq 1,48$ m pour les femmes et $\geq 1,60$ m pour les hommes.

Un nombre équivalent de garçons et de filles ont été inclus dans chacun des deux groupes de traitement de l'étude GF 4001. Dans l'étude GF 6283, la répartition des garçons et des filles dans les deux groupes de traitement a été légèrement faussée (les deux groupes de traitement contenaient 28 et 30 patients avec, respectivement, 11 garçons/17 filles pour le protocole TTOO et 17 garçons/13 filles pour le protocole TOTO). Pris ensemble, les enfants inclus dans les deux études étaient représentatifs des enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel. Ils n'avaient présenté aucun rattrapage de la croissance et aucun enfant n'avait de déficit en hormone de croissance ainsi que l'ont montré les tests de stimulation habituels de l'hormone de croissance. La taille moyenne des parents était légèrement inférieure à la moyenne pour la population française dans les deux études.

Résultats de l'étude

L'effet le plus important sur la croissance a été observé au cours de la première année de traitement avec la r-hGH. Cependant, au cours du traitement continu, les valeurs du score de déviation standard pour la vitesse de croissance sont restées continuellement au-dessus de la moyenne pour l'âge et le sexe; de même, le rattrapage de la croissance a été maintenu (voir le tableau ci-dessous). Les valeurs moyennes de vitesse de croissance étaient de 7,62 et 7,46 cm/an au cours de la deuxième année de traitement avec SAIZEN dans les groupes T et C, respectivement, et de 6,62 et 6,86 cm/an au cours de la troisième année dans l'étude GF 4001 (comparativement à 5,83 et 6,16 cm/an, respectivement, à l'inclusion dans les deux groupes de traitement). Les valeurs moyennes correspondantes des scores de déviation standard pour la vitesse de croissance étaient

de 1,97 ÉT et 2,05 ÉT après 2 ans de traitement avec SAIZEN et de 1,07 et 1,33 après 3 ans dans l'étude GF 4001.

La vitesse de croissance moyenne au cours de la deuxième année dans le groupe ayant reçu le traitement continu dans l'étude GF 6283 a été de 7,85 cm/an (comparativement à 7,40 cm/an à l'inclusion). Cela correspond à un écart type de la vitesse de croissance de 1,55 après 2 années de traitement continu dans l'étude GF 6283. Conséquence de la croissance accélérée, le score de déviation standard pour la taille en fonction de l'ÂC s'est amélioré, passant à -1,67 et -1,73 après 2 ans, ainsi qu'à -1,43 et -1,41 après 3 ans dans l'étude GF 4001, et à -1,55 après 2 ans de traitement continu dans l'étude GF 6283. Ainsi, 2 années de traitement avec SAIZEN ont entraîné une augmentation nette de la taille de 1,5, 1,7 et 2,0 ÉT (études GF 4001 et GF 6283) et 3 ans de traitement continu ont entraîné une augmentation de la taille de 1,9 ÉT (étude GF 4001).

Résultats de la croissance chez les patients traités avec SAIZEN dans les études GF 4001 et GF 6283

Les valeurs sont présentées sous forme de moyennes de groupes (ÉT)

Étude	Bras de traitement	Nombre inclusion/fin de l'étude	Score de déviation standard pour la vitesse de croissance (basé sur l'âge chronologique)					Score de déviation standard pour la taille (basé sur l'âge chronologique)					Score de déviation standard pour la taille (basé sur l'âge osseux)				
			Au début du traitement	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	Au début du traitement	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	Au début du traitement	1 an	2 ans	3 ans	4 ans
GF 4001	Groupe T, 0,067 mg/kg/jour	50/44	-1,42 (1,23)	4,00 (1,68)	1,97 (1,56)	1,07 (1,59)		-3,34 (0,64)	-2,21 (0,81)	-1,67 (0,91)	-1,43 (0,93)		-1,04 (2,02)	-0,54 (1,73)	-0,43 (1,56)	-0,50 (1,56)	
	Groupe C, 0,067 mg/kg/jour	50/39	-0,40 (1,11)	4,01 (2,11)	2,05 (1,68)	1,33 (1,12)		-3,24 (0,85)	-2,22 (0,89)	-1,73 (1,03)	-1,41 (1,11)		-1,37 (1,40)	-0,89 (1,47)	-1,01 (1,52)	-1,02 (1,37)	
GF 6283	Groupe TTOO, 0,067 mg/kg/jour	28/25	-0,97 (1,01)	3,76 (1,31)	1,55 (1,82)	-2,28 (1,67)*	-1,82 (1,25)*	-3,55 (0,60)	-2,18 (0,62)	-1,55 (0,82)	-1,80 (0,78)*	-1,99 (0,81)*	-0,66 (2,35)	-0,78 (1,28)	-0,61 (1,24)	-0,88 (1,35)*	-1,21 (1,28)*
	Groupe TOTO, 0,067 mg/kg/jour	30/28	-1,31 (1,44)	3,15 (1,50)	-1,78 (1,06)*	2,56 (1,69)	-2,41 (1,19)*	-3,43 (0,74)	-2,16 (0,88)	-2,35 (0,90)*	-1,68 (1,05)	-2,00 (1,01)*	-1,04 (2,79)	-0,93 (1,93)	-1,51 (1,63)*	-1,22 (1,73)	-1,68 (1,61)*

* Indique des valeurs obtenues au cours de l'observation;

Croissance et maturation osseuse

La maturation osseuse a été suivie au cours des études de base avec SAIZEN en évaluant le rapport entre l'âge osseux et l'âge chronologique ($\hat{A}O/\hat{A}C$), le rapport de la vitesse d'évolution de l'âge osseux sur la vitesse d'évolution de l'âge chronologique ($\Delta\hat{A}O/\Delta\hat{A}C$), et le score de déviation standard pour la taille en fonction de l'âge osseux.

Les rapports $\hat{A}O/\hat{A}C$ ont augmenté avec le traitement par r-hGH mais sont restés en permanence inférieurs à 1. L'augmentation du rapport $\hat{A}O/\hat{A}C$ concorde avec l'augmentation de la vitesse de croissance en taille au cours du traitement et suggère qu'un rattrapage adéquat de la croissance est obtenu au cours du traitement avec SAIZEN.

Effets de l'interruption du traitement

L'étude GF 6283 a fourni des renseignements sur le suivi pendant 2 ans après le traitement et l'étude GF 4001 a fourni des renseignements de ce type pour les 5 années ayant suivi l'arrêt du traitement.

Au cours de l'étude GF 4001, les valeurs moyennes du score de déviation standard pour la taille rapporté à l' $\hat{A}C$, pour les groupes de traitement combinés, ont été de -1,38 à la fin du traitement et de -1,70, -1,83, -1,96, -2,16 et -2,23 après 1, 2, 3, 4 et 5 ans de suivi respectivement (les valeurs pré-traitement étaient, respectivement, de -3,34 et -3,24 pour les deux groupes). Cela signifie que sur 5 ans, les patients pourraient avoir perdu une amélioration moyenne de la taille de 0,85 ÉT. Ainsi, l'effet net du traitement pendant 3 ans sur un total de 8 ans a été un gain de taille d'environ 1 ÉT. Ces données indiquent clairement qu'une part substantielle de l'effet sur la croissance a été perdue à la suite de l'arrêt du traitement. De même, après 2 ans de suivi dans l'étude GF 6283, le score moyen de déviation standard pour la taille rapporté à l' $\hat{A}C$ était de -1,99 (comparativement à une valeur pré-traitement de -3,55) et, dans l'étude GF 6018, il a été de -1,4 (valeur pré-traitement de -2,6). Ainsi, l'effet net du traitement pendant 2 ans sur un total de 4 ans a été un gain de taille d'environ 1,2 à 1,5 ÉT.

Par conséquent, l'interruption du traitement s'est accompagnée d'une perte substantielle de bénéfice sur la croissance. Ces données soutiennent la notion que le traitement doit être administré en permanence jusqu'à ce que la taille définitive soit atteinte.

L'incidence des facteurs ethniques n'a pas été évaluée dans les essais cliniques portant sur des enfants petits pour l'âge gestationnel.

Indication chez l'adulte

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte

La pathogénie ainsi que l'histoire de la maladie aboutissant au déficit en hormone de croissance chez l'adulte diffèrent selon que le déficit existe depuis l'enfance ou est survenu à l'âge adulte.

L'insuffisance antéhypophysaire acquise au cours de la vie adulte est souvent la conséquence de tumeurs hypophysaires ou périhypophysaires et(ou) de leur traitement. On estime que l'insuffisance antéhypophysaire acquise avec déficit en hormone de croissance frappe chaque année 10 personnes sur un million. L'évolution du déficit en hormone de croissance après radiothérapie d'un adénome de l'hypophyse ou d'un craniopharyngiome a été étudiée pendant les

dix ans suivant la radiothérapie. Le délai nécessaire au développement d'un déficit prononcé en hormone de croissance a été compris entre un et quatre ans et dépendait du statut de l'hormone de croissance avant la radiothérapie.

L'innocuité et l'efficacité de SAIZEN en traitement de remplacement chez l'adulte ont été évaluées dans une étude de base. Il s'agissait d'une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo (DBPC) portant sur 115 patients. Soixante patients ont reçu 0,005 mg/kg/jour pendant un mois puis 0,01 mg/kg/jour pendant cinq mois et 55 patients ont reçu le placebo correspondant, administré par injections sous-cutanées quotidiennes. Cela a été suivi par 12 à 30 mois de traitement ouvert pour tous les patients.

Résultats de l'étude

Masse corporelle maigre (DEXA) :

Il y a eu une augmentation statistiquement significative ($p < 0,0001$) après 6 mois de traitement avec r-hGH comparativement au placebo (r-hGH : à l'inclusion $49,1 \pm 11,7$ kg, $n = 59$; 6 mois $49,6 \pm 12,0$ kg, $n = 52$); (placebo : à l'inclusion $53,7 \pm 12,2$ kg, $n = 54$; 6 mois $53,9 \pm 11,9$ kg, $n = 52$). Après ajustement par centre et masse corporelle maigre à l'inclusion, la différence globale estimée du traitement a été une augmentation de 2,21 kg (IC à 95 % : 1,27–3,15) comparativement au placebo. Cette augmentation a persisté tout au long des 30 mois de suivi du traitement. Une analyse annexe par sexe, sur un sous-groupe, montre un écart de $2,91 \pm 0,47$ kg par rapport au placebo, chez les hommes, et un écart de $0,80 \pm 0,70$ kg chez les femmes.

Épreuve d'effort sur tapis roulant (protocole de Weber) :

Il y a eu une augmentation légèrement plus grande de la VO₂max dans le groupe r-hGH comparativement au groupe placebo, mais la différence n'a pas été statistiquement significative (r-hGH : à l'inclusion $21,21 \pm 7,71$ ml/kg/min, $n = 36$; 6 mois $25,50 \pm 7,78$ ml/kg/min, $n = 26$; placebo : à l'inclusion $23,36 \pm 6,98$ ml/kg/min, $n = 35$; 6 mois $26,47 \pm 8,58$ ml/kg/min, $n = 31$). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative pour le seuil anaérobie (r-hGH : à l'inclusion $13,13 \pm 3,80$, $n = 35$; 6 mois $16,29 \pm 4,41$ ml/kg/min, $n = 26$; placebo : à l'inclusion $14,69 \pm 4,29$, $n = 34$; 6 mois $16,38 \pm 6,00$ ml/kg/min, $n = 31$). Les changements observés au cours de la phase de suivi sur le plan de la VO₂max et du seuil anaérobie ont été parallèles à la durée de l'étude et ont été ainsi en rapport avec le temps passé dans l'étude plutôt qu'avec le temps passé sous traitement par r-hGH.

Autres résultats sur la composition corporelle :

Les évaluations DEXA ont démontré une réduction statistiquement significative de la masse grasse totale ($p < 0,0001$) dans le groupe r-hGH par rapport au placebo (r-hGH : à l'inclusion $27,73 \pm 10,72$ kg, $n = 59$; 6 mois $23,82 \pm 9,65$ kg, $n = 52$; placebo : à l'inclusion $28,90 \pm 14,83$ kg, $n = 54$; 6 mois $29,12 \pm 15,33$ kg, $n = 52$). La masse grasse est restée relativement stable tout au long des 30 mois de traitement de suivi. Les modifications du contenu minéral osseux total ou de la densité osseuse n'ont pas été statistiquement différentes entre les groupes de traitement ou au cours du suivi.

Parmi les évaluations des répercussions sur le corps, seule la modification de la composition en eau corporelle totale a fait l'objet d'une analyse statistique et aucune différence statistique n'a été signalée entre les groupes de traitement. L'anthropométrie n'a mis en évidence aucune différence

statistiquement significative entre les groupes quant au pli cutané, au rapport tour de taille/tour de hanche ni au poids corporel; cette absence de différence a été maintenue au cours des 30 mois de suivi. La somme des circonférences a diminué de façon significative dans le groupe r-hGH par rapport au placebo ($p < 0,017$). Le poids corporel et l'IMC ont été stables tout au long du traitement avec r-hGH.

Marqueurs de renouvellement de l'os :

Le taux de l'hormone parathyroïdienne intacte a diminué significativement dans le groupe traité avec r-hGH ($p = 0,0071$) tandis que les taux de phosphatase alcaline spécifique de l'os, de propeptide C-terminal et d'ostéocalcine ($p < 0,0001$ pour chaque paramètre) ainsi que l'excrétion urinaire de désoxyproline ($p < 0,001$) ont augmenté de façon significative au cours du traitement avec r-hGH, comparativement au placebo. Les changements ont été notés au cours des 6 premiers mois de traitement et il y a eu relativement peu de changements par la suite.

Bien-être ressenti :

Les résultats du questionnaire Nottingham Health Profile (NHP) ont démontré une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement au cours de la phase en double aveugle contre placebo sur le plan du champ des réactions émotives ($p < 0,017$). Les champs de l'isolement social, de l'énergie et du sommeil ont également manifesté des différences statistiquement significatives au cours des 6 premiers mois de traitement pour la phase de suivi de l'étude et ont été maintenus ou encore améliorés au cours de cette phase. Aucun autre écart significatif n'a été décelé dans le NHP ni dans l'indice général de bien-être.

Force de serrage de la main :

Aucune différence statistiquement significative n'a été décelée dans l'évaluation de la force de serrage de la main dominante ou non dominante.

IRM transversale à mi-cuisse :

Il n'y a pas eu d'écart statistiquement significatif dans l'évaluation des pourcentages de gras, de muscle et osseux (menée dans un seul centre). Cependant, la diminution de la graisse, l'augmentation du muscle et la stabilité du contenu osseux reflètent les tendances de la composition corporelle.

Fonction cardiaque :

Une échocardiographie bidimensionnelle a montré des écarts statistiquement significatifs entre les groupes de traitement pour le pourcentage de fraction d'éjection (augmentation dans le groupe r-hGH, $p < 0,048$; r-hGH : à l'inclusion $54,90 \pm 11,21$ %, $n = 52$; 6 mois $60,89 \pm 9,47$ %, $n = 48$; placebo : à l'inclusion $54,41 \pm 12,91$ %, $n = 50$; 6 mois $57,30 \pm 8,61$ %, $n = 49$) qui est resté significativement plus élevé par rapport à l'inclusion tout au long des 30 mois. L'épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche a également augmenté de façon significative au cours des 6 premiers mois de traitement et est restée stable et supérieure aux valeurs d'inclusion, bien que l'écart n'ait été significatif qu'après 12 mois.

Étude comparative de biodisponibilité

La somatropine reconstituée avec de l'eau bactériostatique pour injection (méta-crésol 0,3 % w/v) a été jugée bioéquivalente à la somatropine reconstituée avec une eau bactériostatique pour injection, alcool benzylique 0,9 %, à partir de l'évaluation statistique de C_{max} , AUC_{last} (AUC jusqu'au dernier dosage) et $AUC_{(0-\infty)}$. Des résumés des paramètres pharmacocinétiques sont présentés ci-dessous.

Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la somatropine chez les individus sains

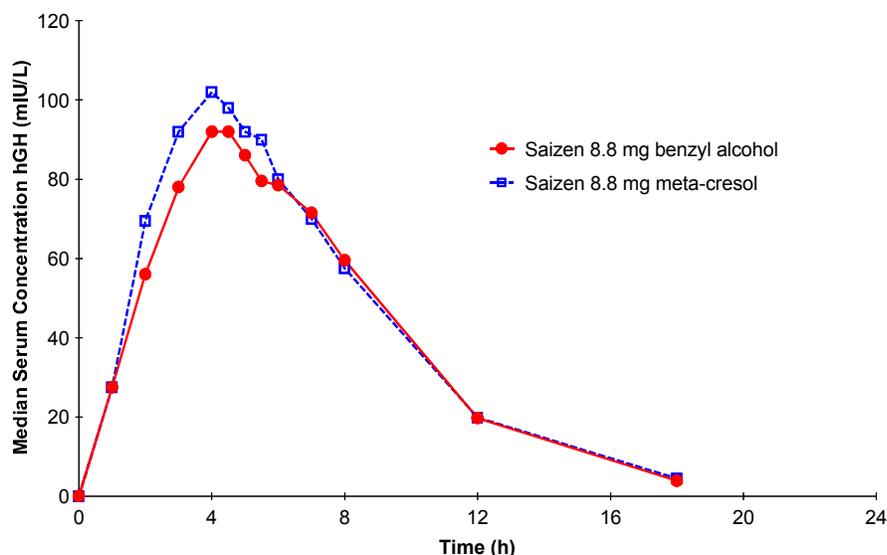
	Valeurs PK	C_{max} (mcg/l)	ASC finale (hr*mcg/l)	ASC(infin) (hr*mcg/l)	ASC(infin)- % extrapol.	t_{max} (h) valeurs médianes	$t_{1/2}$ (h) valeurs médianes
Somatropine 8,8 mg alcool benzylique	Moyenne (min-max)	39,0 (20,8-61,5)	280 (140-411)	291 (145-418)	4,11 (1,25-10,5)	4,5 (3-7)	2,6 (1,6-4,1)
Somatropine 8,8 mg méta-crésol	Moyenne (min-max)	45,1 (21,5-69,2)	306 (191-458)	320 (205-495)	4,23 (1,84-13,5)	4,0 (2-7)	2,7 (1,2-5,8)

Résumé de la biodisponibilité moyenne sans correction de la puissance

Bioéquivalence des diluants de la somatropine					
Méta-crésol (T) c. alcool benzylique (R)					
Paramètre	Rapport estimé (T/R) des moyennes relatives	CV intra-sujet estimé (%)	IC à 90 % (%)	Normes	Décision
C_{max}	115,6 %	19,8	105,2 – 127,0	Rapport moyen entre 80 % et 125 %	BÉ
ASCT	110,3 %	10,8	104,8 – 116,0	IC à 90 % entre 80 % et 125 %	BÉ

T = Test, R = Référence, BÉ = Bioéquivalent

Concentration médiane de la hGH sérique par rapport au profil temps après administration sous-cutanée de 4 mg de rhGH sous forme de somatropine - alcool benzylique (référence) ou somatropine - méta-crésol.



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Deux études pharmacologiques chez les primates (singes cynomologus) ont été effectuées avec SAIZEN, dont une étude à dose unique avec deux voies d'administration, sous-cutanée et intraveineuse, et une étude à doses répétées par administration sous-cutanée.

Dans l'étude à dose unique, les animaux ont reçu une injection de 0,16 mg (dans 0,5 ml)/kg de SAIZEN (r-hGH) et 0,5 UI (dans 0,5 ml)/kg d'asellacrine [hGH naturelle ou extraite de l'hypophyse] à titre de comparaison, puis les profils pharmacocinétiques ont été comparés. Huit singes ont été traités selon un schéma croisé : les quatre traitements ont été administrés avec un intervalle d'au moins une semaine entre chaque traitement. Des échantillons de sang ont été prélevés d'une veine de l'un des membres avant des animaux à jeun, et jusqu'à 48 heures après l'administration.

Pour SAIZEN et l'asellacrine, la demi-vie a été significativement plus longue après l'administration sous-cutanée comparativement à l'administration intraveineuse. La biodisponibilité de SAIZEN n'a pas démontré d'écart significatif avec celle de l'asellacrine.

Demi-vie moyenne (valeurs $T_{1/2}$)

Sous-cutanée c. intraveineuse	
<u>Sous-cutanée $T_{1/2}$ (heures)</u>	<u>Intraveineuse $T_{1/2}$ (heures)</u>
r-hGH 5,1	r-hGH 3,2
n-hGH 4,7	n-hGH 2,4

Dans l'étude portant sur des doses répétées, les profils pharmacocinétiques de SAIZEN et de l'asellacrine ont été comparés pour l'administration sous-cutanée seulement. Les animaux ont été traités, à intervalles de 24 heures pendant 8 jours consécutifs, soit avec 0,16 mg/kg de SAIZEN, soit avec 0,5 UI/kg d'asellacrine, après un jeûne de 16 heures. Les échantillons de sang ont été prélevés à partir d'un membre antérieur de chaque animal, juste avant l'administration et une heure après l'administration (temps moyen pour atteindre la concentration sérique la plus élevée comme démontrée dans l'étude pharmacocinétique à dose unique), aux jours 1 à 7 de l'étude, puis au 8^e jour, le prélèvement a été fait juste avant et jusqu'à 48 heures après le traitement.

On n'a détecté aucune tendance à l'augmentation ou à la diminution des concentrations sériques mesurées avant ou une heure après chaque administration quotidienne. Il n'y a eu aucun phénomène d'induction ni d'accumulation au cours de cette étude. Il n'y a pas eu d'écart significatif dans la demi-vie d'élimination de l'asellacrine par rapport à l'étude à dose unique. Cependant, un écart significatif (près d'un niveau de signification de 5 %) a été décelé avec SAIZEN. Ces résultats ont permis de conclure que le profil de la cinétique sérique de la hGH n'est pas significativement modifié par des administrations répétées. Aucun écart significatif n'a été constaté entre les valeurs calculées des principaux paramètres pharmacocinétiques après la dernière administration chez les singes.

Pharmacologie chez l'homme

L'hormone de croissance humaine est sécrétée de façon physiologique en réponse au facteur hypothalamique de libération de l'hormone de croissance (GRF) pendant le sommeil. La hGH endogène libérée a une demi-vie courte. Au moins une partie de l'effet favorisant la croissance réelle se fait à travers la production de facteurs de croissance ressemblant à l'insuline, les somatomédines, un groupe d'hormones peptidiques avec une longue demi-vie qui, par un mécanisme de rétrocontrôle négatif, influence la synthèse et la libération de la hGH.

Une étude randomisée, à simple insu et contre placebo, chez 16 hommes volontaires sains, de poids normal, a été effectuée afin d'évaluer la pharmacologie de SAIZEN. SAIZEN 0,067 mg/kg, ou le placebo, a été administré sur une période de 14 jours. Il n'y a pas eu d'écart entre les groupes de traitement quant à la pression sanguine, aux céphalées, aux nausées ni au prurit, pas plus qu'aux effets secondaires locaux (rougeurs, tuméfaction, douleurs et sensibilité au toucher, survenues dans les deux groupes) qui ont été provoqués par la forte osmolarité de la solution administrée.

Une étude de phase I croisée, partiellement randomisée en simple insu contre placebo, a été effectuée chez six hommes volontaires en bonne santé, soumis à un régime alimentaire standard. Des doses uniques de r-hGH ont été administrées : 5 mg dans une perfusion intraveineuse de 6 heures, 6 mg et 20 mg par voie sous-cutanée.

Pendant la perfusion IV, les concentrations de GH ont rapidement atteint un plateau suivi d'une diminution rapide, alors que la courbe de concentration de la GH a augmenté puis diminué lentement après l'injection par voie sous-cutanée, avec l'absorption comme facteur limitant. Un degré modéré de non-linéarité a été observé entre les doses sous-cutanées de 6 et 20 mg, cette dernière présentant une plus grande biodisponibilité et un temps d'absorption moyen prolongé. Les 3 doses de r-hGH ont entraîné des effets secondaires similaires, bien que d'intensité variable (augmentation transitoire du poids, augmentation de l'IGF-1, de l'IGFBP-3, des acides gras non

estérifiés et du glycérol, et diminution de l'urée sanguine, de l'azote urinaire, et des excréctions de sodium et de potassium). Ces effets ont été plus marquants après la dose de 6 mg en injection sous-cutanée qu'après la dose de 5 mg en perfusion intraveineuse, bien que les deux doses aient produit des aires sous la courbe similaires pour la GH. Les changements biologiques induits par la dose de 20 mg n'ont pas été beaucoup plus importants que ceux qui sont survenus avec la dose de 6 mg, ce qui suggère une saturation relative des effets de la r-hGH à des doses plus élevées. Cela n'a pas été le cas pour la glycémie ni pour l'excrétion du peptide C urinaire, qui n'ont été significativement plus élevées qu'après la dose de 20 mg.

Variable	Traitement c. temps d'interaction	Effet de 5 mg IV c. placebo	Effet de 6 mg SC c. placebo	Effet de 20 mg SC c. placebo	Effet de 6 mg SC c. 20 mg SC
Prise de poids	0,08	24h-72h	24h-96h	24h-72h	72h-96h
IGF-1	<0,0001	8h-48h	8h-72h	8h-96h	16h-48h
IGFBP-3	0,014	12h-48h	16h-48h	16h-72h	72h-96h
NEFA	0,0002	4h-12h	4h-12h	4h-24h	--
Glycérol	0,01	--	24h	8h, 24h, 48h	8h
Urée sanguine	<0,0001	8h-24h	8h-36h	12h-48h	48h
Azote urinaire	0,05	8h-24h	4h-24h	12h-24h	4h-8h
Sodium urinaire	0,006	4h-24h	4h-24h	0h-96h	4h-12h
Potassium urinaire	<0,0001	4h-24h	4h-24h	0h-96h	4h-12h

Le tableau ci-dessus donne les périodes de temps (en heures) au cours desquelles les variables diffèrent significativement ($p < 0,5$) du placebo (ou 6 mg SC). Les valeurs ont été calculées avec une analyse à 3 voies de la variance pour des mesures répétées et un concept en blocs aléatoires.

L'hormone de croissance influence aussi le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines en plus de favoriser la croissance.

Facteur de croissance insulino-mimétique de type I (IGF-I) :

On observe souvent des concentrations réduites d'IGF-I chez les enfants ayant un déficit hypothalamo-hypophysaire en hGH. Des recherches récentes montrent que les taux d'IGF-I plasmatique ne sont pas corrélés (bien qu'ils augmentent généralement avec le traitement à la hGH) au succès thérapeutique de la hGH parce que d'autres facteurs (la nutrition, la concentration de la protéine porteuse) modulent les concentrations plasmatiques et que la formation de l'IGF-I dans les tissus n'est pas directement exprimée par les taux plasmatiques. En outre, des expériences chez l'animal ont démontré que tous les effets favorisant la croissance ne sont pas nécessairement transmis par l'IGF-I.

L'administration de SAIZEN (1,33 mg somatropine/m²) à 12 adultes sains (6 hommes et 6 femmes) a permis de mettre en évidence une augmentation moyenne des concentrations sériques de l'IGF-I en 24 heures. L'administration de SAIZEN (0,067 mg/kg) à 8 hommes volontaires en bonne santé, toutes les 48 heures sur une période de 14 jours, a entraîné une augmentation de la concentration sérique moyenne.

Contrairement à des publications antérieures, d'autres auteurs n'ont pas trouvé de corrélation entre la vitesse de croissance et les changements à long terme ou à court terme des taux sériques d'IGF-I. Dans l'étude multicentrique américaine sur SAIZEN, le taux sérique moyen d'IGF-I ($n = 50$) est

passé d'un taux pré-traitement de $8,12 \pm 6,36$ nmol/l à un taux de $16,95 \pm 9,82$ nmol/l dans les 12 mois de traitement, tandis que les autres études multicentriques sur le SAIZEN ont confirmé que l'IGF-I ne pouvait pas être utilisé comme paramètre pour évaluer l'efficacité de l'hormone de croissance. C'est peut être parce que l'IGF-I est produit par différents tissus et que l'effet sur les cellules cibles est de type paracrine ou autocrine. En outre, l'IGF-I (déterminé par dosage radio-immunologique) n'est que l'un des facteurs de croissance responsables de la stimulation de la croissance.

Métabolisme des glucides :

En inhibant l'absorption des glucides par les tissus, la hGH a un effet anti-insulinogène. En même temps, la hGH augmente la sécrétion de l'insuline pancréatique. L'administration de SAIZEN (0,067 mg/kg) à 8 hommes volontaires toutes les 48 heures sur une période de 14 jours a entraîné une plus grande élévation de la glycémie et une plus grande sécrétion d'insuline pendant le test d'hyperglycémie provoquée qu'avant le traitement alors qu'une injection intramusculaire ou sous-cutanée unique ($1,33$ mg somatotropine/m²) n'a pas eu d'effet significatif sur les taux du glucose et du peptide C sanguin dans les 4 premières heures. Le taux de base moyen de l'insuline a augmenté après 4 heures ($p = 0,0738$). Les résultats de ces deux études sont résumés ici :

Taux de glucose et d'insuline chez les hommes ayant reçu des injections SC de r-hGH toutes les 48 h pendant 14 jours ([erreur-type] moyenne)					
		GLUCOSE mg/dl		INSULINE UI/ml	
	Occasion	GH humaine-rDNA	placebo	GH humaine-rDNA	placebo
0 min	Prémédication	80,19 (1,70)	80,86 (3,92)	6,35 (1,27)	9,28 (2,26)
	Stade II J7	92,58 (3,23)	84,02 (1,67)	17,28 (2,96)	9,26 (1,52)
	Stade II J15	89,87 (2,98)	80,86 (2,00)	16,03 (1,54)	10,26 (1,48)
30 min	Prémédication	126,82 (6,08)	130,64 (9,74)	83,16 (15,82)	91,14 (23,64)
	Stade II J7	168,49(12,50)	151,59 (8,38)	100,64 (28,45)	97,7 (21,96)
	Stade II J15	168,71(12,00)	144,61 (8,69)	124,46 (20,15)	102,87 (26,19)
60 min	Prémédication	88,3 (6,67)	98,66 (11,38)	47,78 (11,7)	49,81 (8,36)
	Stade II J7	196,64 (11,75)	145,74 (14,08)	176 (33,26)	123,14 (36,59)
	Stade II J15	173,67 (18,31)	133,8 (12,39)	169,99 (23,78)	114,45 (17,08)
90 min	Prémédication	73,21 (3,94)	89,2 (10,30)	22,45 (5,31)	42,42 (9,99)
	Stade II J7	187,86 (15,30)	113,3 (8,15)	216,91 (26,80)	94,61 (26,57)
	Stade II J15	152,94 (15,30)	110,37 (8,41)	154,5 (30,96)	101,38 (17,60)
120 min	Prémédication	65,10 (4,18)	77,94 (10,44)	11,71 (2,23)	32,81 (10,58)
	Stade II J7	149,12 (12,99)	105,19 (7,62)	177,94 (33,99)	81,62 (24,20)
	Stade II J15	118,03 (10,97)	88,75 (8,37)	138,92 (24,24)	53,41 (6,57)
150 min	Prémédication	67,12 (6,26)	68,25 (6,74)	6,4 (1,95)	13 (4,91)
	Stade II J7	116,9 (13,81)	88,97 (7,10)	95,51 (21,69)	38,17 (8,49)
	Stade II J15	86,5 (10,22)	69,6 (8,77)	76,45 (21,10)	34,06 (8,93)
180 min	Prémédication	70,5 (5,18)	72,53 (6,65)	4,86 (0,91)	9,19 (2,25)
	Stade II J7	98,43 (11,26)	76,36 (4,50)	59,04 (17,99)	22,89 (5,08)
	Stade II J15	70,05 (5,62)	77,04 (2,90)	29,45 (7,50)	15,5 (2,01)
Taux de glucose, peptide-C et insuline chez des patients recevant une injection SC ou IM unique de r-hGH ([erreur-type] moyenne)					
heure (h)	homme après injection IM	femme après injection IM	homme après injection SC	femme après injection SC	

GLUCOSE (m/dl)				
0	85,33 (5,57)	84,67 (4,80)	84,20 (4,82)	82,33 (4,80)
1	83,17 (5,12)	82,17 (8,66)	84,80 (5,54)	80,67 (4,84)
2	83,00 (8,53)	82,33 (7,92)	81,80 (6,42)	81,50 (5,32)
3	87,50 (7,37)	86,83 (5,19)	86,00 (6,28)	79,33 (7,42)
4	91,40 (6,02)	84,67 (7,37)	83,40 (4,28)	81,67 (8,52)
PEPTIDE-C (UI/ml)				
0	83,17 (26,55)	66,83 (6,37)	65,40 (18,31)	68,17 (13,75)
1	62,83 (16,83)	61,83 (8,47)	61,20 (15,27)	65,83 (17,75)
2	61,50 (20,50)	63,17 (5,98)	70,50 (18,31)	65,83 (11,13)
3	60,83 (22,05)	64,50 (13,38)	68,60 (15,27)	61,00 (13,36)
4	71,00 (20,25)	68,00 (10,24)	68,80 (17,48)	65,00 (14,21)
INSULINE (UI/ml)				
0	12,23 (2,77)	12,62 (2,12)	11,00 (2,61)	12,44 (2,20)
1	10,33 (2,95)	11,08 (1,86)	11,56 (3,34)	11,32 (1,39)
2	10,25 (4,09)	11,80 (1,67)	9,78 (2,40)	11,22(3,37)
3	10,92 (2,41)	12,32(3,95)	11,20 (2,61)	9,66 (2,34)
4	12,94 (5,97)	13,36 (1,86)	14,74 (6,50)	11,30 (2,03)

Métabolisme des lipides :

En raison de l'activation des lipases sensibles à l'hormone dans les tissus gras, l'administration parentérale de la hGH conduit à une augmentation des acides gras libres dans le sang, avec un maximum entre 3 et 6 heures; cette augmentation dure pendant plusieurs heures. Après des injections intramusculaires et sous-cutanées de SAIZEN (1,33 mg somatropine/m²), une augmentation significative des taux moyens d'acides gras libres a pu être mise en évidence après 4 heures. Une baisse du cholestérol sérique, après administration de doses élevées de SAIZEN, a aussi été décelée chez 8 hommes volontaires.

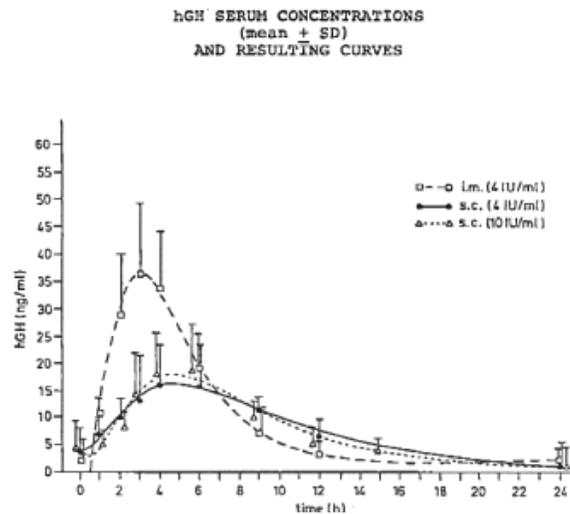
Métabolisme des protéines :

Chez les enfants présentant un déficit en hGH, l'administration de hGH produit une rétention marquée de l'azote. C'est la raison pour laquelle Prader et coll. ont mis au point le test de rétention de l'azote pour le diagnostic différentiel de l'insuffisance staturale. Ces tests métaboliques ont ultérieurement été simplifiés et affinés avec l'utilisation de l'isotope stable ¹⁵N. Récemment, on a démontré que les patients ayant un déficit en GH répondaient à une préparation de hGH recombinante de la même façon qu'à la GH hypophysaire. L'effet sur le métabolisme protéique est étroitement lié à l'effet stimulateur de la croissance. L'organisme en croissance requiert davantage de protéines et ce besoin est satisfait par la stimulation de la synthèse protéique. SAIZEN en administration sous-cutanée à 8 hommes volontaires toutes les 48 heures sur une période de 14 jours [0,2 UI/kg (environ 0,067 mg/kg)] a provoqué une baisse statistiquement significative du taux moyen de l'urée sanguine de 34,4 ± 2,5 mg/dl à 24,8 ± 1,5 mg/dl.

Pharmacocinétique

Une étude ouverte, non-comparative, a été effectuée chez 12 adultes sains (6 hommes et 6 femmes). SAIZEN (1,33 mg somatropine/m²) a été injecté par voies intramusculaire et sous-cutanée, à doses égales, avec au moins une semaine entre chaque injection. Afin de déterminer la C_{max} et le T_{max}, un prélèvement sanguin a été fait à 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 15 (3 mg seulement) et 24

heures. La hGH a été mesurée grâce à un test radio-immunologique spécifique. Alors que le pic de concentration sérique moyenne de hGH en circulation (36,9 ng/ml) a été atteint 3 heures après l'injection intramusculaire, les injections sous-cutanées ont entraîné une augmentation plus soutenue à des taux plus bas, avec un pic de la concentration sérique moyenne atteint entre 4 heures (moyenne de 16,4 ng/ml) et 6 heures (moyenne de 16,3 ng/ml). Les aires sous la courbe (ASC) ont été très comparables après les injections sous-cutanée et intramusculaire. Des résultats semblables ont été obtenus après administration sous-cutanée de la même quantité de SAIZEN dans une solution plus concentrée (3,33 mg/ml au lieu de 1,33 mg/ml). Les valeurs de T_{max} décrites pour les injections intramusculaires de hGH hypophysaire dans la littérature se situent entre 2 et 4 heures, ce qui est bien corrélé avec les valeurs obtenues pour SAIZEN.



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 SAIZEN. 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
Rats et souris	Sous-cutanée	13,3 mg/kg
Rats et souris	Intraveineuse	13,3 mg/kg
Rats	Sous-cutanée Orale	83,33 mg/kg
Rats	Orale	1,67, 3,33, 6,67, 13,3 mg/kg
Singes	Sous-cutanée	1,67, 3,33, 6,67 mg/kg
Souris	Orale	1,67, 3,33, 6,67, 13,3 mg/kg

On n'a noté aucun effet en dehors de changements histologiques mineurs (vacuoles dans les hépatocytes et des gouttelettes hyalines dans l'épithélium rénal) chez une femelle singe du groupe de dosage 6,67 mg/kg.

Études avec des doses répétées

Six études 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	28 animaux/sexe
Doses	Injections quotidiennes de 0, 0,067, 0,33, 1,6 et 3,33 mg/kg dans NaCl 0,9 %	Injections quotidiennes de 0, 0,067, 0,33 et 1,6 mg/kg) de somatropine ou 0,2 et 0,5 UI/kg d'asellacrine dans NaCl 0,9 %.
Observations	Signes cliniques, mortalité, examens ophtalmologiques, poids corporel, analyses biologiques et examens post mortem (autopsie, poids des organes, histologie)	
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 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 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	12/sexe/groupe
Doses	Injections quotidiennes de 0- 0,067- 0,33 et 3,33 mg/kg de somatropine, ou 0,2 et 10 UI/kg d'asellacrine dans NaCl 0,9 %	Injections quotidiennes de 0,067- 0,33 et 1,67 mg/kg/jour de SAIZEN
Observations	Signes cliniques, mortalité, examens ophtalmologiques, poids corporel, analyses biologiques et examens post mortem (autopsie, poids des organes, histologie)	
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 1,67 mg ont été les seules modifications liées au médicament.

Études de cinquante-deux semaines

	RATS (étude de 52 semaines)	SINGES (étude de 52 semaines)
Nombre d'animaux	100 mâles et 100 femelles	16 mâles et 16 femelles
Doses	0, 0,067, 0,2, 0,6 mg/kg	0, 0,067, 0,2, 0,6 mg/kg
Observations	Signes cliniques, mortalité, examens ophtalmologiques, poids corporel, analyses biologiques et examens post mortem (autopsie, poids des organes, histologie)	

<p>Résultats</p>	<p>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. Aucune modification des valeurs des analyses hématologiques, biochimiques sanguines ou urinaires n'a été rapportée aux doses de produit. 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 de 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 pour ce qui concerne l'aspect anatomique et histologique.</p>	<p>Aucun décès lié au traitement. Un animal mâle (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.</p>
------------------	---	--

Autres études

Deux études de tolérance locale ont été effectuées chez le rat et le lapin pour comparer le médicament reconstitué dans une solution bactériostatique saline, dans du méta-crésol, dans la solution bactériostatique saline seule et le méta-crésol seul. Chez les rats, qui ont été traités soit avec le médicament reconstitué dans la solution bactériostatique saline, soit la solution bactériostatique saline seule, les changements minimes observés sont considérés comme étant principalement attribuables au traumatisme causé par l'aiguille et potentialisés par l'activité vasodilatatrice de l'alcool benzylique à 0,9 %. Les injections intramusculaires et sous-cutanées ont été bien tolérées. Les changements observés sont liés au peu d'activité de la faible concentration de l'alcool benzylique. Chez les lapins à qui l'on a injecté le médicament reconstitué dans le méta-crésol 0,3 % à des concentrations de 5 et 10 mg/ml, la concentration de 5mg/ml a provoqué des changements minimes qui sont similaires en type et en degré au témoin négatif (solution saline physiologique). La solution de 10 mg/ml était légèrement plus irritante.

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

Mutagenicité

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.

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

Toxicologie de la reproduction

Dans trois essais pré-cliniques de toxicologie reproductive (fertilité, tératologie, et pré et post-natal) chez le rat, SAIZEN a été administré par voie SC à des doses de 0, 0,033, 0,33 et 3,33 mg/kg/jour. SAIZEN a été administré par voie sous-cutanée aux mâles avant ou pendant la copulation, et aux femelles pendant la pré-copulation, la copulation, la gestation et la période d'allaitement. Dans ces études, aucun effet embryotoxique ou tératogène lié au composé n'a été observé chez les groupes sous expérimentation. En outre, on n'a pas noté d'interférences dans la performance reproductive des générations F₀ et F₁. L'administration de SAIZEN a provoqué l'augmentation du poids et de l'ingestion de nourriture avec la concentration de 3,33 mg/kg/jour et dans une moindre mesure, avec la concentration de 0,33 mg/kg/jour. Étant donné que le gain pondéral noté chez les parents, la progéniture et le fœtus est lié à l'activité pharmacologique de SAIZEN (r-hGH), on considère que la dose à effet nul est de 3,33 mg/kg/jour pour les parents et leur progéniture.

Dans une étude de reproduction (tératologie) chez le lapin femelle, SAIZEN a été administré par voie SC à des doses de 0, 0,033, 0,33 et 3,33 mg/kg/jour pendant 13 jours au cours de la période d'organogénèse. L'administration de SAIZEN pendant la grossesse n'a pas induit d'effets embryotoxiques ni tératogènes et l'autopsie des femelles à la date prévue n'a révélé aucun changement pathologique. Le niveau à effet nul est considéré comme étant 3,33 mg/kg/jour pour les mères et les fœtus.

RÉFÉRENCES

1. Behrman. Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed. 2000 W.B. Saunders Company.
2. Blethen SL, Rundle AC. Slipped capital femoral epiphysis in children treated with growth hormone. A summary of the National Cooperative Growth Study experience. *Horm Res* 1996; 46:113-6.
3. Charles Sklar. Editorial: Paying the price for Cure-Treating Cancer Survivors with Growth hormone. *The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000. Vol. 85, No. 12, 4441-3.
4. Clayton P, Cowell C. Safety issues in children and adolescents during growth hormone therapy. *Growth Hormone & IGF Research* 2000; 10: 306-17.
5. Conceicao FL, Bojensen A, Jorgensen JO, Christiansen JS. Growth hormone therapy in adults. *Front Neuroendocrinol.* 2001 Jul; 22(3):213-46.
6. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: Summary treatment of the Growth hormone Hormone Research Society workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 379-81.
7. CONSENSUS Critical Evaluation of the Safety of Recombinant Human Growth Hormone Administration: Statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 1868-70.
8. Cowell CT, Dietsch S. Adverse events during growth hormone therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8:243-52.
9. 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.
10. Frasier SD. Human pituitary growth hormone (hGH) therapy in growth hormone deficiency. *Endocrine Reviews* 1983; 4(2):155-70.
11. Frasier SD, Rudlin CR, Zeisel HJ, Liu HH, Long PC, Boris Sr, Finegold DN, Bercu BB, Marks JF, Redmond GP. The effect of recombinant-DNA-derived human growth hormone of mammalian cell origin in prepubertal children with growth hormone deficiency. *Am J Dis Child (USA)* 1992; 146(5):582-7.
12. Ho K.K.Y (on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a

- statement of the GH research society in association with the European Society for Pediatrics endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society and Endocrine Society of Australia. *Eur. J. Endocrinol.* 2007;157:695-700.
13. Illig R. Growth hormone antibodies in patients treated with different preparations of human growth hormone (HGH). *J Clin Endocrinol* 1970; 31:679-88.
 14. Johannsson G, Jorgensen J.O.L. Safety aspects of growth hormone replacement in adults. *Growth Hormone & IGF Research* 2001; 11(2): 59-71.
 15. Kaplan SL, Underwood, LE, August GP, Bell JJ, Blethen SL, et al. Clinical studies with recombinant-DNA-derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children. *Lancet* 1986:697-700.
 16. Kastrop KW, Christiansen JS, Andersen JK, Ørskov H. Increased growth rate following transfer to daily sc administration from three weekly im injections of hGH in growth hormone deficient children. *Acta Endocrinol* 1983; 104:148-52.
 17. Kuret JA, Murad F. Adenohypophyseal hormones and related substances. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. *Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: Pergamon Press, 1990: 1334-1360.
 18. Liddle C. Et al. Separate and interactive regulation of Cyt P4503A4 by triiodothyronine, dexamethasone, and GH in cultured hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, Vol 83(7):2411-6.
 19. Malozowski S. Drug-related hyperglycemia. [Letter] *JAMA*. 287(6): 714-5, 2002.
 20. Milner RDG. Clinical experience of Somatrem: UK preliminary report. *Acta Paediatr Scand* 1986; 325(Suppl):25-8.
 21. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2730-4.
 22. Pinchas Cohen, David R. Clemmons and Ron G. Rosenfield. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? *Growth Hormone & IGF Research* 2000; 10:297-305.
 23. Prader A, Zachmann M, Poley JR, Illig R, Székely J. Long-term treatment with human growth hormone (Raben) in small doses. Evaluation of 18 hypopituitary patients. *Helv paediat Acta* 1967; 22(5):423-40.
 24. Ranke M, Weber J, Bierich JB. Long-term response to human growth hormone in 36 children with idiopathic growth hormone deficiency. *Eur J Pediatr* 1979; 132:221-238.

25. Russo L, Moore, WV. A comparison of subcutaneous and intramuscular administration of human growth hormone in the therapy of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55(5):1003-6.
26. Maggese G, Ranke MB, Saenger P, Rosenfield RG, Tanaka T, Chaussain JL, Savane MO. Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency in Children and Adolescents: Towards a Consensus. *Horm Res* 1998; 50:320-40.
27. Stahnke N, Stubbe P, Frisch H. Results of a European multicenter trial. In: Biosynthetic GH and GHRH: Basic and Clinical Aspects. Eds: Chiumello G, di Natale B. 1988; Sero Symposium Review No 18:25-9.
28. Stubbe P, Stahnke N and study group. Treatment of growth hormone (GH)-deficient children with recombinant human growth hormone (r-HGH) of mammalian cell origin. *Acta Endocrinol* 1988; 117 (Abstract 87).
29. Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD, et al. 2000 Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab*. 85:4444-9.
30. Wilson DM, Baker B, Hintz RL, Rosenfeld RG. Subcutaneous versus intramuscular growth hormone therapy: Growth and acute Somatomedin response. *Pediatrics* 1985; 76(3):361-4.
31. Wilton P. Adverse events during GH treatment: 10 years' experience in KIGS, a Pharmacoepidemiological Survey. In: Ranke MB, Wilton P, (eds). *Progress in Growth Hormone Therapy-10 years of KIGS*. Ja Barh Verlag 1999; 349-64.
32. Wilton P. Safety in growth hormone replacement therapy: a matter of responsiveness? *Horm Res*. 2001; 55 Suppl. 2:61-4.
33. Yu H, Rohan T. 2000 Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst*. 92: 1472-89.
34. Zachmann M, Kempken B, Frisch H, Fiser I. Effect of a recombinant human growth hormone preparation on the urinary ¹⁵N-nitrogen balance in growth hormone deficient children. *Hormone Research*, 1988; 29:140-2.
35. Zeisel HJ, Frisch H, Petersen. The immune response to different human growth hormone (hGH)-preparations in growth hormone deficient children. 8th International Congress of Endocrinology, Tokyo, Japan. July 17-23, 1988.
36. Hibi et al, Clinical study of Saizen 7 in patients with Turner's Syndrome, data on file.

37. Stahnke et al, A randomized multicentre study (Phase III) to assess the efficacy and safety of recombinant human growth hormone (r-hGH) Saizen7 and of the combination with oxodrolone in the treatment of growth retarded girls with Turner's Syndrome, data on file.
38. Bayley,N. and Pinneau, S. Tables for prediction adult height from sketal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards.J Pediatr 1952; 40:423-41.
39. Fine.R. Growth post renal-transplantation in children: Lessons from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Pediatr. Transplant. 1997 Aug; 1(1): 85-9.
40. Janssen *et al.* Impact of growth hormone treatment on a Belgian population of short children with renal allografts. Pediatr Transplant 1997 Nov; 1(2):190-6.
41. Maxwell, H. and Rees, L. Randomised controlled trial of recombinant human growth hormone in prepubertal and pubertal renal transplant recipients. Arch of Disease in Childhood 1998; 79(6):481-7.
42. Maxwell, H. *et al* Growth hormone and markers of immune function in children with renal transplant. Pediatr Nephrol 2000; 14:473-5.
43. Fine, R. *et al.* The impact of recombinant human growth hormone treatment on final adult height. Pediatr Nephrol 2000; 14:679-81.
44. Guest, G. *et al.* Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. Pediatr Nephrol 1998; 12(6):437-46.
45. Rodriguez-Soriano *et al.* Predictors of final height after renal transplantation during childhood: A single-center study. Nephron 2000; 83(3):266-73.
46. Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:379-81.
47. Takala, J. *et al.* Increased Mortality Associated with Growth Hormone Treatment in Critically Ill Adults. New England Journal of Medicine 1999; 341(11):785-92.
48. Albertsson-Wikland et al., 1989 Albertsson-Wikland K. Growth Hormone Secretion and Growth Hormone Treatment in Children with Intrauterine Growth Retardation. Acta Paediatr. 1989; 349:35-41.
49. Study GF 6283. A collaborative study to evaluate the effects of using “Saizen”, a recombinant human growth hormone, to treat growth delay in children between 2 and 5 years, born with intrauterine growth retardation. Final Report July 11,2003.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrSaizen^{MD} 3,33 mg et 5 mg
(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 SAIZEN. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez contacter votre fournisseur de soins de santé.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

À propos de SAIZEN

SAIZEN contient de la somatropine qui est identique à l'hormone de croissance trouvée naturellement chez l'humain, mais préparée en laboratoire.

Indication de SAIZEN

SAIZEN est indiqué pour ce qui suit :

- traitement à long terme de patients ayant un retard de croissance attribuable à une sécrétion inadéquate d'hormone de croissance.
- traitement de l'insuffisance staturale chez les filles souffrant de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) quand les épiphyses ne sont pas fusionnées.
- traitement du retard de croissance chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique.
- trouble de la croissance (score de déviation standard pour la taille actuelle <-2) chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et(ou) une taille à la naissance inférieurs à -2 écarts types et qui ne sont pas parvenus à rattraper leur retard de croissance (score de déviation standard pour la vitesse de croissance < 0 au cours de la dernière année) à l'âge de 2 ans ou plus.
- thérapie de substitution chez l'adulte avec déficience de l'hormone de croissance acquise ou idiopathique (GHD) diagnostiquée par un test dynamique unique de déficience de l'hormone de croissance (pic GH $\leq 5 \mu\text{g/l}$).

Mode d'action de SAIZEN

SAIZEN procure une source externe de l'hormone de croissance pour les patients qui ne peuvent pas en produire des quantités suffisantes naturellement.

SAIZEN agit de plusieurs façons sur la croissance et le métabolisme des patients sous thérapie :

- stimulation de la croissance linéaire (taux de croissance).
- augmentation quantifiable de la croissance (longueur du corps) en raison des effets sur les zones de croissance cartilagineuses de os longs.
- croissance cellulaire démontrée par une augmentation de la masse musculaire, viscérale et des globules rouges.
- effet sur le métabolisme des glucides, y compris la tolérance au glucose et le taux d'insuline.
- effet sur le métabolisme des protéines. SAIZEN est un agent anabolisant qui stimule le transport intracellulaire des acides aminés, la nette rétention de l'azote et la synthèse des protéines.
- effet sur le métabolisme des lipides qui stimule la lipolyse intracellulaire, provoquant une augmentation de la concentration d'acides gras libres plasmatiques et favorisant l'oxydation des acides gras.
- effet sur le métabolisme du tissu conjonctif par la stimulation de la synthèse du sulfate de chondroïtine et du collagène aussi bien que l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline.
- effet sur le métabolisme des minéraux par induction de la rétention du phosphore et du potassium et dans une moindre mesure, celle du sodium.
- augmentation de l'absorption intestinale du calcium, de la réabsorption au niveau des tubules rénaux du phosphore avec une augmentation du phosphate inorganique sérique.

Combien de temps dure le traitement avec SAIZEN ?

La durée du traitement avec SAIZEN varie pour chaque patient. On doit discuter de ce sujet avec le patient, les parents et le médecin tout au long du traitement.

Le traitement de croissance par SAIZEN chez les enfants doit être interrompu lorsque les patients ont atteint une taille adulte satisfaisante, ou que les épiphyses (os) sont soudées.

Contre-indications à l'utilisation de SAIZEN

SAIZEN est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les patients souffrant de maladies graves aiguës attribuables à des complications résultant d'une chirurgie cardiaque ou abdominale, des traumatismes accidentels multiples ou chez les patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë. Des études cliniques ont démontré que de fortes doses d'une autre somatropine étaient

associées à une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité chez ces patients.

- Chez les patients dont les épiphyses sont soudées, SAIZEN n'aura aucun effet sur la croissance. Le traitement pédiatrique avec SAIZEN doit être interrompu lorsque le patient atteint une taille adulte satisfaisante ou quand les épiphyses se sont soudées.
- En présence d'une tumeur intracrânienne sous-jacente en progression. Une tumeur intracrânienne doit être inactive avant l'institution du traitement et SAIZEN doit être interrompu s'il y a un signe de reprise de l'activité tumorale. Les patients doivent faire l'objet d'examens fréquents afin de vérifier s'il y a une progression ou récurrence du processus pathologique sous-jacent.
- Les patients qui présentent une hypersensibilité à la somatropine, à l'un des excipients présents dans la poudre pour solution injectable ou encore au solvant.
- Les patients ayant une néoplasie active (récemment diagnostiquée ou récurrente). Toute néoplasie préexistante doit être inactive.
- En cas de rétinopathie diabétique à évolution chronique ou pré-chronique.
- Chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi souffrant d'obésité sévère ou de troubles respiratoires sévères. Sauf si l'on a également diagnostiqué une déficience en hormone de croissance chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi, SAIZEN n'est pas indiqué pour le traitement de longue durée des patients pédiatriques qui ont un retard de croissance dû à un syndrome de Prader-Willi confirmé par une étude génétique.

Le traitement avec SAIZEN doit être interrompu chez les patients gravement malades.

SAIZEN n'est pas recommandé pendant la grossesse ni l'allaitement.

Chez les enfants atteints de maladies rénales chroniques, le traitement par somatropine doit être interrompu au moment de la transplantation rénale.

Composants non médicamenteux de SAIZEN

SAIZEN 3,33 mg : mannitol, phosphate disodique dihydraté, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté et chlorure de sodium.

SAIZEN 5 mg : sucrose, acide phosphorique et hydroxyde de sodium.

Formes posologiques de SAIZEN

SAIZEN est offert en flacons de 3,33 mg et 5 mg, chacun accompagné de flacons de diluants.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Le traitement avec SAIZEN doit être effectué sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients présentant des déficits en hormone de croissance.
- Peu de temps après l'administration de SAIZEN, le patient peut ressentir des tremblements ou des étourdissements attribuables à un taux de glucose sanguin bas. Ces effets disparaîtront rapidement. La glycémie du patient peut par la suite augmenter au-dessus de la normale 2 à 4 heures après l'administration. Puisque le traitement avec l'hormone de croissance (GH) peut modifier la façon dont le corps utilise le sucre, la glycémie du patient doit être testée régulièrement par un professionnel de la santé.
- Si le patient est diabétique ou si l'un des membres de sa famille l'est, le médecin suivra de très près le traitement avec SAIZEN et pourra le modifier en fonction du diabète. En outre, il peut prescrire une autre hormone s'il découvre que le patient présente une carence en hormone thyroïdienne.
- Si, par le passé, le patient a souffert d'une maladie affectant le cerveau, par exemple, une tumeur, le médecin examinera régulièrement le patient pour voir s'il n'y a pas une récurrence de la maladie.
- Si le patient souffre d'un mal de tête sévère ou récurrent, s'il a des problèmes visuels ou s'il se sent malade, il doit contacter son médecin immédiatement. Très rarement, il peut y avoir un œdème du cerveau et le médecin peut demander à examiner les yeux du patient pour déceler des signes de cette affection. Dans ce cas, il sera peut-être nécessaire d'arrêter le traitement à l'hormone de croissance, bien que le traitement pourra être repris à une date ultérieure. Si les symptômes de l'œdème du cerveau réapparaissent, le traitement avec SAIZEN doit être interrompu.
- Quand le médicament est injecté au même endroit pendant une longue période de temps, il peut provoquer des lésions à cet endroit. Il est donc important d'alterner constamment les sites d'injection. Le médecin ou l'infirmier pourra vous dire quels endroits du corps vous pouvez utiliser.
- Certains enfants souffrant d'un déficit en hormone de croissance ont développé une leucémie, qu'ils aient reçu ou non un traitement à base d'hormone de croissance et ils peuvent être légèrement plus à risque de manifester une leucémie que les enfants qui n'ont pas de déficit en hormone de croissance.

Aucune relation de cause à effet n'a été établie avec le traitement à l'hormone de croissance.

- Des problèmes de hanche peuvent survenir plus fréquemment chez les enfants ayant des problèmes hormonaux ou rénaux. Si le patient souffre d'une insuffisance rénale chronique (ce qui peut être le cas quand les reins sont endommagés), il doit être examiné fréquemment pour déceler les signes d'une maladie des os. Il n'est pas certain que la maladie de l'os chez les enfants ayant des problèmes hormonaux ou rénaux soit modifiée par le traitement avec l'hormone de croissance. On doit faire des radiographies de la hanche avant de commencer le traitement. Si le patient développe une claudication ou se plaint d'une douleur à la hanche ou au genou pendant le traitement avec SAIZEN, il faut en aviser le médecin.
- Chez les enfants souffrant d'insuffisance rénale chronique, le traitement doit être arrêté s'il y a une transplantation rénale.
- Patients petits pour l'âge gestationnel (AG) : L'âge gestationnel est le temps qu'un bébé passe dans l'utérus de sa mère. « Petit pour l'AG » fait référence à un bébé qui est plus petit que la plupart des bébés ayant le même âge gestationnel. Les patients qui sont petits pour leur âge gestationnel courent un plus grand risque de souffrir de diabète. Il importe de faire vérifier le taux d'insuline et la glycémie à jeun avant et pendant le traitement avec SAIZEN.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il n'y a généralement pas de danger à prendre d'autres médicaments. Cependant, si le patient est sous CORTICOSTÉROÏDES, il est nécessaire de le dire au médecin ou au personnel infirmier. Ces médicaments sont utilisés pour traiter de nombreuses maladies, dont l'asthme, les allergies, le rejet d'une greffe de rein et l'arthrite rhumatoïde. Les corticostéroïdes peuvent interférer avec le traitement pour la croissance.

Il faut signaler au médecin ou au personnel infirmier tous les médicaments que le patient prend, même ceux qui sont obtenus sans prescription médicale.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie

SAIZEN doit être injecté préférentiellement le soir.

La posologie et le barème d'administration de SAIZEN seront adaptés au poids du patient par le médecin selon le régime suivant :

- Retard de croissance attribuable à une sécrétion d'hormone de croissance endogène insuffisante. Il est recommandé que SAIZEN soit administré par voie sous-cutanée à une dose de 0,2 mg/kg de poids corporel par semaine. La posologie peut être augmentée à 0,27 mg/kg par semaine si la réponse au traitement est insuffisante.
- Insuffisance de croissance chez les filles souffrant de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner). Il est recommandé que SAIZEN soit administré par voie sous-cutanée à une dose de 0,375 mg/kg de poids corporel par semaine (posologie optimale 0,32 – 0,375 mg/kg/semaine). Un traitement concomitant avec des stéroïdes anabolisants non androgéniques chez des patientes atteintes du syndrome de Turner peut augmenter la réponse sur le plan de la croissance.
- Retard de croissance chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique. Il est recommandé que SAIZEN soit administré par voie sous-cutanée à une dose de 0,35 mg/kg de poids corporel par semaine.
- Déficit de croissance chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel : Il est recommandé que SAIZEN soit administré par voie sous-cutanée à une dose de 0,47 mg/kg de poids corporel par semaine.
- Déficit en hormone de croissance chez l'adulte : Il est recommandé que SAIZEN soit administré par voie sous-cutanée à une dose de 0,005 mg/kg/jour au début du traitement. Cette dose pourra être augmentée après 4 semaines à 0,01 mg/kg/jour si elle est bien tolérée. La dose liminaire doit être utilisée et la dose nécessaire peut diminuer avec l'âge.

Préparation de SAIZEN pour l'administration

SAIZEN 3,33 mg/flacon et 5 mg/flacon

Voici le matériel dont vous aurez besoin pour procéder à l'injection de SAIZEN :

- 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 SAIZEN
- Un flacon de solvant (vous avez besoin de ce liquide stérile - le solvant - pour dissoudre la poudre de SAIZEN 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 solvant ajouter au flacon de SAIZEN et quelle quantité de SAIZEN injecter.

Préparation pour l'injection de SAIZEN

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 SAIZEN.

Prélèvement du solvant

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 solvant 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 solvant de SAIZEN. 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 solvant 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 piston de la seringue pour chasser l'air dans le flacon. Vous pourriez devoir tapoter doucement la seringue pour chasser les bulles. Aspirez davantage de solvant, au besoin, jusqu'à ce que vous ayez la quantité prescrite par votre médecin.
7. Retirez l'aiguille du solvant.

Mélange de SAIZEN

1. Enlevez le couvercle du flacon de SAIZEN et jetez-le dans un conteneur approprié. Essuyez le bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon alcoolisé.
2. Avec la même seringue, mettez la longue aiguille dans le bouchon du flacon de SAIZEN. Placez doucement l'extrémité de l'aiguille contre la paroi interne du flacon. Injectez lentement le solvant en faisant en sorte que le jet de solvant soit dirigé contre la paroi du flacon. **NE DIRIGEZ PAS LE JET SUR LA POUDRE BLANCHE** dans le fond du flacon.
3. Retirez l'aiguille et jetez-la dans un conteneur

approprié.

4. Faites tourner doucement (ne secouez pas) le flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. Le mélange SAIZEN doit être clair. S'il reste trouble, laiteux ou grumeleux, ne l'utilisez pas.

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

Préparation de SAIZEN pour l'injection

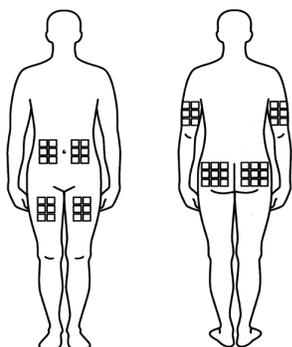
1. Essuyez à nouveau le bouchon en caoutchouc du flacon de SAIZEN avec un tampon alcoolisé.
 2. Prenez la seringue à insuline ayant une petite aiguille et enlevez avec précaution le capuchon de l'aiguille.
 3. Tirez sur le piston de la seringue au niveau recommandé par votre médecin ou infirmière pour 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 SAIZEN 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 SAIZEN 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 SAIZEN dans la seringue.

CONSEIL : Veillez à ne pas toucher une aiguille décapuchonnée avec vos doigts ni à laisser l'aiguille toucher 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 le schéma des points d'injection). L'utilisation du même site à répétition peut causer une infection ou une irritation.

Schéma des points d'injection



CONSEIL : De nombreux parents préfèrent d'abord s'entraîner à se donner des injections mutuellement afin de savoir ce que l'on ressent et de mieux comprendre les réactions de leur enfant. Vous pouvez utiliser une petite quantité de solution saline régulière que vous aurez obtenue au bureau de votre médecin.

Injection de SAIZEN

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, ce qui réduira 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. Vous pouvez aussi compter jusqu'à 5.

CONSEIL : Pour insérer l'aiguille dans la peau, 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 conteneur approprié après une seule utilisation.

CONSEIL : N'utilisez JAMAIS la même aiguille deux fois.

Les contenants à rebuts 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. Conservez les flacons de 3,33 mg au réfrigérateur avant et après avoir fait le mélange. Après le mélange, la solution peut être utilisée pendant une période pouvant atteindre 21 jours.

3. Conservez les flacons de 5 et 8,8 mg à la température ambiante. Cependant, une fois reconstitués avec un solvant bactériostatique, ils doivent être conservés dans le réfrigérateur et être utilisés pendant une période pouvant atteindre 14 jours.

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 le personnel infirmier.

8. Réfrigérez toute solution non utilisée.

9. 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 le personnel infirmier.

Que faire en cas d'omission de dose ou d'administration d'une trop forte dose ?

Si vous oubliez une dose ou si vous prenez trop de SAIZEN, il faut en aviser votre médecin puisqu'il décidera peut-être de modifier la prochaine dose en conséquence. Si vous injectez trop de médicament, cela peut faire varier le taux de glucose sérique, causant possiblement des tremblements ou des étourdissements chez le patient. Dans ce cas, contactez votre médecin le plus rapidement possible. Le fait de prendre trop de médicament pendant un certain temps peut provoquer une croissance excessive des os, particulièrement ceux des mains, des pieds et de la mâchoire.

Les effets d'un surdosage aigu n'ont fait l'objet d'aucun rapport.

En cas de surdosage de médicament, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le département d'urgence d'un centre hospitalier ou le centre anti-poison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme avec n'importe quel médicament, des effets secondaires peuvent parfois se manifester, bien que la majorité des gens n'éprouvent aucun problème avec SAIZEN. Il peut cependant y avoir des rougeurs et un prurit au site d'injection. Si cela vous gêne, discutez-en avec votre médecin.

SAIZEN peut entraîner une résistance à l'insuline. La résistance à l'insuline signifie que votre corps ne peut pas faire un bon usage de l'insuline qu'il produit, ce qui provoque une augmentation du taux de glucose (glycémie) sanguin. Votre médecin devra contrôler de façon régulière votre taux de glucose sanguin. Il est également important de vérifier votre glycémie si vous souffrez de diabète ou présentez des antécédents familiaux de diabète.

L'hypertension crânienne est une pression trop élevée à l'intérieur du crâne. Cela peut être une complication de SAIZEN (traitement avec l'hormone de croissance). Appelez votre médecin si vous avez un mal de tête qui ne disparaît pas ou qui disparaît et revient, des problèmes de vision, une sensation de malaise gastrique (nausées) ou des vomissements.

Dans de très rares cas, un patient pourrait développer des anticorps anti-somatropine. Ils ne sont habituellement pas associés à des effets indésirables et n'ont pas d'incidence sur la croissance.

En cas de boiterie inexplicée, veuillez contacter le médecin ou le personnel infirmier.

Si le patient présente l'un de ces effets non recherchés ou n'importe quel autre, veuillez en informer le médecin ou le personnel infirmier.

La liste d'effets indésirables présentée ici n'est pas exhaustive. Si le patient présente 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 DU MÉDICAMENT

SAIZEN 3,33 mg/flacon et 5 mg/flacon

Produit lyophilisé :

Flacons de 3,33 mg : Conservez SAIZEN lyophilisé au réfrigérateur à entre 2 et 8 °C.

Flacons de 5 mg : Conservez SAIZEN lyophilisé à la température ambiante.

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

Produit reconstitué

SAIZEN 3,33 mg :

Lorsque le médicament est reconstitué avec du chlorure de sodium bactériostatique pour injection (USP), la solution reconstituée peut être conservée à 2-8 °C pendant une période pouvant atteindre 21 jours.

Lorsque le médicament est reconstitué avec du chlorure de sodium pour injection (USP), la solution reconstituée doit être administrée immédiatement (dans un délai de 3 heures). Toute solution inutilisée doit être éliminée.

SAIZEN 5 mg/flacon :

Lorsque le médicament est reconstitué avec 1 à 3,5 ml d'eau bactériostatique pour injection (USP), la solution reconstituée peut être conservée à 2-8 °C pendant une période pouvant atteindre 14 jours.

Lorsque le médicament est reconstitué avec de l'eau pour injection (USP), la solution reconstituée doit être administrée immédiatement (dans un délai de 3 heures). Toute solution inutilisée doit être éliminée.

Error! Hyperlink reference not valid. **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); <http://www.emdserono.ca>, ou en téléphonant la programme de services aux patients MOMENTUM au 1 877-724-9361.

Cette notice a été préparée par EMD Serono est une filiale de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne.

Dernière révision : 21 décembre 2018

PARTIE III:RENSEIGNEMENTS POUR LECONSOMMATEUR

PrSAIZEN^{MD} 8,8 mg (5,83 mg/ml) click.easy
(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 SAIZEN. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez contacter votre fournisseur de soins de santé.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

À propos de SAIZEN

SAIZEN contient de la somatropine qui est identique à l'hormone de croissance trouvée naturellement chez l'humain, mais préparée en laboratoire.

Indication de SAIZEN

SAIZEN est indiqué pour ce qui suit :

- traitement à long terme de patients ayant un retard de croissance attribuable à une sécrétion inadéquate d'hormone de croissance.
- traitement de l'insuffisance staturale chez les filles souffrant de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) quand les épiphyses ne sont pas fusionnées.
- traitement du retard de croissance chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique.
- trouble de la croissance (score de déviation standard pour la taille actuelle < -2) chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et(ou) une taille à la naissance inférieurs à -2 écarts types et qui ne sont pas parvenus à rattraper leur retard de croissance (score de déviation standard pour la vitesse de croissance < 0 au cours de la dernière année) à l'âge de 2 ans ou plus.
- thérapie de substitution chez l'adulte avec déficience de l'hormone de croissance acquise ou idiopathique (GHD) diagnostiquée par un test dynamique unique de déficience de l'hormone de croissance (pic GH $\leq 5 \mu\text{g/l}$).

Mode d'action de SAIZEN

SAIZEN procure une source externe de l'hormone de croissance pour les patients qui ne peuvent pas en produire des quantités suffisantes naturellement. SAIZEN agit de plusieurs façons sur la croissance et le métabolisme des patients sous thérapie :

- stimulation de la croissance linéaire (taux de croissance).
- augmentation quantifiable de la croissance (longueur du corps) en raison des effets sur les zones de croissance cartilagineuses de os longs.
- croissance cellulaire démontrée par une augmentation de la masse musculaire, viscérale et des globules rouges.
- effet sur le métabolisme des glucides, y compris la tolérance au glucose et le taux d'insuline.
- effet sur le métabolisme des protéines. SAIZEN est un agent anabolisant qui stimule le transport intracellulaire des acides aminés, la nette rétention de l'azote et la synthèse des protéines.
- effet sur le métabolisme des lipides qui stimule la lipolyse intracellulaire, provoquant une augmentation de la concentration d'acides gras libres plasmatiques et favorisant l'oxydation des acides gras.
- effet sur le métabolisme du tissu conjonctif par la stimulation de la synthèse du sulfate de chondroïtine et du collagène aussi bien que l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline.
- effet sur le métabolisme des minéraux par induction de la rétention du phosphore et du potassium et dans une moindre mesure, celle du sodium.
- augmentation de l'absorption intestinale du calcium, de la réabsorption au niveau des tubules rénaux du phosphore avec une augmentation du phosphate inorganique sérique.

Combien de temps dure le traitement avec SAIZEN?

La durée du traitement avec SAIZEN varie pour chaque patient. On doit discuter de ce sujet avec le patient, les parents et le médecin tout au long du traitement.

Le traitement de croissance par SAIZEN chez les enfants doit être interrompu lorsque les patients ont atteint une taille adulte satisfaisante, ou que les épiphyses (os) sont soudées.

Contre-indications à l'utilisation de SAIZEN

SAIZEN est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les patients souffrant de maladies graves aiguës attribuables à des complications résultant d'une chirurgie cardiaque ou abdominale, des traumatismes accidentels multiples ou chez les patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë. Des études cliniques ont démontré que de fortes doses d'une autre somatropine étaient associées à une augmentation significative de la

morbidité et de la mortalité chez ces patients. Chez les patients dont les épiphyses sont soudées, SAIZEN n'aura aucun effet sur la croissance. Le traitement pédiatrique avec SAIZEN doit être interrompu lorsque le patient atteint une taille adulte satisfaisante ou quand les épiphyses se sont soudées.

- En présence d'une tumeur intracrânienne sous-jacente en progression. Une tumeur intracrânienne doit être inactive avant l'institution du traitement et SAIZEN doit être interrompu s'il y a un signe de reprise de l'activité tumorale. Les patients doivent faire l'objet d'exams fréquents afin de vérifier s'il y a progression ou récurrence du processus pathologique sous-jacent.
- Les patients qui présentent une hypersensibilité à la somatropine, à l'un des excipients présents dans la poudre pour solution injectable ou encore au solvant.
- Les patients ayant une néoplasie active (récemment diagnostiquée ou récurrente). Toute néoplasie préexistante doit être inactive.
- En cas de rétinopathie diabétique à évolution chronique ou pré-chronique.
- Chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi souffrant d'obésité sévère ou de troubles respiratoires sévères. Sauf si l'on a également diagnostiqué une déficience en hormone de croissance chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi, SAIZEN n'est pas indiqué pour le traitement de longue durée des patients pédiatriques qui ont un retard de croissance dû à un syndrome de Prader-Willi confirmé par une étude génétique.

Le traitement avec SAIZEN doit être interrompu chez les patients gravement malades.

SAIZEN n'est pas recommandé pendant la grossesse ni l'allaitement.

Chez les enfants atteints de maladies rénales chroniques, le traitement par somatropine doit être interrompu au moment de la transplantation rénale.

Composants non médicamenteux de SAIZEN

Saccharose, acide phosphorique et hydroxyde de sodium.

Formes posologiques disponibles de SAIZEN

8,8 mg

SAIZEN est présenté sous forme de poudre dans un flacon avec une cartouche de solvant, le tout pré-assemblé dans un dispositif de reconstitution (click.easy).

SAIZEN 8,8 mg avec 1,51 ml de méta-crésol 0,3 % dans de l'eau pour injection. La concentration finale injectée sera 5,83 mg/ml.

Nota : SAIZEN est également offert en flacons de 3,33 mg et 5 mg, chacun avec des flacons de solvant, au lieu de la cartouche et sans le dispositif de reconstitution.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Le traitement avec SAIZEN doit être effectué sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients présentant des déficits en hormone de croissance.
- Peu de temps après l'administration de SAIZEN, le patient peut ressentir des tremblements ou des étourdissements attribuables à un taux de glucose sanguin bas. Ces effets disparaîtront rapidement. La glycémie du patient peut par la suite augmenter au-dessus de la normale 2 à 4 heures après l'administration. Puisque le traitement avec l'hormone de croissance (GH) peut modifier la façon dont le corps utilise le sucre, la glycémie du patient doit être testée régulièrement par un professionnel de la santé.
- Si le patient est diabétique ou si l'un des membres de sa famille l'est, le médecin suivra de très près le traitement avec SAIZEN et pourra le modifier en fonction du diabète. En outre, il peut prescrire une autre hormone s'il découvre que le patient présente une carence en hormone thyroïdienne.
- Si, par le passé, le patient a souffert d'une maladie affectant le cerveau, par exemple, une tumeur, le médecin examinera régulièrement le patient pour voir s'il n'y a pas une récurrence de la maladie. Si le patient souffre d'un mal de tête sévère ou récurrent, s'il a des problèmes visuels ou s'il se sent malade, il doit contacter son médecin immédiatement. Très rarement, il peut y avoir un œdème du cerveau et le médecin peut demander à examiner les yeux du patient pour détecter des signes de cette affection. Dans ce cas, il sera peut-être nécessaire d'arrêter le traitement à l'hormone de croissance, bien que le traitement pourra être repris à une date ultérieure. Si les symptômes de l'œdème du cerveau réapparaissent, le traitement avec SAIZEN doit être interrompu.
- Quand le médicament est injecté au même endroit pendant une longue période de temps, il peut provoquer des lésions à cet endroit. Il est donc important d'alterner constamment les sites d'injection. Le médecin ou l'infirmier pourra vous dire quels endroits du corps vous pouvez utiliser.
- Certains enfants souffrant d'un déficit en hormone

de croissance ont développé une leucémie, qu'ils aient reçu ou non un traitement à base d'hormone de croissance et ils peuvent être légèrement plus à risque de manifester une leucémie que les enfants qui n'ont pas de déficit en hormone de croissance. Aucune relation de cause à effet n'a été établie avec le traitement à l'hormone de croissance.

- Des problèmes de hanche peuvent survenir plus fréquemment chez les enfants ayant des problèmes hormonaux ou rénaux. Si le patient souffre d'une insuffisance rénale chronique (ce qui peut être le cas quand les reins sont endommagés), il doit être examiné fréquemment pour déceler les signes d'une maladie des os. Il n'est pas certain que la maladie de l'os chez les enfants ayant des problèmes hormonaux ou rénaux soit modifiée par le traitement avec l'hormone de croissance. On doit faire des radiographies de la hanche avant de commencer le traitement. Si le patient développe une claudication ou se plaint d'une douleur à la hanche ou au genou pendant le traitement avec SAIZEN, il faut en aviser le médecin.
- Chez les enfants souffrant d'insuffisance rénale chronique, le traitement doit être arrêté s'il y a une transplantation rénale.
- Patients petits pour l'âge gestationnel (AG) : L'âge gestationnel est le temps qu'un bébé passe dans l'utérus de sa mère. « Petit pour l'AG » fait référence à un bébé qui est plus petit que la plupart des bébés ayant le même âge gestationnel. Les patients qui sont petits pour leur âge gestationnel courent un plus grand risque de souffrir de diabète. Il importe de faire vérifier le taux d'insuline et la glycémie à jeun avant et pendant le traitement avec SAIZEN.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il n'y a généralement pas de danger à prendre d'autres médicaments. Cependant, si le patient est sous CORTICOSTÉROÏDES, il est nécessaire de le dire au médecin ou au personnel infirmier. Ces médicaments sont utilisés pour traiter de nombreuses maladies, dont l'asthme, les allergies, le rejet d'une greffe de rein et l'arthrite rhumatoïde. Les corticostéroïdes peuvent interférer avec le traitement pour la croissance.

Il faut signaler au médecin ou au personnel infirmier tous les médicaments que le patient prend, même ceux qui sont obtenus sans prescription médicale.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie

SAIZEN doit être injecté préférentiellement le soir.

La posologie et le barème d'administration de SAIZEN seront adaptés au poids du patient par le médecin selon le régime suivant :

- Retard de croissance attribuable à une sécrétion d'hormone de croissance endogène insuffisante. Il est recommandé que SAIZEN soit administré par voie sous-cutanée à une dose de 0,2 mg/kg de poids corporel par semaine. La posologie peut être augmentée à 0,27 mg/kg par semaine si la réponse au traitement est insuffisante.
- Insuffisance de croissance chez les filles souffrant de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner). Il est recommandé que SAIZEN soit administré par voie sous-cutanée à une dose de 0,375 mg/kg de poids corporel par semaine (posologie optimale de 0,32 à 0,375 mg/kg par semaine). Un traitement concomitant avec des stéroïdes anabolisants non androgéniques chez des patientes atteintes du syndrome de Turner peut augmenter la réponse sur le plan de la croissance.
- Retard de croissance chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique. Il est recommandé que SAIZEN soit administré par voie sous-cutanée à une dose de 0,35 mg/kg de poids corporel par semaine.
- Déficit de croissance chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel : Il est recommandé que SAIZEN soit administré par voie sous-cutanée à une dose de 0,47 mg/kg de poids corporel par semaine.
- Déficit en hormone de croissance chez l'adulte : Il est recommandé que SAIZEN soit administré par voie sous-cutanée à une dose de 0,005 mg/kg/jour au début du traitement. Cette dose pourra être augmentée après 4 semaines à 0,01 mg/kg/jour si elle est bien tolérée. La dose liminaire doit être utilisée et la dose nécessaire peut diminuer avec l'âge.

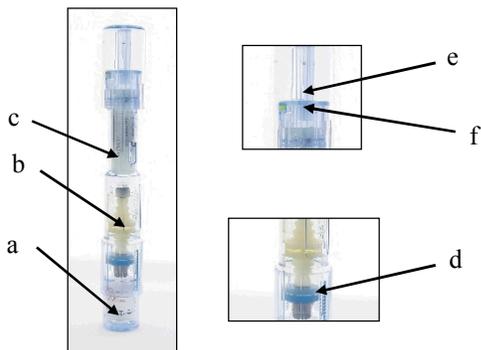
Préparation de SAIZEN pour l'administration

Le produit (poudre en flacon) doit être reconstitué avec le diluant bactériostatique [méta-crésol 0,3 % (p/v) dans de l'eau pour injection] fourni à l'aide du dispositif de reconstitution click.easy.

La solution de reconstitution est destinée à une administration sous-cutanée (sous la peau) et doit être translucide et non grumeleuse. Si la solution contient des particules, elle ne doit pas être injectée.

Les patients doivent être bien informés des procédures de reconstitution. Pour les jeunes enfants, la reconstitution doit être supervisée par un adulte.

Pour la reconstitution de SAIZEN click.easy, veuillez lire les directives attentivement.



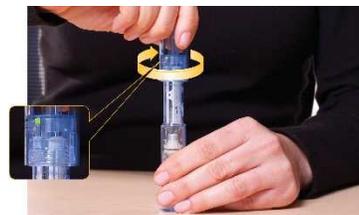
- Assurez-vous que le dispositif de reconstitution click.easy est complet - flacon de SAIZEN (a), canule de transfert stérile (b) et cartouche de diluant (c).
- Vérifiez que les sceaux de sécurité sur le flacon (d) et le bouchon (e) ne sont pas brisés. N'utilisez pas le dispositif si le sceau de sécurité du bouchon est brisé; le cas échéant, retournez-le à votre pharmacien ou médecin.

Reconstitution du médicament

- Lavez-vous les mains soigneusement avec de l'eau et du savon afin d'éliminer tout risque d'infection.
- Choisir un endroit propre et rassembler les éléments nécessaires à la préparation du médicament et à l'injection.



1. Placer le dispositif de reconstitution click.easy en position verticale sur une surface plane avec la fiole de poudre en bas, bouchon orienté vers le haut.
2. Appuyer fermement sur l'anneau de la base jusqu'à ce que la fiole soit complètement rentrée à l'intérieur du système.



3. Tourner le bouchon dans le sens horaire jusqu'à ce que le bouton vert (f) soit visible. Un « clic » retentit (remarque : le sceau d'inviolabilité du bouchon est maintenant brisé).



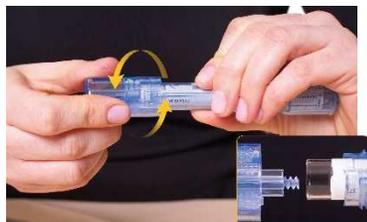
4. En maintenant le dispositif click.easy sur la surface plane, pousser le bouchon vers le bas très lentement et fermement jusqu'à ce qu'à la butée afin de transférer le diluant de la cartouche dans la fiole.



5. Vérifiez que la totalité du diluant a été transférée dans le flacon. (Nota: Dissolvez la poudre avec le diluant en retournant doucement le click.easy (nota :le fait de transférer le diluant trop vite ou de l'agiter fera mousser la solution davantage). Laissez reposer la solution pendant 2 à 5 minutes jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

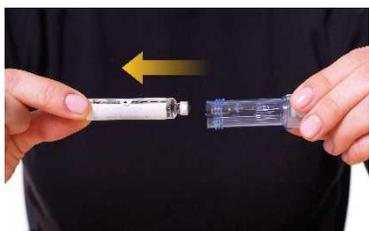


6. Retournez le click.easy et tirez le bouchon lentement vers le bas jusqu'à ce que la solution soit complètement transférée dans la cartouche. Assurez-vous que pas plus d'une ou deux gouttes de solution restent dans le flacon. S'il reste plus d'une ou deux gouttes de solution dans le flacon, repoussez doucement le bouchon de sorte qu'une petite quantité de solution repasse dans le flacon et tapez doucement sur le click.easy. Aspirez de nouveau la solution doucement dans la cartouche. Enlevez l'excès d'air qui pourrait se trouver dans la cartouche en poussant doucement sur le bouchon jusqu'à ce que vous ne voyiez plus d'air dans la cartouche. Évitez de tirer le bouchon vers le bas trop rapidement afin de ne pas faire entrer de l'air dans la cartouche.



7. Faire tourner le dispositif click.easy sur le côté en appuyant avec les doigts sur les attaches de la cartouche, dévisser le bouchon entièrement jusqu'à ce qu'il ne tienne plus (NE PAS le tirer).

Important : Tirer sur le bouchon (au lieu de le dévisser) peut casser le dispositif et rendre le médicament inutilisable.



8. Retirer la cartouche contenant la solution reconstituée pour l'injection à l'aide du dispositif click.easy en continuant à la tenir par le côté, ouvrir les attaches de la cartouche et tirer doucement l'extrémité de la cartouche pour la sortir du support en plastique bleu.



9. Décoller avec précaution l'étiquette extérieure à l'aide de la languette fournie. Inscrire la date de reconstitution sur l'étiquette intérieure pour vos dossiers.
10. Jetez le click.easy dans un contenant approprié. La cartouche contenant la solution reconstituée de SAIZEN est maintenant prête à être utilisée avec l'auto-injecteur one.click^{MC} ou l'auto-injecteur électromécanique easypod^{MD}.

NOTA: Pour les consignes sur la façon de mettre la cartouche dans l'auto-injecteur one.click^{MC} et d'injecter la solution de SAIZEN reconstituée, veuillez lire les consignes données à la fin de ce dépliant.

Pour obtenir des instructions relatives au chargement de la cartouche dans l'auto-injecteur électromécanique easypod^{MD}, lire attentivement le manuel d'instructions correspondant fourni avec le dispositif.

NOTA: Les injections doivent être faites à différents endroits de votre corps. Ne vous injectez pas le médicament à des endroits où vous sentez un renflement, une bosse dure, un creux ou une douleur; parlez-en à votre médecin ou professionnel de la santé si vous constatez quelque chose d'anormal. Nettoyez le site d'injection avec du savon et de l'eau.

NOTA: Même si le SAIZEN contenu dans le dispositif click.easy est destiné à être utilisé avec l'auto-injecteur one.click^{MC}, une fois reconstitué, il peut aussi être injecté avec une seringue conventionnelle pour injection sous cutanée.

Que faire en cas d'omission de dose ou d'administration d'une trop forte dose ?

Si vous oubliez une dose ou si vous prenez trop de SAIZEN, il faut en aviser votre médecin puisqu'il décidera peut-être de modifier la prochaine dose en conséquence. Si vous injectez trop de médicament, cela peut faire varier le taux de glucose sérique, causant possiblement des tremblements ou des étourdissements chez le patient. Dans ce cas, contactez votre médecin le plus rapidement possible. Le fait de prendre trop de médicament pendant un certain temps peut provoquer une croissance excessive des os, particulièrement ceux des mains, des pieds et de la mâchoire.

Les effets d'un surdosage aigu n'ont fait l'objet d'aucun rapport.

En cas de surdosage de médicament, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le département d'urgence d'un centre hospitalier ou le centre anti-poison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme avec n'importe quel médicament, des effets secondaires peuvent parfois se manifester, bien que la majorité des gens n'éprouvent aucun problème avec SAIZEN. Il peut cependant y avoir des rougeurs et un prurit au site d'injection. Si cela vous gêne, discutez-en avec votre médecin.

SAIZEN peut entraîner une résistance à l'insuline. La résistance à l'insuline signifie que votre corps ne peut pas faire un bon usage de l'insuline qu'il produit, ce qui provoque une augmentation du taux de glucose sanguin (glycémie). Votre médecin devra contrôler de façon régulière votre taux de glucose sanguin. Il est également important de vérifier votre glycémie si vous souffrez de diabète ou présentez des antécédents familiaux de diabète.

L'hypertension crânienne est une pression trop élevée à l'intérieur du crâne. Cela peut être une complication de SAIZEN (traitement avec l'hormone de croissance). Appelez votre médecin si vous avez un mal de tête qui ne disparaît pas ou qui disparaît et revient, des problèmes de vision, une sensation de malaise gastrique (nausées) ou des vomissements.

Dans de très rares cas, un patient pourrait développer des anticorps anti-somatropine. Ils ne sont

habituellement pas associés à des effets indésirables et n'ont pas d'incidence sur la croissance.

En cas de boiterie inexpliquée, veuillez contacter le médecin ou le personnel infirmier.

Si le patient présente l'un de ces effets non recherchés ou n'importe quel autre, veuillez en informer le médecin ou le personnel infirmier.

La liste d'effets indésirables présentée ici n'est pas exhaustive. Si le patient présente 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 DU MÉDICAMENT

Les flacons de SAIZEN non ouverts sont stables pendant 3 ans à partir de la date de fabrication.

Les flacons de SAIZEN pré-assemblés dans le dispositif de reconstitution click.easy doivent être conservés dans leur emballage d'origine à la température ambiante (25 °C ou moins).

SAIZEN 8,8 mg (5.83 mg/mL) reconstitué doit être conservé dans la cartouche, à une température entre 2 et 8 °C, et doit être utilisé dans les 28 jours qui suivent la reconstitution.

Ne pas congeler.

Il importe de ne pas utiliser le médicament :

- après la date de péremption inscrite sur l'étiquette du flacon
- en cas de détérioration apparente.

Garder hors de portée des enfants.

Error! Hyperlink reference not valid.
Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonnant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Les cartouches de SAIZEN 8,8 mg (5,83 mg/ml) click.easy peuvent être utilisées avec les auto-injecteurs one.click^{MC} ou easypod^{MD}. Si vous souhaitez obtenir les directives d'utilisation du easypod^{MD}, veuillez contacter la programme de services aux patients MOMENTUM au 1 877 724-9361.

L'AUTO-INJECTEUR ONE.CLICK

Clics	microlitre (µl)	milligramme (mg) SAIZEN
1	20	0,12
2	40	0,23
3	60	0,35
4	80	0,46
5	100	0,58
6	120	0,70
7	140	0,82
8	160	0,93
9	180	1,05
10	200	1,16
11	220	1,28
12	240	1,40
13	260	1,51
14	280	1,63
15	300	1,75
16	320	1,86
17	340	1,98
18	360	2,10
19	380	2,21

20	400	2,33
21	420	2,45
22	440	2,56
23	460	2,68
24	480	2,80
25	500	2,91
26	520	3,03
27	540	3,15
28	560	3,26
29	580	3,38

INFORMATION IMPORTANTE

L'auto-injecteur one.click^{MC} de EMD Serono doit être utilisé exclusivement avec l'hormone de croissance recombinante SAIZEN click.easy de EMD Serono selon la prescription de votre médecin.

Le one.click^{MC} insère l'aiguille automatiquement et avec précision, à la profondeur voulue, dans le tissu graisseux sous la peau, et administre une dose pré-établie de SAIZEN click.easy en un seul clic.

Les aiguilles jetables stériles pour le one.click^{MC} sont fournies séparément. Utilisez seulement l'aiguille one.click^{MC} 0,33 x 12 mm — (calibre 29 x ½ po) distribuée par EMD Serono.

Le one.click^{MC} contenant la cartouche de SAIZEN click.easy reconstituée, placé dans sa boîte, doit être conservé à entre 2 et 8 °C / 36-46 °F (c'est-à-dire au réfrigérateur).

Pour les jeunes enfants, l'injection doit être supervisée par un adulte.

I. INSTALLATION / CHANGEMENT DE LA CARTOUCHE



1. Dévissez et enlevez le bouchon d'activation bleu.



2. Dévissez le couvercle de la cartouche.

3. Dévissez le couvercle de la cartouche. Assurez-vous que la tige d'injection retourne dans le corps principal.



4. Enlevez la cartouche vide du porte-cartouche, s'il y a lieu.

NOTA: Nettoyez le porte-cartouche vide comme il est recommandé dans la section « directives générales » qui porte sur l'entretien du one.click^{MC}.

5. Insérez une nouvelle cartouche contenant le SAIZEN click.easy reconstitué dans le porte-cartouche propre.



6. Vissez le porte-cartouche contenant la cartouche sur le corps principal du one.click^{MC}.



7. Tournez le porte-cartouche jusqu'à ce que le disque de la tige du piston repose contre la cartouche — **vous entendrez un faible clic.**

NOTA: Pour un dosage précis, il est très important que le disque de la tige du piston soit positionnée correctement contre le joint de la cartouche.

8. Revissez le couvercle de la cartouche sur le corps principal du one.click^{MC}.

II. RÉGLAGE DE LA PROFONDEUR DE L'INJECTION

Tournez le régulateur de la profondeur à la position recommandée par votre médecin. La longueur de la partie exposée de l'aiguille est approximativement comme suit :

Réglage	Complètement fermé	A	B	C
Longueur de l'aiguille exposée	8 mm	6 mm	4 mm	2 mm

III. INJECTION AVEC ONE.CLICK

Vous êtes maintenant prêt à effectuer votre injection en suivant les étapes faciles décrites ci-dessous :

1. Prenez une aiguille neuve et retirez le sceau protecteur stérile.



MISE EN GARDE : Ne pas utiliser l'aiguille si le sceau de sécurité est brisé ou décollé.

2. Vissez l'aiguille neuve sur le porte-cartouche et enlevez le couvercle externe de l'aiguille. N'enlevez pas le couvercle intérieur de l'aiguille.



3. Placez l'extrémité colorée du bouchon d'activation bleu sur une surface plane, antidérapante.



4. Prenez le couvercle de la cartouche one.click^{MC} et appuyez vers le bas jusqu'à ce que vous entendiez un clic.

MISE EN GARDE : Ne poussez pas le bouton one.click^{MC} jaune pendant l'activation.



5. Enlevez le bouchon d'activation bleu, ce qui retirera automatiquement le capuchon intérieur bleu de l'aiguille.



6. Enlevez le capuchon bleu de l'aiguille en plaçant son extrémité transparente sur une surface plane. Appuyez vers le bas. Le capuchon se brisera.

7. Confirmer la profondeur de l'injection en tournant le bouton de réglage de la profondeur à la position recommandée par le médecin. La longueur d'aiguille exposée est approximativement la suivante :

Réglage	Complètement fermé	A	B	C
Longueur de l'aiguille exposée	8 mm	6 mm	4 mm	2 mm



8. Tournez le cadran de dosage vert doucement jusqu'à ce que la dose voulue apparaisse dans la fenêtre indicatrice.

Quand vous réglez la dose, chaque « clic » correspond à 20 µl. La dose minimale pour injection est 1 « clic », soit 20 µl ou 0,12 mg de SAIZEN. La dose maximale pour injection est 29 « clics », soit 580 µl ou 3,38 mg de SAIZEN.

NOTA: Veuillez vous référer au TABLEAU DE PRÉCISION DE DOSAGE (clics/µl/mg) pour d'autres réglages de doses.

NOTA: Ne tenez pas les fenêtres du couvercle de la cartouche pendant que vous ajustez la dose pour éviter que le médicament ne s'écoule.

MISE EN GARDE : N'utilisez jamais une force excessive lorsque vous réglez la dose. Si vous n'arrivez pas à régler la dose sur le one.click^{MC}, consultez la section « Foire aux questions ».

9. Préparez le site d'injection selon les directives de votre médecin. Il est inutile de pincer la peau au site d'injection.



10. Maintenez le one.click^{MC} directement (à angle droit) contre la peau.

11. Appuyez sur le bouton one.click^{MC} pour que l'injection commence. Maintenez le one.click^{MC} dans cette position (environ 10 secondes) jusqu'à ce que l'injection soit terminée. Assurez-vous que le cadran vert de dosage se remet à zéro.



12. Éloignez le one.click^{MC} de la peau. Retirez-le à la verticale, sans l'incliner vers la peau. Après injection, si une goutte de sang apparaît, faites tout simplement pression sur le site d'injection avec un tampon.



13. Couvrez l'aiguille avec le capuchon externe de l'aiguille et dévissez-la.

MISE EN GARDE : Jetez l'aiguille utilisée de façon sécuritaire dans un conteneur approprié tel que recommandé par votre médecin.



14. Enfoncez et revissez le bouchon d'activation bleu dans le couvercle de la cartouche.



15. Placez le one.click^{MC} avec la cartouche contenant le reste de la solution reconstituée de SAIZEN dans sa boîte de rangement et remettez immédiatement la boîte au réfrigérateur (2-8 °C/ 36-46 °F) (et non pas au congélateur).

IV. FOIRE AUX QUESTIONS

Que dois-je faire si le piston ne retourne pas dans le corps principal quand je dévisse le porte-cartouche ?

Appuyez la tige du piston contre une surface plane et le piston retournera dans le corps principal.

Que dois-je faire si le disque du piston n'est pas bien positionné contre le bondon de la cartouche ?

Vérifiez que le porte-cartouche est correctement vissé dans le corps principal. Tournez jusqu'à ce que vous entendiez un léger déclic.

Que dois-je faire si l'activation ne se fait pas et que l'aiguille reste visible ?

Enlevez le couvercle interne de l'aiguille du bouchon d'activation (point 6 de la section « Injection avec one.click^{MC} »). Enlevez l'aiguille (point 12 de la section « Injection avec one.click^{MC} »). Refaites l'activation avec une nouvelle aiguille (points 1 à 4 de la section « Injection avec one.click^{MC} »).

Que dois-je faire si je n'arrive pas à placer le bouchon d'activation bleu pour activer le one.click^{MC} ?

Vous devez vérifier si le couvercle d'une ancienne aiguille n'a pas été laissé dans le bouchon d'activation bleu.

Que dois-je faire si j'ai oublié d'insérer l'aiguille ?

Vous ne pourrez ni activer le one.click^{MC} ni mesurer la dose.

Que dois-je faire si je n'arrive pas à régler une dose ?

Vérifiez si la cartouche est vide. Le cas échéant, suivez les directives de la section « Installation/changement de la cartouche ».

Que dois-je faire si je suis allé trop loin en réglant la dose ?

Inversez le flacon de dosage (vert) pour rectifier la dose.

Que dois-je faire si le bouton de dosage vert ne tourne pas ?

Si tel est le cas et que vous n'entendez pas de clic, le one.click^{MC} n'est probablement pas activé. Refaites les étapes d'activation (point 3, 4, 5 de la section « Injection avec one.click^{MC} ») en vous assurant que le bouchon d'activation bleu est inséré assez profondément dans le one.click^{MC} ou que le couvercle de la cartouche est vissé à fond.

Que dois-je faire si je n'arrive pas à compléter mon dosage ?

Si vous n'arrivez pas à régler votre dose complète, vous devez injecter la dose indiquée et ensuite compléter l'injection avec une nouvelle cartouche.

Par exemple : Si vous atteignez une valeur de dose de 14 clics dans la fenêtre au lieu des 20 clics souhaités, vous devez injecter les 14 clics.

Vous devez alors remplacer la cartouche et changer l'aiguille, et aussi régler votre dose suivante à 6 clics (20 moins 14) puis injecter cette quantité. Ainsi, vous aurez injecté la bonne dose sans gaspiller du produit.

MISE EN GARDE : Ne forcez jamais sur le régleur de dose si vous n'arrivez pas à obtenir la dose voulue.

NOTA: En remplaçant la cartouche, vous pourriez remarquer qu'il reste un peu de SAIZEN dans la cartouche. Cela est tout à fait normal et ce restant de médicament ne peut pas être récupéré par le one.click^{MC}. Ne forcez pas le cadran vert de doses en essayant de récupérer le reste de SAIZEN, car vous pourriez briser le one.click^{MC}.

Que dois-je faire si le doseur vert ne se remet pas à zéro ?

Remplacez la cartouche et l'aiguille dans le one.click^{MC} avec des cartouche et aiguille neuves. Informez-en votre médecin, infirmier ou pharmacien. Si le problème persiste, retournez le one.click^{MC}, la cartouche et l'aiguille à votre médecin, infirmier ou pharmacien pour qu'ils soient remplacés.

Comment faire pour enlever le couvercle interne bleu de l'aiguille du bouchon d'activation ?

Selon les directives d'utilisation du one.click^{MC} (chapitre III, point 6), le couvercle interne bleu peut être enlevé en appuyant fermement sur le bouchon d'activation bleu vers le bas contre une table.

Que dois-je faire si l'aiguille est coincée dans le one.click^{MC} et que je n'arrive pas à l'enlever ?

Quand le one.click^{MC} est activé, l'aiguille est cachée. Pour enlever une aiguille coincée, vous devez retirer le couvercle de la cartouche. Une fois le couvercle retiré, vous pouvez retirer l'aiguille en toute sécurité en remettant le couvercle externe, puis en le dévissant.

Que dois-je faire s'il y a du jeu au niveau du couvercle de la cartouche ?

Dévissez complètement le couvercle de la cartouche. Fixez le porte-cartouche en le tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que le disque du piston se retrouve contre le joint de la cartouche; vous devez entendre un léger déclic avant de revisser le couvercle de la cartouche.

V. DIRECTIVES GÉNÉRALES

Entretien du one.click^{MC} :

1. Nettoyez les pièces du one.click^{MC} avec un chiffon humide.
2. Nettoyez le porte-cartouche du one.click^{MC} au besoin ou chaque fois que vous changez de cartouche. Trempez tout simplement la cartouche vide dans de

l'eau tiède pendant quelques minutes et laissez-la sécher en position verticale.

MISE EN GARDE: Vous ne devez pas utiliser de savon ni de solvant organique. Ne rincez jamais sous un jet d'eau et n'immergez pas les pièces du one.click^{MC} dans l'eau, sauf le porte-cartouche.

3. Le bouchon d'activation contient des petites particules bleues qui proviennent du couvercle interne bleu de l'aiguille. On peut enlever ces particules en tapant le bouchon d'activation, à l'envers, sur une surface plane.

4. Si le one.click^{MC} contient une cartouche de SAIZEN click.easy reconstituée, vous ne devez pas l'exposer à la lumière ni au froid.

TRANSPORT DU ONE.CLICK

Même pour un court voyage, L'auto-injecteur one.click^{MC} contenant la cartouche de SAIZEN click.easy reconstituée doit être placé dans sa boîte et transporté dans un sac isotherme pour maintenir la température entre 2-8 °C/ 36-46 °F. Vous devez consulter votre médecin avant d'entreprendre de longs voyages.

VI. GARANTIE

Tout a été mis en œuvre pour que le one.click^{MC} fonctionne correctement pendant au moins deux ans. Vous devez remplacer le one.click^{MC} après deux ans d'utilisation. Vous pouvez vous procurer un nouvel auto-injecteur one.click^{MC} par l'entremise de votre médecin, infirmier ou pharmacien.

Date de réception du one.click^{MC} :

_____/_____/_____
Jour Mois Année

Des renseignements détaillés sur le SAIZEN click.easy de EMD Serono figurent sur les dépliants accompagnant le médicament.

CE 0086

Si vous avez des problèmes avec l'auto-injecteur one.click^{MC}, veuillez contacter votre médecin, infirmier ou pharmacien ou votre représentant EMD Serono local.

pct-199 072

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); <http://www.emdserono.ca>, ou en téléphonant la programme de services aux patients MOMENTUM au 1 877-724-9361

Cette notice a été préparée par EMD Serono est une filiale de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne.

Dernière révision : 21 decembre 2018

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**PrSaizen^{MD} 6 mg (5,83 mg/ml), 12 mg (8 mg/ml),
20 mg (8 mg/ml) en cartouches**

(somatropine, solution pour injection dans une
cartouche)

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 SAIZEN. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez contacter votre fournisseur de soins de santé.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

À propos de SAIZEN

SAIZEN contient de la somatropine qui est identique à l'hormone de croissance trouvée naturellement chez l'humain, mais préparée en laboratoire.

Indication de SAIZEN

SAIZEN est indiqué dans les cas suivants :

- traitement à long terme de patients ayant un retard de croissance attribuable à une sécrétion inadéquate d'hormone de croissance.
- traitement de l'insuffisance staturale chez les filles présentant une dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) quand les épiphyses ne sont pas fermées.
- traitement du retard de croissance chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique.
- trouble de la croissance (score de déviation standard SDS pour la taille actuelle <-2) chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel SGA avec un poids et(ou) une taille à la naissance inférieurs à -2 écarts types (SD) et qui ne sont pas parvenus à rattraper leur retard de croissance (score de déviation standard SDS pour la vitesse de croissance < 0 au cours de la dernière année) à l'âge de 2 ans ou plus.
- thérapie de substitution chez l'adulte avec déficience de l'hormone de croissance acquise ou idiopathique (GHD) diagnostiquée par un test dynamique unique de déficience de l'hormone de croissance (pic GH \leq 5 μ g/l).

Mode d'action de SAIZEN

SAIZEN procure une source externe de l'hormone de croissance pour les patients qui ne peuvent pas en

produire des quantités suffisantes naturellement. SAIZEN agit de plusieurs façons sur la croissance et le métabolisme des patients sous thérapie :

- stimulation de la croissance linéaire (taux de croissance).
- augmentation quantifiable de la croissance (longueur du corps) en raison des effets sur les zones de croissance cartilagineuses des os longs.
- croissance cellulaire démontrée par une augmentation de la masse musculaire, viscérale et des globules rouges.
- effet sur le métabolisme des glucides, y compris la tolérance au glucose et le taux d'insuline.
- effet sur le métabolisme des protéines. SAIZEN est un agent anabolisant qui stimule le transport intracellulaire des acides aminés, la nette rétention de l'azote et la synthèse des protéines.
- effet sur le métabolisme des lipides qui stimule la lipolyse intracellulaire, provoquant une augmentation de la concentration d'acides gras libres plasmatiques et favorisant l'oxydation des acides gras.
- effet sur le métabolisme du tissu conjonctif par la stimulation de la synthèse du sulfate de chondroïtine et du collagène aussi bien que l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline.
- effet sur le métabolisme des minéraux par induction de la rétention du phosphore et du potassium et dans une moindre mesure, celle du sodium.
- augmentation de l'absorption intestinale du calcium, de la réabsorption au niveau des tubules rénaux du phosphore avec une augmentation du phosphate inorganique sérique.

Combien de temps dure le traitement avec SAIZEN?

La durée du traitement avec SAIZEN varie pour chaque patient. On doit discuter de ce sujet avec le patient, les parents et le médecin tout au long du traitement.

Le traitement de croissance par SAIZEN chez les enfants doit être interrompu lorsque les patients ont atteint une taille adulte satisfaisante, ou que les épiphyses (os) sont soudées.

Contre-indications à l'utilisation de SAIZEN

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

- Chez les patients souffrant de maladies graves aiguës attribuables à des complications résultant d'une chirurgie cardiaque ou abdominale, des traumatismes accidentels multiples ou chez les patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë. Des études cliniques ont démontré que de

fortes doses d'une autre somatropine étaient associées à une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité chez ces patients.

- Chez les patients dont les épiphyses sont soudées, SAIZEN n'aura aucun effet sur la croissance. Le traitement pédiatrique avec SAIZEN doit être interrompu lorsque le patient a atteint une taille adulte satisfaisante ou quand les épiphyses se sont soudées.
- En présence d'une tumeur intracrânienne sous-jacente en progression. La tumeur intracrânienne doit être inactive avant l'institution du traitement et SAIZEN doit être interrompu s'il y a un signe de reprise de l'activité tumorale. Les patients doivent faire l'objet d'exams fréquents afin de vérifier s'il y a progression ou récurrence du processus pathologique sous-jacent.
- Les patients qui présentent une hypersensibilité à la somatropine, à l'un des excipients présents dans la poudre pour solution injectable ou encore au solvant.
- En cas de néoplasie active (récemment diagnostiquée ou récurrente). Si une néoplasie est présente, elle doit être inactive.
- En cas de rétinopathie diabétique à évolution chronique ou pré-chronique.
- Chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi souffrant d'obésité sévère ou de troubles respiratoires sévères. Sauf si l'on a également diagnostiqué une déficience en hormone de croissance chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi, SAIZEN n'est pas indiqué pour le traitement de longue durée des patients pédiatriques qui ont un retard de croissance dû à un syndrome de Prader-Willi confirmé par une étude génétique.

Le traitement avec SAIZEN doit être interrompu chez les patients gravement malades.

SAIZEN n'est pas recommandé pendant la grossesse ni l'allaitement.

Chez les enfants atteints de maladies rénales chroniques, le traitement par somatropine doit être interrompu au moment de la transplantation rénale.

Composants non médicamenteux de SAIZEN

Saccharose, poloxamère 188, phénol et acide citrique.

Formes posologiques de SAIZEN

SAIZEN est offert sous forme de cartouche pré-remplie. Trois formats sont offerts :

1. SAIZEN 6 mg avec un volume nominal de 1,03 ml de solution. Concentration finale qui sera injectée est de 5,83 mg/ml.
2. SAIZEN 12 mg avec un volume nominal de 1,50 ml de solution. Concentration finale qui sera injectée est de 8 mg/ml.
3. SAIZEN 20 mg avec un volume nominal de 2,50 ml de solution. Concentration finale qui sera injectée est de 8 mg/ml.

Les cartouches de SAIZEN sont identifiées par un code de couleurs : SAIZEN 6 mg (5,83 mg/mL) en bleu, 12 mg (8 mg/mL) en rouge, et 20 mg (8 mg/mL) en jaune.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- SAIZEN ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients présentant des déficits en hormone de croissance.
- Peu de temps après l'administration de SAIZEN, le patient peut ressentir des tremblements ou des étourdissements attribuables à un taux de glucose sanguin bas. Ces effets disparaîtront rapidement. La glycémie du patient peut par la suite augmenter au-dessus de la normale 2 à 4 heures après l'administration. Puisque le traitement avec l'hormone de croissance (GH) peut modifier la façon dont le corps utilise le sucre, la glycémie du patient doit être testée régulièrement par un professionnel de la santé.
- Si le patient est diabétique ou si l'un des membres de sa famille l'est, le médecin suivra de très près le traitement avec SAIZEN et pourra le modifier en fonction du diabète. En outre, il peut prescrire une autre hormone s'il découvre que le patient présente une carence en hormone thyroïdienne.
- Si, par le passé, le patient a souffert d'une maladie affectant le cerveau, notamment une tumeur, le médecin examinera régulièrement le patient pour voir s'il n'y a pas une récurrence de la condition. À noter que rien ne laisse supposer que SAIZEN augmente les risques de récurrence de ces maladies.
- Si le patient souffre d'un mal de tête grave ou récurrent, s'il a des problèmes visuels ou s'il se sent malade, il doit contacter son médecin immédiatement. Très rarement, il peut y avoir un œdème du cerveau et le médecin peut demander à examiner les yeux du patient pour déceler des signes de cette affection. Dans ce cas, il sera peut-être nécessaire d'arrêter le traitement à l'hormone de croissance, bien que le traitement pourra être

repris à une date ultérieure. Si les symptômes de l'œdème du cerveau réapparaissent, le traitement avec SAIZEN doit être interrompu.

- Quand le médicament est injecté au même endroit pendant une longue période de temps, il peut provoquer des lésions à cet endroit. Il est donc important d'alterner constamment les sites d'injection. Le médecin ou l'infirmier pourra vous dire quels endroits du corps vous pouvez utiliser.
- Certains enfants souffrant d'un déficit en hormone de croissance développent une leucémie, qu'ils aient reçu ou non un traitement à base d'hormone de croissance et ils peuvent être légèrement plus à risque de manifester une leucémie que les enfants qui n'ont pas de déficit en hormone de croissance. Aucune relation de cause à effet n'a été établie avec le traitement à l'hormone de croissance.
- Des problèmes de hanche peuvent survenir plus fréquemment chez les enfants ayant des problèmes hormonaux ou rénaux. Si le patient souffre d'une insuffisance rénale chronique (ce qui peut être le cas quand les reins sont endommagés), il doit être examiné fréquemment pour déceler les signes d'une maladie des os. Il n'est pas certain que la maladie de l'os chez les enfants ayant des problèmes hormonaux ou rénaux soit modifiée par le traitement avec l'hormone de croissance. On doit faire des radiographies de la hanche avant de commencer le traitement. Si le patient développe une claudication ou se plaint d'une douleur à la hanche ou au genou pendant le traitement avec SAIZEN, il faut en aviser le médecin.
- Chez les enfants souffrant d'insuffisance rénale chronique, le traitement doit être arrêté s'il y a une transplantation rénale.
- Patients petits pour l'âge gestationnel (AG) : L'âge gestationnel est le temps qu'un bébé passe dans l'utérus de sa mère. « Petit pour l'AG » fait référence à un bébé qui est plus petit que la plupart des bébés ayant le même âge gestationnel. Les patients qui sont petits pour leur âge gestationnel courent un plus grand risque de souffrir de diabète. Il importe de faire vérifier le taux d'insuline et la glycémie à jeun avant et pendant le traitement avec SAIZEN.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il n'y a généralement pas de danger à prendre d'autres médicaments. Cependant, si le patient est sous CORTICOSTÉROÏDES, il est nécessaire de le dire au médecin ou au personnel infirmier. Ces médicaments sont utilisés pour traiter de nombreuses maladies, dont

l'asthme, les allergies, le rejet d'une greffe de rein et l'arthrite rhumatoïde. Les corticostéroïdes peuvent interférer avec le traitement pour la croissance.

Il faut signaler au médecin ou au personnel infirmier tous les médicaments que le patient prend, même ceux qui sont obtenus sans prescription médicale.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie

SAIZEN doit être injecté préférentiellement le soir.

La posologie et le barème d'administration de SAIZEN seront adaptés au poids du patient par le médecin selon le régime suivant :

- Retard de croissance attribuable à une sécrétion d'hormone de croissance endogène insuffisante. Il est recommandé d'administrer SAIZEN par voie sous-cutanée à une dose de 0,2 mg/kg de poids corporel par semaine. La posologie peut être augmentée à 0,27 mg/kg par semaine si la réponse au traitement est insuffisante.
- Insuffisance de croissance chez les filles souffrant de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner). Il est recommandé d'administrer SAIZEN par voie sous-cutanée à une dose de 0,375 mg/kg de poids corporel/semaine (posologie optimale 0,32 — 0,375 mg/kg par semaine). Un traitement concomitant avec des stéroïdes anabolisants non androgéniques chez des patientes atteintes du syndrome de Turner peut augmenter la réponse sur le plan de la croissance.
- Retard de croissance chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique. Il est recommandé d'administrer SAIZEN par voie sous-cutanée à une dose de 0,35 mg/kg de poids corporel par semaine.
- Déficit de croissance chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel : Il est recommandé d'administrer SAIZEN par voie sous-cutanée à une dose de 0,47 mg/kg de poids corporel par semaine.
- Déficit en hormone de croissance chez l'adulte. Il est recommandé d'administrer SAIZEN par voie sous-cutanée à une dose de 0,005 mg/kg/jour au début du traitement. Cette dose peut être augmentée après quatre semaines à 0,01 mg/kg/jour si elle est bien tolérée. La dose liminaire doit être utilisée et la dose nécessaire peut diminuer avec l'âge.

Préparation de SAIZEN pour l'administration SAIZEN 6 mg (5,83 mg/ml), 12 mg (8 mg/ml), 20 mg (8 mg/ml) en cartouches

Rassembler tous les éléments nécessaires à l'injection du médicament sur une surface propre et se laver les mains avec du savon et de l'eau. La cartouche contenant le médicament SAIZEN est prête à l'emploi pour une administration avec l'auto-injecteur électromécanique easypod^{MD} ou le stylo injecteur aluetta^{MC}. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente et ne doit contenir aucune particule. Si la solution contient des particules, elle ne doit pas être injectée.

Les stylos injecteurs aluetta^{MC} et les cartouches de SAIZEN sont disponibles dans plusieurs formats. Chaque stylo aluetta^{MC} est identifié par un code de couleurs et ne doit être utilisé qu'avec la cartouche SAIZEN de la couleur correspondante pour administrer la bonne dose :

- Le stylo injecteur 6 (bleu) aluetta^{MC} doit être utilisé avec la cartouche (bleue) de SAIZEN 6 mg (5,83 mg/mL).
- Le stylo injecteur 12 (rouge) aluetta^{MC} doit être utilisé avec la cartouche (rouge) de SAIZEN 12 mg (8 mg/mL).
- Le stylo injecteur 20 (jaune) aluetta^{MC} doit être utilisé avec la cartouche (jaune) de SAIZEN 20 mg (8 mg/mL).

Pour obtenir des directives sur la façon de charger la cartouche dans l'auto-injecteur électromécanique easypod^{MD} ou le stylo injecteur aluetta^{MC}, veuillez lire attentivement le manuel fourni avec le dispositif d'injection.

Choix du site d'injection

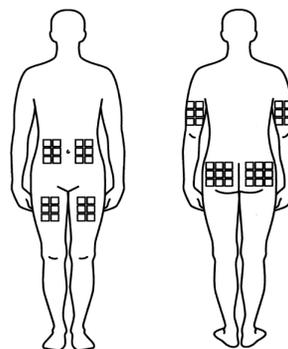
Vous devez choisir un site d'injection différent chaque jour, alternant les bras, les jambes et l'abdomen. Les fesses peuvent également être utilisées (voir le schéma des sites d'injection). L'utilisation du même site à répétition peut causer une infection ou une irritation.

Schéma des sites d'injection :

Que faire en cas d'omission de dose ou d'administration d'une trop forte dose ?

Si vous oubliez une dose ou si vous injectez trop de SAIZEN, il faut en aviser votre médecin puisqu'il décidera peut-être de modifier la prochaine dose en conséquence. L'injection d'une surdose de médicament peut faire varier la glycémie sanguine, causant possiblement des tremblements ou des étourdissements chez le patient. Si cela se produit, il

faut contacter votre médecin dès que possible. Le fait



de prendre trop de médicament pendant un certain temps peut provoquer une croissance excessive de certains os, notamment ceux des mains, des pieds et de la mâchoire.

À ce jour, l'incidence d'un surdosage aigu n'a fait l'objet d'aucun rapport.

En cas de surdosage de médicament, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le département d'urgence d'un centre hospitalier ou le centre anti-poison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme avec n'importe quel médicament, des effets secondaires peuvent parfois se manifester, bien que la majorité des gens n'éprouvent aucun problème avec l'injection de SAIZEN tel que prescrit.

Il peut cependant y avoir des rougeurs et un prurit au site d'injection. Si cela vous gêne particulièrement, discutez-en avec votre médecin.

SAIZEN peut entraîner une résistance à l'insuline. La résistance à l'insuline signifie que votre corps ne peut pas faire un bon usage de l'insuline qu'il produit, ce qui provoque une augmentation du taux de glucose sanguin (glycémie). Votre médecin devra contrôler de façon régulière votre glycémie. Il est également important de vérifier votre glycémie si vous souffrez de diabète ou présentez des antécédents familiaux de diabète.

L'hypertension crânienne est une pression trop élevée à l'intérieur du crâne. Il peut s'agir d'une complication de SAIZEN (traitement avec l'hormone de croissance). Appelez votre médecin si vous avez un mal de tête persistant ou qui disparaît et revient, des troubles de vision, une sensation de malaise gastrique (nausées) ou des vomissements.

Dans de très rares cas, un patient pourrait développer des anticorps anti-somatropine. Ils ne sont habituellement pas associés à des effets indésirables et n'ont pas d'incidence sur la croissance.

En cas de boiterie inexplicquée, veuillez contacter le médecin ou le personnel infirmier.

Si le patient présente l'un de ces effets indésirables ou n'importe quel autre, veuillez en informer le médecin ou le personnel infirmier.

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

ENTREPOSAGE DU MÉDICAMENT

SAIZEN 6 mg (5,83 mg/ml), 12 mg (8 mg/ml), 20 mg (8 mg/ml) en cartouches

Ne pas utiliser SAIZEN après la date de péremption indiquée sur la cartouche.

Lors de l'utilisation de l'auto-injecteur électromécanique easypod^{MD} ou le stylo injecteur aluetta^{MC}, la cartouche reste dans le dispositif, et ce dernier doit être conservé au réfrigérateur.

Ne pas congeler. Après la première injection, les cartouches doivent être stockées entre 2 et 8 °C pour une période maximale de 28 jours; pendant cette période, une cartouche peut passer un maximum de 7 jours à l'extérieur du réfrigérateur, à 25 °C ou moins. Les cartouches doivent être jetées après 28 jours ou si elles passent un total de plus de 7 jours à l'extérieur du réfrigérateur.

Les médicaments ne doivent pas être jetés avec les eaux usées ni les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment mettre aux rebuts les médicaments dont vous n'avez plus besoin.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); <http://www.emdserono.ca>, ou en téléphonant la programme de services aux patients MOMENTUM au : 1 877 724-9361

Cette notice a été préparée par EMD Serono est une filiale de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne.

Dernière révision : 21 decembre 2018