

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **OMNITROPE®**

Somatropine pour injection

Synthétisé à partir de la bactérie Escherichia coli par une technologie recombinante d'ADN

Solution injectable : 5 mg/1,5 mL, 10 mg/1,5 mL et 15 mg/1.5 mL

Norme pharmaceutique : Ph.Eur./USP

Hormone de croissance humaine

Sandoz Canada Inc.
110 rue de Lauzon
Boucherville, Québec
J4B 1E6

Date d'autorisation initiale :
20 avril 2009

Date de révision :
23 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282155

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières.....	17
7.1.1 Femmes enceintes	17
7.1.2 Allaitement.....	17
7.1.3 Enfants	18
7.1.4 Personnes âgées	18
7.1.5 Autres.....	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1 Aperçu des effets indésirables	20
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	20
8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	22
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	49
8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants.....	49
8.4 Effets indésirables observées après la mise en marché.....	49

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	50
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	50
9.4	Interactions médicament-médicament.....	50
9.5	Interactions médicament-aliment.....	53
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	53
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	53
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	53
10.1	Mode d'action	53
10.2	Pharmacodynamie.....	54
10.3	Pharmacocinétique.....	55
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	55
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	56
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		57
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	57
14	ESSAIS CLINIQUES.....	58
14.4	Essais cliniques – Médicament biologique de référence	58
15	MICROBIOLOGIE.....	65
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	65
16.2	Toxicologie non clinique - Médicament biologique de référence.....	65
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	68
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT (Solution injectable).....		69

Omnitrope® (somatropine pour injection) est un médicament biosimilaire du Genotropin® (somatropine pour injection). Un biosimilaire est un médicament biologique qui a été autorisé selon une preuve de similarité avec une version déjà autorisée au Canada, appelée médicament biologique de référence.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Omnitrope (somatropine pour injection) est indiqué pour :

Enfants

Traitement à long terme des enfants qui présentent un retard de croissance imputable à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance (déficit en GH). Les autres causes de petite taille doivent être écartées.

Retard de croissance intra-utérin (RCIU)

Omnitrope est indiqué pour le traitement du retard de croissance (score Z pour la taille < - 2) chez les enfants de petite taille à la naissance en regard de l'âge gestationnel (poids et/ou taille à la naissance < - 2 écarts types) qui ne sont pas parvenus à rattraper leur retard (score Z pour la vitesse de croissance staturale [VCS] < 0 pendant la dernière année) entre l'âge de 2 et 4 ans ou plus tard.

Syndrome de Turner

Omnitrope est indiqué pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner chez les filles dont les épiphyses ne sont pas soudées.

Petite taille idiopathique

Omnitrope est indiqué pour le traitement à long terme de la petite taille idiopathique, ou non imputable à un déficit en GH, définie par un score Z < -2,25 et associée à une vitesse de croissance peu susceptible de permettre à l'enfant d'atteindre une taille normale à l'âge adulte, lorsque la démarche diagnostique a exclu les autres causes de petite taille qui devraient faire l'objet de modalités de surveillance ou de traitement différentes. Le traitement par Omnitrope dans cette indication doit être réservé aux patients dont les épiphyses ne sont pas soudées.

Adultes

Omnitrope (somatropine, d'origine ADNr, pour injection) est indiqué à titre d'hormonothérapie substitutive de l'hormone de croissance chez les adultes ayant un déficit en hormone de croissance qui répondent à l'un des deux critères suivants :

Déficit acquis à l'âge adulte : Les patients doivent présenter un déficit en hormone de croissance secondaire à une maladie de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, à une intervention chirurgicale, à une radiothérapie ou à un traumatisme, avec ou sans autres déficits hormonaux (hypopituitarisme); ou

Déficit acquis pendant l'enfance : Les patients doivent présenter depuis l'enfance un déficit en hormone de croissance découlant d'un état congénital, héréditaire, acquis ou encore de facteurs idiopathiques.

Les patients qui, en raison d'un déficit en hormone de croissance, ont commencé à prendre de la somatropine alors qu'ils étaient enfants doivent être réévalués une fois leurs épiphyses soudées avant de poursuivre le traitement à la dose réduite recommandée chez l'adulte en cas de déficit en hormone de croissance. Selon les normes en vigueur, le déficit en hormone de croissance doit être confirmé dans

tous les cas par un test de stimulation approprié sauf : 1) chez les patients ayant de multiples déficits en hormones hypophysaires en raison d'un trouble organique; et 2) chez les patients présentant un déficit congénital/héréditaire en hormone de croissance.

1.1 Enfants

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Omnitrope dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé des indications d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [1 INDICATIONS](#), [14 ESSAIS CLINIQUES](#))

1.2 Personnes âgées

On n'a pas évalué l'innocuité et l'efficacité de Omnitrope dans des études cliniques chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Populations particulières](#), [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Omnitrope (somatropine pour injection) est contre-indiqué en cas d'activité néoplasique. Le patient ne doit présenter aucune lésion intracrânienne évolutive, et doit avoir terminé le traitement antitumoral avant de commencer à prendre Omnitrope. L'administration de Omnitrope doit être interrompue en présence de signes de croissance tumorale.

L'hormone de croissance ne doit pas servir à stimuler la croissance des enfants dont les épiphyses sont soudées.

La somatropine est contre-indiquée chez les patients atteints de rétinopathie diabétique proliférante évolutive ou de rétinopathie diabétique non proliférante sévère.

Omnitrope est contre-indiqué chez les patients atteints d'une maladie aiguë grave consécutive à une intervention à cœur ouvert, à une chirurgie abdominale, à des traumatismes multiples ou à une insuffisance respiratoire aiguë (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Omnitrope en solution 5,0 mg/1,5 mL, qui contient de l'alcool benzylique comme agent de conservation, ne doivent pas être administrés aux nouveau-nés ou aux patients présentant une sensibilité connue à l'alcool benzylique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Omnitrope est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à l'un ou l'autre de ses ingrédients.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement par somatropine doit se faire sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge du déficit en hormone de croissance. Toute substitution de marque de somatropine doit se faire avec prudence et uniquement sous surveillance médicale.
- L'alcool benzylique, utilisé comme agent de conservation dans l'eau bactériostatique pour

Omnitrope 5.0 mg/1.5 mL solution a été associé à une toxicité chez les nouveau-nés. Il ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/Résistance).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement par Omnitrope (somatropine pour injection) doit se faire sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge du retard de croissance associé à un déficit en hormone de croissance, au syndrome de Turner, à un retard de croissance intra-utérin ou à une petite taille idiopathique chez l'enfant, ainsi que du déficit en hormone de croissance chez l'adulte apparu pendant l'enfance ou à l'âge adulte.

La dose et le schéma posologique de Omnitrope doivent être individualisés en fonction des effets du traitement sur la croissance de chaque patient.

Chez les enfants, la réponse à la somatropine tend à diminuer au fil du temps. Cela dit, si la croissance ne s'accélère pas, surtout pendant la première année du traitement, il y a lieu d'évaluer attentivement l'observance thérapeutique et les autres causes possibles de retard de croissance (hypothyroïdie, sous-alimentation, âge osseux avancé et anticorps dirigés contre la rhGH).

Le traitement de l'insuffisance staturale par Omnitrope doit être interrompu dès que les épiphyses sont soudées.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Posologie recommandée de Omnitrope :

Tableau 1: La posologie recommandée de Omnitrope

<u>Indication</u>	<u>Posologie recommandée</u> (mg/kg de masse corporelle)	<u>Voie⁴</u>	<u>Commentaires</u>
Déficit en hormone de croissance chez l'enfant ¹	0,16 - 0,24 mg/kg/sem.	s.-c.	Fractionner en 6 ou 7 doses. Le diagnostic de déficit en hormone de croissance doit être confirmé avant l'administration de Omnitrope.
Déficit en hormone de croissance chez l'adulte	0,15 - 0,3 mg/jour ²	s.-c.	Fractionner en 6 ou 7 doses.
Syndrome de Turner ¹	0,33 mg/kg/sem.	s.-c.	Fractionner en 6 ou 7 doses.
Petite taille idiopathique ¹	JUSQU'À 0,47 mg/kg/sem. ³	s.-c.	Fractionner en 6 ou 7 doses.
Retard de croissance intra-utérin ¹	JUSQU'À 0,48 mg/kg/sem.	s.-c.	Fractionner en 6 ou 7 doses.

s.-c. = sous-cutanée

¹ La posologie de Omnitrope doit être ajustée pour chaque patient.

² La dose finale doit être augmentée au besoin selon l'âge et le sexe du patient jusqu'à concurrence de la dose d'entretien quotidienne maximale de 1,33 mg. Les femmes peuvent avoir besoin d'une dose plus élevée que les hommes. C'est donc dire que les femmes, particulièrement celles sous estrogénothérapie substitutive orale, risquent de recevoir un traitement sous-optimal. Comme la production d'hormone de croissance diminue normalement avec l'âge, la dose requise pourrait être moindre.

³ Le traitement devrait être interrompu lorsque le patient a pratiquement atteint sa taille adulte (VCS < 2 cm/année et/ou âge osseux > 16 ans chez les garçons et > 14 ans chez les filles) ou une taille se situant à l'intérieur des limites de la normale chez l'adulte (score Z > -2).

⁴ Omnitrope peut être administré dans la cuisse, la fesse ou l'abdomen; (administré de préférence le soir), il faut faire la rotation quotidienne des points d'injection pour diminuer les risques de lipoatrophie.

Déficience en hormone de croissance chez l'adulte

La réponse clinique, les effets secondaires et la détermination du taux d'IGF-1 dans le sérum peuvent être utilisés comme guide pour déterminer la dose. Le taux d'IGF-1 ne doit pas dépasser la limite supérieure de la normale pour les taux d'IGF-1 qui correspondent à l'âge et au sexe.

Il est recommandé de procéder à un dosage de l'IGF-1 à intervalles réguliers et de réduire la dose d'hormone de croissance chez les enfants dont le taux d'IGF-1 plasmatique dépasse par plus de 2 écarts types la valeur de référence.

Retard de croissance intra-utérin (RCIU)

La littérature médicale récente recommande d'instaurer le traitement par la somatropine à des doses plus élevées (p. ex. 0,48 mg/kg/semaine), en particulier chez les enfants de très petite taille (score Z pour la taille < -3) et/ou les enfants pubères ou plus vieux. Une réduction graduelle de la dose (jusqu'à 0,24 mg/kg/semaine) doit être envisagée si un rattrapage important du retard de croissance est observé au cours des premières années du traitement. En revanche, chez les enfants plus jeunes (< 4 ans environ) dont la petite taille est moins marquée (score Z initial pour la taille variant de -2 à -3), il faut envisager d'instaurer le traitement à une dose plus faible (p. ex., 0,24 mg/kg/semaine) que l'on augmentera au besoin, avec le temps. Les effets du traitement sur la croissance doivent être surveillés de près chez tous les enfants, et il faut ajuster la dose de somatropine s'il y a lieu.

L'administration devrait se poursuivre jusqu'à l'arrêt de la croissance du patient. Le traitement devrait être abandonné après un an si le score Z pour la VCS est < +1. Il en est de même si la VCS est < 2 cm/année et, si besoin est de confirmer, si l'âge osseux est > 14 ans chez les filles ou > 16 ans chez les garçons (âge correspondant à la soudure des épiphyses).

Dans les cas de RCIU, on recommande de procéder à un dosage de l'IGF-1 avant le début du traitement, puis tous les 6 mois par la suite. Si, à plusieurs reprises, le taux d'IGF-1 dépasse par plus de 2 écarts types la valeur de référence pour l'âge et le statut pubertaire de l'enfant, on pourrait envisager de régler la dose en fonction du rapport IGF-1/IGFBP-3.

Aucune étude avec la somatropine n'a été menée chez des patients gériatriques ou chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

4.4 Administration

Omnitrope (somatropine injectable) – cartouches de 5,0 mg/1,5 mL, de 10,0 mg/1,5 mL et de 15,0 mg/1,5 mL

Les solutions injectables Omnitrope de 5,0 mg/1,5 mL, de 10,0 mg/1,5 mL et de 15,0 mg/1,5 mL sont

des solutions stériles et prêtes à utiliser déjà dans des cartouches pour stylo injecteur.

Les formats sont indiqués pour un usage multiple. Les solutions ne doivent être administrées qu'avec le stylo injecteur Omnitrope® Surepal 5, de Omnitrope® Surepal 10 et de Omnitrope® Surepal 15 des dispositifs d'injection développés précisément et respectivement pour être utilisés avec les solutions Omnitrope 5,0 mg/1,5 mL, 10,0 mg/1,5 mL et 15,0 mg/1,5 mL, respectivement. Les solutions doivent être administrées en utilisant des aiguilles pour stylo injecteur stériles et jetables. La solution doit être limpide avant l'insertion de la cartouche dans le stylo injecteur. Ne pas injecter la solution si elle est trouble. Les patients et les soignants doivent recevoir une formation appropriée et des instructions sur l'utilisation correcte des cartouches et des stylos injecteurs Omnitrope de la part du médecin ou d'autres professionnels de la santé qualifiés.

Le contenu de la cartouche doit être utilisé dans les 28 jours suivant la première injection. La cartouche doit demeurer dans le stylo injecteur et être réfrigérée entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

Ce qui suit est une description générale du processus d'administration. Les instructions du fabricant qui sont fournies avec les stylos injecteurs doivent être observées pour le chargement de la cartouche, la fixation de l'aiguille d'injection et l'administration.

Se laver les mains.

1. Vérifier que la solution dans la cartouche est limpide et incolore avant d'insérer la cartouche dans le stylo injecteur. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou si elle contient des particules.
2. Désinfecter la membrane en caoutchouc de la cartouche avec un tampon imbibé d'alcool.
3. Insérer la cartouche dans le stylo injecteur Omnitrope en suivant les instructions d'utilisation fournies avec le stylo.
4. Nettoyer le point d'injection avec un tampon d'alcool.
5. Administrer la dose adéquate par injection sous-cutanée à l'aide d'une aiguille pour stylo injecteur stérile. Les points d'injection doivent être changés chaque fois que Omnitrope est administré pour éviter une lipoatrophie.
6. Retirer l'aiguille du stylo injecteur et la jeter conformément aux exigences locales.

4.5 Dose oubliée

Il n'est pas recommandé de doubler la dose suivante dans le cas de l'oubli d'une dose de Omnitrope. Administrer la dose régulière au moment prévu suivant. Les patients devraient contacter leur médecin pour obtenir des instructions.

5 SURDOSAGE

Il y a peu d'informations sur le surdosage aigu ou chronique avec Omnitrope. L'hormone de croissance administrée par voie intraveineuse peut conduire à une diminution aiguë de la glycémie et subséquemment à une hyperglycémie. On pense que le même effet peut se produire en de rares occasions avec des doses élevées de Omnitrope administrées par voie sous-cutanée. Un surdosage de longue durée peut entraîner des signes et des symptômes d'acromégalie, ce qui représente un risque considérable de morbidité et de mortalité en raison de complications cardio-vasculaires et de malignités. De plus, un surdosage de somatotropine est susceptible de provoquer une rétention hydrique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2- Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution : Les cartouches pour stylo injecteur Omnitrope contiennent la solution de somatropine pour injection :	
	5 mg/1,5 mL (3,3 mg/mL) : Chaque cartouche pour stylo injecteur de 1,5 mL contient : 5,0 mg de somatropine (15 UI/1,5 mL)	Chaque cartouche pour stylo injecteur de 1,5 mL contient : d'alcool benzylique, de dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, d'hydrogénophosphate de disodium heptahydraté, de mannitol, de poloxamère 188 et de l'eau pour injection. De l'acide phosphorique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.
	10 mg/1,5 mL (6,7 mg/mL) : Chaque cartouche pour stylo injecteur de 1,5 mL contient : 10,0 mg de somatropine (30,0 UI/1,5 mL)	Chaque cartouche pour stylo injecteur de 1,5 mL contient : de dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, d'hydrogénophosphate de disodium heptahydraté, de glycine, de phénol, de poloxamère 188 et de l'eau pour injection. De l'acide phosphorique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

	<p>15 mg/1,5 mL (10,0 mg/mL) :</p> <p>Chaque cartouche pour stylo injecteur de 1,5 mL contient : 15,0 mg de somatropine (45,0 UI/1,5 mL)</p>	<p>Chaque cartouche pour stylo injecteur de 1,5 mL contient : de chlorure de sodium, de dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, d'hydrogénophosphate de disodium heptahydraté, de phénol, de poloxamère 188 et de l'eau pour injection.</p> <p>De l'acide phosphorique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.</p>
--	--	--

La cartouche pour stylo injecteur Omnitrope est fournie comme :

Omnitrope 5,0 mg/1,5 mL dans les formats d'emballages suivants :

- Une cartouche par boîte
- Cinq cartouches par boîte
- Dix cartouches par boîte

Omnitrope 10,0 mg/1,5 mL dans les formats d'emballages suivants :

- Une cartouche par boîte
- Cinq cartouches par boîte
- Dix cartouches par boîte

Omnitrope 15,0 mg/1,5 mL dans les formats d'emballages suivants :

- Une cartouche par boîte
- Cinq cartouches par boîte

Description

Omnitrope (somatropine pour injection) est une hormone polypeptidique provenant d'ADN recombinant. Il contient 191 résidus d'acides aminés et a un poids moléculaire de 22 125 daltons et un point isoélectrique (pI), de 5,1. La séquence d'acides aminés du produit est identique à celle de l'hormone de croissance humaine d'origine hypophysaire (somatropine). Omnitrope est synthétisé par une souche d'*Escherichia coli* qui a été modifiée par l'addition du gène de l'hormone de croissance humaine.

Omnitrope est offert en une forme posologique : une solution claire, incolore et stérile; destinée à une injection sous-cutanée.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)

Généralités

Les patients et les aidants chargés d'administrer Omnitrope dans des situations médicalement non supervisées devraient recevoir une formation appropriée et des instructions sur l'utilisation de Omnitrope par le médecin ou d'autres professionnels de la santé dûment qualifiés.

Omnitrope peut être administré dans la cuisse, la fesse ou l'abdomen; il faut faire la rotation quotidienne des points d'injection pour diminuer les risques de lipoatrophie.

On recommande de mesurer régulièrement le taux d'IGF-1 (facteur de croissance insulino-mimétique de type 1) et de le maintenir à l'intérieur des limites de la normale pour l'âge et le sexe du patient.

La cartouche et la seringue pré-remplie de Omnitrope ne doivent pas être utilisées par plus de une personne pour éviter la transmission de maladies.

Maladie aiguë grave

On a rapporté une hausse de la mortalité après un traitement par la somatropine à des doses pharmacologiques chez des patients atteints d'une maladie aiguë grave consécutive à une intervention à cœur ouvert, à une chirurgie abdominale ou à des traumatismes accidentels multiples, ou qui souffraient d'insuffisance respiratoire aiguë (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'innocuité de la poursuite du traitement par la somatropine en pareils cas dans une indication approuvée n'a pas été établie. Il convient donc d'évaluer les bienfaits escomptés de la poursuite du traitement en fonction des risques qu'elle comporte.

Deux essais comparatifs avec placebo ont permis d'évaluer les effets de somatropine sur le rétablissement de 522 malades adultes en phase critique par suite d'une intervention à cœur ouvert, d'une chirurgie abdominale, de multiples traumatismes accidentels ou d'une insuffisance respiratoire aiguë s'étant compliqués. Le taux de mortalité s'est révélé plus élevé chez les patients qui avaient reçu des doses quotidiennes de 5,3 ou de 8 mg de somatropine que chez les sujets témoins (42 % vs 19 %). En se fondant sur ces renseignements, on devrait éviter l'emploi de somatropine chez de tels patients.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude de carcinogénèse n'a porté sur l'hormone de croissance humaine recombinante (rhGH). Comme elle est identique à l'hormone endogène et se veut une hormonothérapie substitutive, la rhGH ne devrait pas avoir d'effet carcinogène chez l'humain. Une batterie de tests, incluant le test d'Ames, un test visant à mettre en évidence le risque de lésions chromosomiques et une analyse de mutagenèse sur des cellules mammaliennes (L5178Y) *in vitro* et sur des cellules de moelle osseuse de rats, n'a révélé aucun potentiel mutagène.

Des cas de leucémie ont été signalés à la suite d'un traitement par une hormone de croissance d'origine hypophysaire ou produite par recombinaison génétique (somatrem ou somatropine) chez un petit nombre de patients atteints d'un déficit en hormone de croissance. D'après les données dont ils disposent à l'heure actuelle, les experts ne peuvent conclure que le traitement par l'hormone de croissance est responsable de ces événements.

Les patients traités par l'hormone de croissance peuvent être davantage exposés aux néoplasmes.

Néoplasmes

Les patients ayant une tumeur préexistante ou un déficit en hormone de croissance secondaire à une lésion intracrânienne devraient être examinés fréquemment pour vérifier si le processus morbide sous-jacent évolue ou récidive.

La littérature clinique n'a mis en évidence aucun lien entre l'hormonothérapie substitutive par la somatropine et la récurrence de tumeurs du système nerveux central (SNC) ou l'apparition de tumeurs extracrâniennes chez les enfants. Cela dit, on a signalé que le risque d'apparition d'un second néoplasme était plus élevé chez les survivants d'un cancer infantile traités par la somatropine après un premier néoplasme. La plupart du temps, ce second néoplasme prenait la forme d'une tumeur intracrânienne, plus précisément d'un méningiome, en particulier chez les patients soumis à une radiothérapie de la tête. En ce qui concerne les adultes, on ne sait pas s'il existe un lien entre l'hormonothérapie substitutive par la somatropine et la récurrence de tumeurs du SNC. On doit exercer une surveillance attentive des lésions cutanées afin de déceler toute transformation maligne.

Épiphyses soudées

La somatropine ne doit pas servir à stimuler la croissance des enfants dont les épiphyses sont soudées. Le traitement des troubles de croissance chez l'enfant par l'administration d'hormone de croissance doit être interrompu dès l'atteinte d'une taille adulte satisfaisante ou la soudure des épiphyses.

Anomalies congénitales :

Syndrome de Turner

Une hypertension intracrânienne risque davantage de se produire chez les patientes atteintes du syndrome de Turner. On devra donc rechercher les signes et les symptômes d'hypertension intracrânienne chez ces patientes puis les traiter, le cas échéant, avant l'instauration du traitement par la somatropine.

Le syndrome de Turner augmente le risque d'apparition de troubles de l'oreille et de l'audition. Il faut donc surveiller l'apparition d'une otite moyenne et de tout autre trouble auriculaire avant et pendant le traitement par la somatropine (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Comme les patientes atteintes du syndrome de Turner présentent un risque de troubles cardiovasculaires (ex. hypertension, accident vasculaire cérébral et dilatation, anévrisme et dissection de l'aorte), l'apparition ou l'aggravation de tels troubles doit faire l'objet d'une surveillance étroite avant et pendant le traitement par la somatropine.

Les patientes atteintes du syndrome de Turner sont naturellement prédisposées aux maladies thyroïdiennes auto-immunes. On devra donc leur faire subir des épreuves de la fonction thyroïdienne à intervalles réguliers et les traiter de façon appropriée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).

Remarque : Des anomalies squelettiques, incluant la scoliose, sont fréquemment observées chez les patientes atteintes du syndrome de Turner non traitées.

Dépendance/tolérance

La somatropine n'est pas considérée comme un médicament susceptible de créer une pharmacodépendance. Comme il n'a pas d'effet stimulant, dépresseur ou hallucinogène sur le système nerveux central, on ne s'attend pas à ce qu'il provoque une dépendance physique ou psychologique.

Risque de mauvaise utilisation : L'utilisation inappropriée de la somatropine par des personnes qui ne présentent pas les indications pour lesquelles l'hormone de croissance est approuvée peut entraîner des conséquences néfastes sur la santé, qui sont cliniquement importantes.

Endocrinien/métabolisme

Les patients atteints de diabète sucré ou d'intolérance au glucose doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par la somatropine étant donné qu'un ajustement de leur traitement antidiabétique peut être nécessaire.

La somatropine peut réduire la sensibilité à l'insuline, en particulier à doses élevées chez les patients qui présentent des facteurs de risque de diabète tels que l'obésité, le syndrome de Turner ou des antécédents familiaux de diabète, chez ceux qui reçoivent de fortes doses de corticostéroïdes et chez les patients intolérants au glucose ou diabétiques. En réduisant la sensibilité à l'insuline, le traitement par la somatropine pourrait révéler une intolérance au glucose non encore diagnostiquée ou un diabète manifeste. Il convient par conséquent de surveiller les signes d'anomalie du métabolisme du glucose et/ou de diabète. Des nouveaux cas de diabète de type 2 ont été rapportés chez des enfants et des adultes sous somatropine.

Chez les patients atteints d'hypopituitarisme, le traitement hormonal substitutif standard doit être étroitement surveillé lors de l'administration du traitement par Omnitrope.

La somatropine peut augmenter la conversion extrathyroïdienne de la thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3) et, par conséquent, révéler une hypothyroïdie débutante. Si l'hypothyroïdie n'est pas traitée adéquatement, elle pourrait nuire aux effets de la somatropine, d'où l'importance d'évaluer la fonction thyroïdienne du patient avant le début du traitement par la somatropine, puis au moins une fois par année ou plus régulièrement par la suite.

Remarque concernant les effets potentiels de la somatropine sur le métabolisme des glucocorticoïdes :

L'enzyme microsomale 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β HSD-1) est essentielle à la conversion de la cortisone en cortisol, son métabolite actif, dans les tissus hépatiques et les tissus adipeux. L'hormone de croissance endogène et la somatropine exogène inhibent l'activité de cette enzyme. C'est pourquoi le déficit en hormone de croissance est associé à une hausse relative de l'activité de la 11 β HSD-1 et, par conséquent, du cortisol sérique. Inversement, le traitement par la somatropine peut inhiber l'activité de la 11 β HSD-1 et ainsi provoquer une baisse relative des concentrations sériques de cortisol.

Par ailleurs, la somatropine pourrait accroître l'activité de la CYP3A4, isoenzyme du cytochrome P450 participant au catabolisme des glucocorticoïdes, et ainsi abaisser les concentrations sériques de cortisol. Étant donné que la somatropine pourrait à la fois inhiber la 11 β HSD-1 (enzyme essentielle à la production de cortisol) et stimuler l'activité de la CYP3A4 (isoenzyme participant à la dégradation du cortisol), une surveillance attentive des concentrations sériques de cortisol s'impose chez tous les patients sous somatropine qui suivent un traitement concomitant par un glucocorticoïde.

En agissant sur les enzymes intervenant dans le métabolisme du cortisol, la somatropine pourrait mettre en évidence une insuffisance surrénale centrale (secondaire) non diagnostiquée, et

l'instauration d'un traitement substitutif par des glucocorticoïdes pourrait s'avérer nécessaire. Par ailleurs, les patients ayant reçu un diagnostic d'insuffisance surrénale (primaire ou secondaire) qui sont déjà sous glucocorticoïdes pourraient devoir en augmenter les doses d'entretien ou les doses administrées en situation de stress une fois mis en route le traitement par la somatropine, surtout s'ils prennent de l'acétate de cortisone ou de la prednisone, parce que la conversion en métabolites biologiquement actifs dépend de l'activité de la 11 β HSD-1 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Rétention hydrique

Chez l'adulte, l'hormonothérapie substitutive par la somatropine peut occasionner une rétention hydrique, dont les manifestations cliniques sont généralement transitoires et liées à la dose..

Immunitaire

Réactions allergiques locales :

Les patients sous somatropine peuvent connaître une rougeur, un œdème, une douleur, une inflammation et des démangeaisons au point d'injection (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

La plupart de ces réactions mineures disparaissent habituellement en quelques jours ou en quelques semaines. Elles peuvent se produire si l'injection n'est pas pratiquée correctement (irritants dans le nettoyant pour la peau ou mauvaise technique d'injection) ou si le patient est allergique à la somatropine ou à l'un ou l'autre des excipients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il peut arriver, en de rares occasions, que l'administration sous-cutanée de somatropine provoque une lipoatrophie ou à une lipohypertrophie. La rotation régulière des points d'injection peut contribuer à réduire ou à prévenir de telles réactions.

Les patients doivent être avisés de consulter leur médecin s'ils observent l'une ou l'autre des manifestations décrites précédemment.

Les réactions au point d'injection peuvent, dans de rares cas, nécessiter l'interruption du traitement par la somatropine.

Réactions allergiques systémiques :

Comme c'est le cas avec n'importe quelle protéine, des réactions allergiques locales ou générales sont possibles. Il faut en informer les patients et/ou leurs parents, et leur recommander, le cas échéant, de consulter un médecin sans tarder.

Ces réactions peuvent être caractérisées par une éruption cutanée généralisée (avec prurit), un essoufflement, une respiration sifflante, un œdème angioneurotique et une chute de la tension artérielle (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les réactions allergiques généralisées sévères, comme les réactions anaphylactiques peuvent mettre la vie du patient en danger (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Si une réaction d'hypersensibilité ou une réaction allergique grave quelconque se produit, le traitement par la somatropine doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être instauré.

Des réactions d'hypersensibilité générales graves, y compris des réactions anaphylactiques et un

œdème angioneurotique, ont été signalées durant le traitement par des produits à base de somatropine après leur commercialisation. Il faut informer les patients et les aidants que de telles réactions allergiques sont possibles et leur recommander, le cas échéant, de consulter un médecin sans tarder (voir [2 CONTREINDICATIONS](#)).

Production d'anticorps :

Un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps contre la somatropine et, de ce fait, répondre moins bien au traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les patients qui ont manifesté une réaction allergique à d'autres produits à base de somatropine pourraient avoir une réaction allergique à la somatropine.

Hypertension intracrânienne

Une hypertension intracrânienne s'accompagnant d'un œdème papillaire, d'une altération de la vision, de céphalées, 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 apparaissent généralement au cours des huit premières semaines du traitement. Dans tous les cas rapportés, les signes et les symptômes associés à l'hypertension intracrânienne ont disparu après l'arrêt du traitement ou une réduction de la dose d'hormone de croissance. Un examen du fond de l'œil est recommandé lors de l'instauration de l'hormonothérapie et à intervalles réguliers par la suite. Si l'examen révèle un œdème papillaire, l'administration de la somatropine devra être interrompue. Si une hypertension intracrânienne associée à la somatropine est diagnostiquée, l'administration de somatropine pourra reprendre à plus faibles doses, une fois disparus les signes et symptômes d'hypertension. Les patientes atteintes du syndrome de Turner pourraient être davantage exposées à l'hypertension intracrânienne.

Musculo-squelettique

Des malaises musculo-squelettique (douleur, œdème et/ou raideur) peuvent survenir pendant un traitement par la somatropine (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) et disparaître spontanément ou après un traitement antalgique ou une réduction de la dose (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Une enflure des mains et des pieds est possible pendant le traitement par la somatropine, et peut entraîner un syndrome du canal carpien; ce syndrome peut être atténué par une diminution de la dose de somatropine.

Rien n'indique que la somatropine favorise l'apparition d'une scoliose. Chez l'enfant, toutefois, une poussée de croissance pourrait aggraver une scoliose préexistante. Comme la somatropine accélère la vitesse de croissance, une surveillance s'impose chez les patients ayant des antécédents de scoliose.

La fréquence de l'épiphysiolyse fémorale supérieure peut augmenter en présence de troubles endocriniens (y compris le déficit en hormone de croissance chez l'enfant, le syndrome de Turner et l'hypothyroïdie) ou d'une poussée de croissance. Tout enfant chez qui l'on observe un début de claudication ou qui se plaint de douleur à la hanche ou au genou alors qu'il est sous somatropine doit être examiné avec soin (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Pancréatite

De rares cas de pancréatite ont été rapportés chez des enfants et des adultes qui recevaient de la somatropine. Selon certaines données, le risque chez les enfants serait plus élevé que chez les adultes. On doit envisager la possibilité d'une pancréatite chez tout patient traité par la somatropine qui ressent des douleurs abdominales sévères et persistantes, surtout s'il s'agit d'un enfant.

Altération de la fonction rénale/hépatique/biliaire/pancréatique

Il peut être nécessaire de régler la dose de somatropine en cas d'altération de la fonction rénale, hépatique, biliaire et/ou pancréatique.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée quant aux effets de Omnitrope sur la fonction de reproduction (voir [7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Les études de reproduction menées chez des rates et des lapines pendant l'organogenèse n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs sur le fœtus. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a cependant été menée chez des femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire les effets chez l'humain, ce médicament ne doit être employé durant la grossesse que s'il est manifestement nécessaire.

Sensibilité/résistance

Les patients ayant une sensibilité connue à l'alcool benzylique ne doivent pas utiliser la formulation Omnitrope 5,0 mg/1,5 mL étant donné qu'elle contient de l'alcool benzylique.

Sensibilité au diluant : L'alcool benzylique a été associé à une toxicité chez le nouveau-né. Le diluant pour l'Omnitrope en poudre lyophilisée 5,8 mg/fiole (l'eau bactériostatique pour injection) contient de l'alcool benzylique comme agent de conservation. Il ne doit pas, par conséquent, être utilisé chez les nouveau-nés.

La formulation Omnitrope 5,0 mg/1,5 mL contient aussi de l'alcool benzylique comme agent de conservation. Elle ne doit pas être utilisée chez les nouveau-nés.

Renseignements destinés aux patients

Les patients et/ou leurs aidants doivent être informés des avantages du traitement par Omnitrope et de ses inconvénients possibles, y compris ses effets indésirables. Il est à noter que les effets bénéfiques du traitement doivent l'emporter sur la survenue éventuelle, quoique rare, d'effets indésirables graves.

Si le médecin juge qu'une administration à domicile est souhaitable, les patients doivent recevoir des consignes concernant l'utilisation des dispositifs d'injection ainsi que des renseignements pertinents au sujet de la conservation et du transport du produit, notamment (voir [RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR](#), MODE D'EMPLOI).

Surveillance et tests de laboratoire

Les taux sériques de phosphore inorganique, de phosphatase alcaline, de parathormone (PTH) et d'IGF-

1 pourraient augmenter pendant le traitement par la somatropine.

Adultes : Chez les patients adultes qui entreprennent un traitement par l'hormone de croissance, on devrait procéder à un examen clinique, à une évaluation des effets indésirables, à un dosage de l'IGF-1 et à la mesure des autres paramètres de la réponse thérapeutique, et ce, à intervalles de 1 à 2 mois pendant la période de réglage posologique et tous les 6 mois par la suite. Un bilan lipidique et une épreuve de glycémie à jeun devraient aussi figurer au nombre des analyses de laboratoire effectuées chaque année.

Les patients sous somatropine qui présentent un néoplasme intracrânien ou extracrânien en rémission devraient subir un examen médical attentif à intervalles réguliers. En cas d'œdème persistant ou de paresthésie sévère, il faut diminuer la dose pour éviter l'apparition du syndrome du canal carpien (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Enfants : Chez les enfants traités par l'hormone de croissance, on devrait procéder tous les 3 à 6 mois à la mesure du rapport IGF-1/IGFBP-3 et à une évaluation clinique qui rende compte de la croissance (écart type annuel) et de la vitesse de croissance staturale.

On devrait évaluer périodiquement l'âge osseux au cours du traitement par la somatropine.

Les patients sous somatropine qui présentent un néoplasme intracrânien ou extracrânien en rémission devraient subir un examen médical attentif à intervalles réguliers.

Dans les cas de RCIU, on recommande de procéder à un dosage de l'IGF-1 avant le début du traitement, puis tous les 6 mois par la suite. Si, à plusieurs reprises, le taux d'IGF-1 dépasse par plus de deux écarts types la valeur de référence pour l'âge et le statut pubertaire de l'enfant, on pourrait envisager de régler la dose en fonction du rapport IGF-1/IGFBP-3.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur la reproduction et l'emploi de Omnitrope chez la femme enceinte n'a été menée. Par conséquent, l'innocuité de Omnitrope n'a pas été établie chez cette population. Comme on ne sait pas si Omnitrope peut nuire au fœtus, il devrait être administré à une femme enceinte seulement si les bienfaits escomptés l'emportent nettement sur les risques, et uniquement sous surveillance médicale.

Il faut aviser les patientes d'informer leur médecin si elles sont enceintes, le deviennent ou ont l'intention de le devenir.

7.1.2 Allaitement

Il n'y a pas de données expérimentales qui pourraient laisser croire que les hormones peptidiques telle l'hormone de croissance passent dans le lait maternel. Il reste que l'absorption de la protéine intacte dans le tube digestif du nourrisson est très peu probable.

7.1.3 Enfants

Patients d'âge pédiatrique : (voir [1 INDICATIONS](#)).

Pédiatrie (< 3 ans) : On n'a pas évalué l'innocuité et l'efficacité de Omnitrope dans des études cliniques chez les patients d'âge pédiatrique de moins de 3 ans. La prudence est indiquée chez les enfants de moins de 3 ans lors de l'administration de Omnitrope en poudre lyophilisée reconstituée avec de l'eau bactériostatique pour injection (alcool benzylique comme agent de conservation) et de Omnitrope en solution 5,0 mg/1,5 mL (alcool benzylique comme agent de conservation); bien qu'il n'y ait pas d'informations sur la toxicité de l'alcool benzylique pour ce groupe d'âge, la dose toxique pour les nouveau-nés prématurés se situe entre 100 et 250 mg/kg par jour.

Le risque d'épiphysiolyse fémorale supérieure est plus élevé chez les enfants aux prises avec des troubles endocriniens comme le déficit en hormone de croissance, que chez les autres. Tout enfant chez qui on observe un début de claudication pendant le traitement par la somatropine doit être examiné.

Remarque : On peut perdre une partie du gain statural enregistré grâce à la somatropine si l'administration de celle-ci est interrompue avant l'atteinte de la taille définitive.

Syndrome de Turner : voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anomalies congénitales](#).

Petite taille idiopathique : Avant d'amorcer un traitement par Omnitrope chez un enfant de petite taille idiopathique, il faut écarter les autres motifs ou traitements médicaux susceptibles d'expliquer le retard de croissance. Le traitement par Omnitrope dans cette indication doit être réservé aux patients dont les épiphyses ne sont pas encore soudées, et être pris en charge par des médecins qui connaissent bien la petite taille idiopathique et le bilan d'efficacité et d'innocuité du produit.

Retard de croissance intra-utérin (RCIU) : Avant d'amorcer un traitement par la somatropine chez un enfant ayant un RCIU, il convient d'écarter les autres motifs ou traitements médicaux susceptibles d'expliquer le retard de croissance. L'expérience dans cette indication est limitée en ce qui concerne les enfants atteints du syndrome de Silver-Russel ou qui approchent de la puberté.

Dans les cas de RCIU, on recommande de procéder à un dosage de l'IGF-1 avant le début du traitement, puis tous les 6 mois par la suite. Si, à plusieurs reprises, le taux d'IGF-1 dépasse par plus de deux écarts types la valeur de référence pour l'âge et le statut pubertaire de l'enfant, on pourrait envisager de régler la dose en fonction du rapport IGF-1/IGFBP-3.

7.1.4 Personnes âgées

Gériatrie (> 65 ans) : On n'a pas évalué l'innocuité et l'efficacité de Omnitrope chez les patients âgés de 65 ans et plus dans des études cliniques. Les patients âgés peuvent être plus sensibles à l'action de Omnitrope, et être plus susceptibles de développer des effets indésirables. Chez cette population, on

devrait songer à amorcer le traitement avec une dose plus faible, et à augmenter celle-ci plus graduellement.

7.1.5 Autres

Patients adultes : Les patients traités par la somatropine alors qu'ils étaient enfants doivent être réévalués en fonction des critères énoncés à la section [1 INDICATIONS](#) une fois leurs épiphyses soudées avant de poursuivre le traitement à la dose réduite recommandée pour le déficit en hormone de croissance chez l'adulte.

L'expérience est limitée concernant le traitement prolongé chez l'adulte. Des effets indésirables tels que l'œdème périphérique, la myalgie, l'arthralgie et la paresthésie ont été rapportés dans les études de pharmacovigilance (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Chez l'adulte, le déficit en hormone de croissance est un état permanent qui doit être traité comme tel. L'expérience acquise auprès de patients de plus de 60 ans est limitée.

Remarque : Selon les résultats des essais cliniques, les données de pharmacovigilance et les déclarations spontanées, le syndrome du canal carpien semble plus fréquent chez les patients de plus de 40 ans que chez les plus jeunes. Dans près de la moitié des cas rapportés, la dose maximale recommandée de somatropine avait été dépassée. La majorité des patients se sont rétablis spontanément ou par suite d'une diminution de la dose, ou encore d'une interruption ou de l'abandon du traitement. Il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée.

Patients obèses : Les personnes obèses sont plus susceptibles de manifester des effets indésirables lorsqu'elles sont traitées avec un schéma basé sur le poids (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils des effets indésirables aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé l'Omnitrope au médicament biologique de référence se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament biologique de référence.

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les patients ayant un déficit en hormone de croissance se caractérisent par un volume extracellulaire insuffisant, lequel est rapidement corrigé dès la mise en route d'un traitement par la somatropine. Chez les adultes, l'œdème périphérique, l'œdème facial, la raideur des membres, l'arthralgie, la myalgie et la paresthésie comptent au nombre des effets indésirables couramment associés à la rétention hydrique. En général, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, apparaissent au cours des premiers mois du traitement et disparaissent spontanément ou après une diminution de la dose. Des réactions d'hypersensibilité sévères ont été signalées durant le traitement par des produits à base de somatropine après leur commercialisation.

La fréquence de ces effets indésirables est fonction de la dose administrée et de l'âge des patients, mais pourrait aussi être en relation inverse avec l'âge des patients au moment de l'apparition du déficit en hormone de croissance. De tels effets indésirables sont rares chez les enfants.

On a rapporté que la somatropine abaisse les concentrations sériques de cortisol, en agissant sur les protéines vectrices ou en augmentant la clairance hépatique, selon toute vraisemblance. La portée clinique de ces observations pourrait être limitée. La corticothérapie substitutive devrait néanmoins être optimisée avant l'instauration du traitement par Omnitrope (somatropine pour injection) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Adultes

Les essais cliniques menés chez des adultes ayant un déficit en hormone de croissance

Dans les essais cliniques menés avec le produit de référence on a rapporté deux cas de récurrence tumorale, dont un adénome hypophysaire et un craniopharyngiome. La récurrence tumorale n'est pas un phénomène inhabituel chez une telle population de patients, mais il n'est pas encore possible d'en comparer la fréquence entre les patients sous hormone de croissance et ceux qui ne le sont pas.

Dans les essais cliniques avec le produit de référence menés sur l'emploi de somatropine auprès de 1145 adultes ayant un déficit en hormone de croissance, les effets indésirables consistaient majoritairement en des symptômes légers à modérés de rétention hydrique (enflure ou œdème périphérique, arthralgie, douleur et raideur dans les membres, myalgie, paresthésie et hypoesthésie).

Ces effets indésirables, rapportés peu de temps après l'instauration du traitement, tendaient à être passagers et/ou à disparaître après une réduction de la dose.

Le tableau 3 indique les effets indésirables rapportés par $\geq 5\%$ des adultes qui présentaient un déficit en hormone de croissance et qui ont reçu de la somatropine pendant des périodes plus ou moins longues dans le cadre des essais cliniques. Il indique également l'incidence de ces mêmes effets indésirables parmi les sujets témoins au cours de la phase de traitement à double insu de six mois.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés par $\geq 5\%$ des 1145 adultes ayant un déficit en hormone de croissance et qui ont reçu de la somatropine ou un placebo pendant les essais cliniques (effets regroupés selon la durée du traitement)

Effet indésirable	Phase à double insu		Phase ouverte somatropine		
	Placebo 0-6 mois n = 572 % de patients	Somatropine 0-6 mois n = 573 % de patients	6-12 mois n = 504 % de patients	12-18 mois n = 63 % de patients	18-24 mois n = 60 % de patients
Enflure périphérique	5,1	17,5*	5,6	0	1,7
Arthralgie	4,2	17,3*	6,9	6,3	3,3
Infection des voies respiratoires supérieures	14,5	15,5	13,1	15,9	13,3
Douleur aux membres	5,9	14,7*	6,7	1,6	3,3
Œdème périphérique	2,6	10,8*	3,0	0	0
Paresthésie	1,9	9,6*	2,2	3,2	0
Céphalées	7,7	9,9	6,2	0	0
Raideur des membres	1,6	7,9*	2,4	1,6	0
Fatigue	3,8	5,8	4,6	6,3	1,7
Myalgie	1,6	4,9*	2,0	4,8	6,7
Dorsalgie	4,4	2,8	3,4	4,8	5,0

* Augmentation significative par rapport au placebo; $p \leq 0,025$ selon la méthode exacte de Fisher (unilatérale).

n = nombre de patients traités pendant la période indiquée.

% = pourcentage de patients ayant signalé l'effet indésirable en question pendant la période indiquée.

Études de prolongation menées chez des adultes

Dans les études de prolongation élargies menées avec le produit de référence à la suite des premiers essais cliniques, 12 des 3031 patients (0,4 %) ont développé un diabète pendant le traitement par la somatropine. Ces 12 patients présentaient toutefois des facteurs de risque (taux élevé d'hémoglobine

glyquée et/ou forte obésité) avant de recevoir la somatropine. Parmi les 3031 patients traités par la somatropine, 61 (2 %) ont ressenti des symptômes du syndrome du canal carpien, qui se sont estompés après une réduction de la dose ou une interruption du traitement (52) ou encore une intervention chirurgicale (9). Parmi les autres effets indésirables rapportés, mentionnons l'œdème généralisé et l'hypoesthésie.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Enfants

Anticorps anti-hormone de croissance humaine (hGH)

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. La détection des anticorps est fortement liée à la sensibilité et à la spécificité de l'épreuve de dosage. De plus, l'incidence des résultats positifs à un dosage (notamment des anticorps neutralisants) peut être influencée par plusieurs facteurs tels que la méthodologie du dosage, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte des échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente. C'est pourquoi il est difficile de tirer des conclusions valides en comparant l'incidence d'anticorps anti somatropine à celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits. Pour ce qui est de l'hormone de croissance, les anticorps dont la capacité de fixation est inférieure à 2 mg/mL n'ont pas été associés à un ralentissement de la croissance. Celle-ci a toutefois été perturbée chez un très petit nombre de patients traités par la somatropine, lorsque la capacité de fixation dépassait 2 mg/mL.

Parmi les 419 enfants évalués dans le cadre des études cliniques avec la somatropine ayant porté sur la poudre lyophilisée, 244 avaient précédemment été traités par ce médicament ou une autre préparation à base d'hormone de croissance, contrairement aux 175 autres. Six des patients traités par le passé présentaient des anticorps anti-hGH au départ. Chez trois d'entre eux, la recherche de tels anticorps a donné des résultats négatifs pendant 6 à 12 mois de traitement par la somatropine. Sur les 413 autres, huit (1,9 %) ont développé des anticorps anti-hGH détectables pendant le traitement par la somatropine, dont la capacité de fixation ne dépassait jamais 2 mg/mL. Rien n'indique que la réponse à la somatropine ait été moindre chez les patients ayant développé des anticorps.

Essais cliniques menés chez des enfants ayant un déficit en hormone de croissance

Dans les études cliniques avec la somatropine ayant porté sur l'emploi de la somatropine chez des enfants, les effets indésirables suivants ont été rapportés à de rares occasions : réactions au point d'injection (douleur ou sensation de brûlure associée à l'injection, fibrose, nodules, éruption cutanée, inflammation, pigmentation), saignement, lipoatrophie, céphalées, hématurie, hypothyroïdie et hyperglycémie légère.

Essais cliniques menés chez des enfants ayant un retard de croissance intra-utérin

Dans les études cliniques menées auprès de 273 enfants ayant un RCIU traités par la somatropine les effets indésirables d'importance clinique suivants ont été rapportés : hyperglycémie légère et transitoire, hypertension intracrânienne bénigne (n = 1), puberté précoce centrale (n = 2) et proéminence de la mâchoire (n = 2). Plusieurs cas d'aggravation de scoliose préexistante, de réactions au point d'injection et de nævi pigmentaires d'évolution spontanée ont aussi été signalés. Les taux

d'IGF-1 allaient de < 20 ng/mL à 593 ng/mL.

La présence d'anticorps anti-GH a été évaluée au début, puis 12 et 24 mois après le début du traitement par la somatropine chez les enfants qui avaient pris part à l'étude avec une autre somatropine. Au 12e mois, les participants à l'étude se répartissaient comme suit : 27 témoins, 59 enfants sous la somatropine à 33 mcg/kg/jour et 51 sous la somatropine à 67 mcg/kg/jour. Au 24e mois, il y avait 10 témoins, 62 enfants sous la somatropine à 33 mcg/kg/jour (dont 9 n'avaient pas été traités pendant les 12 premiers mois de l'étude) et 56 enfants sous la somatropine à 67 mcg/kg/jour (dont 8 n'avaient pas été traités pendant les 12 premiers mois de l'étude). Aucun de ces patients n'a obtenu de résultats positifs aux épreuves de dosage des anticorps anti-GH effectuées au début et tout au long des 24 mois de l'étude.

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des enfants, toutes causes confondues (du début au 12^e mois)

Appareil ou système/ terme normalisé	Témoins	0,033 mg/kg/jour	0,067 mg/kg/jour	0,1 mg/kg/jour
	N=76 n (%)	N=105 n (%)	N=117 n (%)	N=19 n (%)
Peau et phanères				
Naevus	0	0	1(0.9)	2 (10.5)
Trouble unguéal	0	1(1.0)	0	0
Éruption érythémateuse	0	1(1.0)	0	0
Trouble cutané	0	1(1.0)	0	0
Urticaire aiguë	0	1(1.0)	0	0
Appareil locomoteur				
Fracture	0	1(1.0)	1(0.9)	0
Malformation squelettique	0	0	0	1(5.3)
Malformation dentaire	0	1(1.0)	0	0
Systèmes nerveux central et périphérique				
Convulsions	0	1(1.0)	0	0
Dysphonie	0	1(1.0)	0	0
Céphalées	0	1(1.0)	0	0
Vision				
Strabisme	1(1.3)	0	1(0.9)	0
Audition et appareil vestibulaire				
Trouble de l'oreille non précisé	0	1(1.0)	1(0.9)	0
Facultés mentales				
Nervosité	0	1(1.0)	0	0

Appareil ou système/ terme normalisé	Témoins	0,033 mg/kg/jour	0,067 mg/kg/jour	0,1 mg/kg/jour
	N=76	N=105	N=117	N=19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Trouble de la personnalité	1(1,3)	0	0	1(5,3)
Appareil digestif				
Douleur abdominale	0	0	1(0,9)	0
Anorexie	1(1,3)	2(1,9)	0	0
Trouble anal	1(1,3)	0	0	0
Entérite	1(1,3)	0	0	0
Gastroentérite	0	2(1,9)	2(1,7)	0
Hernie non précisée	1(1,3)	0	1(0,9)	0
Intervention chirurgicale	0	1(1,0)	2(1,7)	0
Vomissements	2(2,6)	0	1(0,9)	0
Métabolisme et nutrition				
Hyperglycémie	0	1(1,0)	0	0
Système vasculaire extracardiaque				
Distension veineuse	0	1(1,0)	0	0
Appareil respiratoire				
Intervention chirurgicale	1(1,3)	2(1,9)	4(3,4)	1(5,3)
Apnée	0	1(1,0)	0	0
Asthme	2(2,6)	0	3(2,6)	0
Bronchite	0	5(4,8)	4(3,4)	0
Toux	2(2,6)	0	4(3,4)	1(5,3)
Épistaxis	1(1,3)	0	0	0
Laryngite	0	0	1(0,9)	1(5,3)
Pneumonie	0	2(1,9)	2(1,7)	1(5,3)
Rhinite	1(1,3)	2(1,9)	6(5,1)	1(5,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	1(1,3)	7(6,7)	7(6,0)	2(10,5)
Globules rouges				
Anémie	1(1,3)	0	0	0
Globules blancs				

Appareil ou système/ terme normalisé	Témoins	0,033 mg/kg/jour	0,067 mg/kg/jour	0,1 mg/kg/jour
	N=76	N=105	N=117	N=19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Lymphadénopathie	1(1,3)	0	0	0
Plaquettes et saignement				
Purpura thrombocytopénique	0	1(1,0)	0	0
Thrombocytopénie	0	1(1,0)	0	0
Appareil reproducteur masculin				
Trouble testiculaire	1(1,3)	1(1,0)	0	0
Organisme entier				
Intervention chirurgicale	0	1(1,0)	2(1,7)	0
Accident	0	0	0	1(5,3)
Réaction allergique	0	1(1,0)	0	0
Allergie	2(2,6)	0	1(0,9)	0
Fièvre	2(2,6)	0	1(0,9)	1(5,3)
Symptômes pseudogrippaux	0	0	2(1,7)	0
Point d'application				
Réaction au point d'injection	0	1(1,0)	0	0
Perforation de la membrane du tympan	0	1(1,0)	0	0
Mécanismes de défense				
Zona	0	1(1,0)	1(0,9)	0
Infection	0	3(2,9)	3(2,6)	0
Infection bactérienne	1(1,3)	3(2,9)	0	0
Infection fongique	0	1(1,0)	0	0
Infection virale	6(7,9)	7(6,7)	8(6,8)	0
Otite moyenne	1(1,3)	8(7,6)	8(6,8)	0
Pharyngite	6(7,9)	5(4,8)	5(4,3)	0

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (du début au 12^e mois)

Voici la liste des effets indésirables du médicament survenus à une fréquence < 1 % dans les essais cliniques :

Troubles de la peau et des phanères : eczéma

Troubles de l'appareil locomoteur : anomalie du développement osseux, malformation de la colonne vertébrale

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique : ataxie

Troubles psychiatriques : réaction d'agressivité, trouble de la concentration

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, malabsorption

Troubles endocriniens : gynécomastie, puberté précoce

Troubles respiratoires : sinusite

Troubles urinaires : dysurie

Troubles d'ordre général : hépatomégalie

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des enfants, toutes causes confondues (du 12^e au 24^e mois)

Appareil ou système/ terme normalisé	Témoins	0,033 mg/kg/jour	0,067 mg/kg/jour	0,1 mg/kg/jour
	N=53	N=106	N=118	N=19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Peau et phanères				
Eczéma	0	1(0,9)	2(1,7)	0
Coloration anormale de la peau	0	0	2(1,7)	0
Appareil locomoteur				
Ostéomyélite	0	0	0	1(5,3)
Systèmes nerveux central et périphérique				
Convulsions	0	0	0	1(5,3)
Vision				
Myopie	0	0	1(0,8)	2(10,5)
Strabisme	0	0	0	1(5,3)
Anomalie de la vue	1(1,9)	0	0	0
Facultés mentales				
Agitation	0	0	2(1,7)	0
Appareil digestif				
Gastroentérite	2(3,8)	1(0,9)	2(1,7)	0
Intervention chirurgicale	1(1,9)	2(1,9)	4(3,4)	0
Appareil respiratoire				

Appareil ou système/ terme normalisé	Témoins	0,033 mg/kg/jour	0,067 mg/kg/jour	0,1 mg/kg/jour
	N=53	N=106	N=118	N=19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Intervention chirurgicale	0	4(3,8)	3(2,5)	1(5,3)
Asthme	0	2(1,9)	2(1,7)	0
Bronchite	0	3(2,8)	3(2,5)	1(5,3)
Toux	1(1,9)	4(3,8)	2(1,7)	0
Pneumonie	1(1,9)	1(0,9)	1(0,8)	1(5,3)
Rhinite	1(1,9)	4(3,8)	4(3,4)	1(5,3)
Sinusite	0	0	0	1(5,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	2(3,8)	5(4,7)	2(1,7)	0
Appareil urinaire				
Incontinence urinaire	1(1,9)	0	0	0
Organisme entier				
Intervention chirurgicale	2(3,8)	3(2,8)	5(4,2)	1(5,3)
Réaction allergique	1(1,9)	1(0,9)	0	0
Allergie	1(1,9)	1(0,9)	3(2,5)	0
Fièvre	0	1(0,9)	2(1,7)	0
Symptômes pseudogrippaux	0	2(1,9)	4(3,4)	1(5,3)
Œdème pharyngé	1(1,9)	0	0	0
Douleur	2(3,8)	0	1(0,8)	0
Mécanismes de défense				
Balanoposthite	0	0	0	1(5,3)
Herpès	0	1(0,9)	0	1(5,3)
Infection	0	1(0,9)	2(1,7)	0
Infection bactérienne	2(3,8)	3(2,8)	0	0
Infection virale	3(5,7)	13(12,3)	5(4,2)	0
Otite moyenne	1(1,9)	7(6,6)	5(4,2)	4(21,1)
Pharyngite	2(3,8)	8(7,5)	8(6,8)	0

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (du 12^e au 24^e mois)

Voici la liste des effets indésirables du médicament survenus à une fréquence < 1 % dans les essais cliniques :

Troubles de la peau et des phanères : acné, trouble unguéal, prurit, sécheresse de la peau, sudation accrue, urticaire

Troubles de l'appareil locomoteur : arthralgie, fracture, malformation de la colonne vertébrale

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique : absences, céphalées

Troubles de la vue : conjonctivite

Troubles auditifs et vestibulaires : otalgie

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, anorexie, entérite

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie

Troubles endocriniens : puberté précoce

Troubles du système vasculaire extracardiaque : distension veineuse

Troubles respiratoires : adénome thyroïdien

Troubles des globules rouges : anémie

Troubles des globules blancs : lymphadénopathie

Troubles des plaquettes/saignement : purpura, thrombocytopénie

Troubles urinaires : cystite, infection des voies urinaires, malformation génito-urinaire

Néoplasmes : néoplasme non précisé

Troubles d'ordre général : accident

Tableau 6 : effets indésirables les plus fréquents (rapportés chez ≥ 1 % des enfants traités par la somatropine sans interruption jusqu'au 72^e mois)

Appareil ou système/terme normalisé	0,033 mg/kg/jour	0,067 mg/kg/jour	Total
	N=37	N=25	N=62
	n (%)	n (%)	n (%)
Peau et phanères			
Œdème angioneurotique	1(2,7)	0	1(1,6)
Eczéma	1(2,7)	0	1(1,6)
Fistule incomplète	0	1(4,0)	1(1,6)
Trouble unguéal	1(2,7)	0	1(1,6)
Prurit	0	1(4,0)	1(1,6)
Éruption érythémateuse	1(2,7)	0	1(1,6)
Trouble cutané	3(8,1)	0	3(4,8)

Appareil ou système/terme normalisé	0,033 mg/kg/jour	0,067 mg/kg/jour	Total
	N=37	N=25	N=62
	n (%)	n (%)	n (%)
Exfoliation cutanée	0	1(4,0)	1(1,6)
Sudation accrue	1(2,7)	0	1(1,6)
Urticaire	1(2,7)	1(4,0)	2(3,2)
Verrues	0	1(4,0)	1(1,6)
Appareil locomoteur			
Arthrose	1(2,7)	0	1(1,6)
Fracture	3(8,1)	1(4,0)	4(6,5)
Malformation articulaire	1(2,7)	0	1(1,6)
Malformation de la colonne vertébrale	1(2,7)	0	1(1,6)
Malformation dentaire	1(2,7)	0	1(1,6)
Systèmes nerveux central et périphérique			
Absences	1(2,7)	0	1(1,6)
Céphalées	2(5,4)	0	2(3,2)
Hyperkinésie	0	2(8,0)	2(3,2)
Contractions musculaires involontaires	0	1(4,0)	1(1,6)
Névrite	1(2,7)	0	1(1,6)
Paralysie	0	1(4,0)	1(1,6)
Vision			
Conjonctivite	1(2,7)	1(4,0)	2(3,2)
Audition et appareil vestibulaire			
Trouble de l'oreille non précisé	1(2,7)	1(4,0)	2(3,2)
Otalgie	1(2,7)	0	1(1,6)
Facultés mentales			
Trouble de la concentration	1(2,7)	0	1(1,6)
Anomalie de la pensée	0	1(4,0)	1(1,6)
Appareil digestif			
Douleur abdominale	3(8,1)	1(4,0)	4(6,5)
Anorexie	1(2,7)	0	1(1,6)
Diarrhée	1(2,7)	0	1(1,6)

Appareil ou système/terme normalisé	0,033 mg/kg/jour	0,067 mg/kg/jour	Total
	N=37	N=25	N=62
	n (%)	n (%)	n (%)
Entérite	1(2,7)	0	1(1,6)
Gastroentérite	4(10,8)	6(24,0)	10(16,1)
Hernie non précisée	1(2,7)	0	1(1,6)
Occlusion intestinale	1(2,7)	0	1(1,6)
Stomatite aphteuse	1(2,7)	0	1(1,6)
Intervention chirurgicale	1(2,7)	2(8,0)	3(4,8)
Trouble dentaire	1(2,7)	0	1(1,6)
Vomissements	1(2,7)	0	1(1,6)
Métabolisme et nutrition			
Hypoglycémie	0	1(4,0)	1(1,6)
Système endocrinien			
Ostéomalacie	0	1(4,0)	1(1,6)
Puberté précoce	1(2,7)	1(4,0)	2(3,2)
Appareil respiratoire			
Intervention chirurgicale	7(18,9)	4(16,0)	11(17,7)
Asthme	1(2,7)	1(4,0)	2(3,2)
Bronchite	4(10,8)	5(20,0)	9(14,5)
Toux	5(13,5)	2(8,0)	7(11,3)
Laryngite	1(2,7)	1(4,0)	2(3,2)
Pneumonie	2(5,4)	1(4,0)	3(4,8)
Rhinite	13(35,1)	6(24,0)	19(30,6)
Sinusite	2(5,4)	0	2(3,2)
Infection des voies respiratoires supérieures	9(24,3)	9(36,0)	18(29,0)
Globules rouges			
Anémie	0	1(4,0)	1(1,6)
Globules blancs			
Lymphadénopathie	1(2,7)	1(4,0)	2(3,2)
Plaquettes/saignement			

Appareil ou système/terme normalisé	0,033 mg/kg/jour	0,067 mg/kg/jour	Total
	N=37	N=25	N=62
	n (%)	n (%)	n (%)
Hématome	1(2,7)	0	1(1,6)
Appareil urinaire			
Cystite	1(2,7)	0	1(1,6)
Incontinence urinaire	1(2,7)	1(4,0)	2(3,2)
Infection des voies urinaires	0	1(4,0)	1(1,6)
Malformation génito-urinaire	1(2,7)	0	1(1,6)
Appareil reproducteur masculin			
Trouble pénien	0	1(4,0)	1(1,6)
Trouble testiculaire	1(2,7)	0	1(1,6)
Néoplasmes			
Néoplasme non précisé	1(2,7)	0	1(1,6)
Organisme entier			
Intervention chirurgicale	0	3(12,0)	3(4,8)
Réaction allergique	3(8,1)	0	3(4,8)
Allergie	2(5,4)	0	2(3,2)
Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire	0	1(4,0)	1(1,6)
Fatigue	1(2,7)	0	1(1,6)
Fièvre	1(2,7)	2(8,0)	3(4,8)
Hépatomégalie	0	1(4,0)	1(1,6)
Hypothermie	1(2,7)	0	1(1,6)
Réaction inflammatoire non précisée	0	1(4,0)	1(1,6)
Symptômes pseudogrippaux	2(5,4)	2(8,0)	4(6,5)
Douleur	1(2,7)	0	1(1,6)
Point d'application			
Atrophie au point d'injection	0	1(4,0)	1(1,6)
Fibrose au point d'injection	0	1(4,0)	1(1,6)
Réaction au point d'injection	0	1(4,0)	1(1,6)
Otite externe	0	1(4,0)	1(1,6)

Appareil ou système/terme normalisé	0,033 mg/kg/jour	0,067 mg/kg/jour	Total
	N=37	N=25	N=62
	n (%)	n (%)	n (%)
Mécanismes de défense			
Abcès	0	1(4.0)	1(1.6)
Herpès oculaire	0	1(4.0)	1(1.6)
Herpès	2(5,4)	1(4,0)	3(4.8)
Infection	5(13.5)	6(24.0)	11(17.7)
Infection bactérienne	6(16.2)	0	6(9.7)
Infection fongique	1(2.7)	0	1(1.6)
Infection virale	14(37.8)	3(12.0)	17(27.4)
Otite moyenne	9(24.3)	8(32.0)	17(27.4)
Pharyngite	12(32.4)	7(28.0)	19(30.6)
Septicémie	0	1(4.0)	1(1.6)
Manifestations			
Morsure	2(5.4)	0	2(3.2)
Molluscum contagiosum	0	1(4.0)	1(1.6)

Effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement

Les effets indésirables du médicament survenus pendant les essais cliniques avec le produit de référence et ayant mené à l'arrêt du traitement sont répertoriés ci-après en fonction du groupe de traitement :

0,033 mg/kg/jour : purpura thrombocytopénique

0,067 mg/kg/jour : réaction d'agressivité, ataxie, dystrophie rétinienne (n = 2)

Traitement intermittent : diabète, intervention chirurgicale, malformation musculaire

Effets indésirables respiratoires chez des enfants ayant un retard de croissance intra-utérin (RCIU)

Dans les études ouvertes menées dans le RCIU avec le produit de référence, le pourcentage d'effets indésirables respiratoires (surtout des infections des voies respiratoires supérieures) était plus élevé dans les trois groupes de traitement actif (16,2 % à 0,033 mg/kg/jour; 20,5 % à 0,067 mg/kg/jour et 26,3 % à 0,1 mg/kg/jour) que dans le groupe témoin (10,5 %) pendant les 12 premiers mois. Il en a été de même entre le 12e et le 24e mois (18,9 % à 0,033 mg/kg/jour; 13,6 % à 0,067 mg/kg/jour et 21,1 % à 0,1 mg/kg/jour comparativement à 7,5 % dans le groupe témoin). Les effets indésirables classés comme des mécanismes de défense parmi lesquels figuraient l'infection virale, l'otite moyenne et la pharyngite, ont été plus fréquents dans deux des groupes de traitement actif (21,9 % à 0,033 mg/kg/jour et 19,7 % à 0,067 mg/kg/jour) que dans le troisième groupe traité (0 % à

0,1 mg/kg/jour) et le groupe témoin (15,8 %) entre le début et le 12e mois de l'étude. Du 12^e au 24^e mois, l'incidence de ces effets indésirables a été plus élevée dans les trois groupes de traitement actif (25,5 % à 0,033 mg/kg/jour; 16,1 % à 0,067 mg/kg/jour et 31,6 % à 0,1 mg/kg/jour), par comparaison avec le groupe témoin (13,2 %). Cela dit, la portée statistique des écarts observés entre les quatre groupes n'a pas été évaluée.

Les effets indésirables rapportés les plus fréquemment pendant les périodes d'étude ont été les infections virales, l'otite moyenne, la pharyngite, les infections des voies respiratoires supérieures et la rhinite. Ils cadraient, dans l'ensemble, avec les maladies infantiles normalement observées dans ce groupe d'âge. Rien n'indiquait qu'ils étaient liés à la dose. Les groupes sous somatropine aux doses de 0,033 mg/kg/jour et de 0,067 mg/kg/jour comptaient respectivement 105 et 117 sujets, soit plus que le groupe témoin (n = 76), alors que le groupe traité à la plus forte dose (0,1 mg/kg/jour) n'en comptait que 19. Bien que les investigateurs aient jugé que ces effets indésirables n'étaient pas liés au traitement, la possibilité d'un tel lien ne peut être écartée.

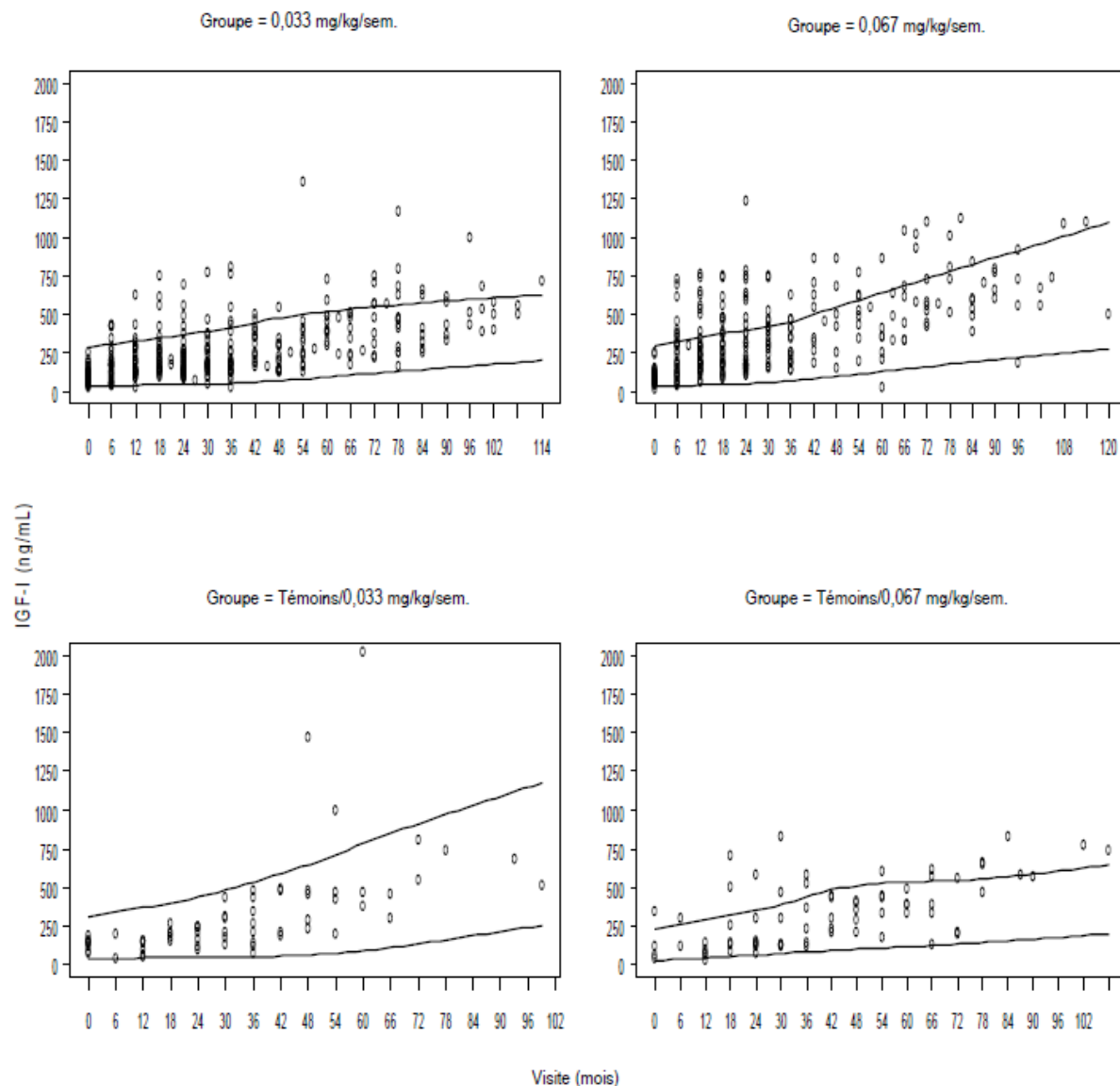
Taux d'IGF-1

Le tableau 7 indique le pourcentage de sujets dont les taux d'IGF-1 étaient au-dessous, à l'intérieur ou au-dessus des limites de la normale, dans chaque groupe de traitement à chacune des visites dans l'étude avec une autre somatropine. Les sujets des groupes témoins/0,033 mg/kg/semaine et témoins/0,067 mg/kg/semaine ont servi de témoins pendant au moins 12 mois avant de recevoir de la somatropine à 0,033 mg/kg/semaine ou à 0,067 mg/kg/semaine, respectivement. Dans la figure 1, les lignes de référence continues indiquent la moyenne des limites supérieure et inférieure de la normale des taux d'IGF-1 obtenus aux intervalles précisés. Étant donné qu'elles ne fournissent qu'une approximation des valeurs normatives, on ne peut en tirer que des conclusions générales. Comme l'illustrent les différents graphiques, les taux d'IGF-1 variaient de < 20 ng/mL à 593 ng/mL dans l'ensemble.

Tableau 7 : Nombre de sujets dont les taux d'IGF-1 étaient au-dessous, à l'intérieur ou au-dessus des limites de la normale dans chaque groupe de traitement et à chacune des visites

Mois	Groupe de traitement																							
	0,033 mg/kg/sem.						0,067 mg/kg/sem.						Témoins/0,033 mg/kg/sem.						Témoins/0,067 mg/kg/sem.					
	Taux d'IGF-1 par rapport aux limites de la normale						Taux d'IGF-1 par rapport aux limites de la normale						Taux d'IGF-1 par rapport aux limites de la normale						Taux d'IGF-1 par rapport aux limites de la normale					
	Au-dessous		À l'intérieur		Au-dessus		Au-dessous		À l'intérieur		Au-dessus		Au-dessous		À l'intérieur		Au-dessus		Au-dessous		À l'intérieur		Au-dessus	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
0	1	2,5	38	95,0	1	2,5	1	3,2	30	96,8	-	-	-	-	7	87,5	1	12,5	-	-	4	100,0	-	-
6	-	-	24	85,7	4	14,3	3	11,1	20	74,1	4	14,8	-	-	2	100,0	-	-	-	-	2	100,0	-	-
12	2	5,4	31	83,8	4	10,8	2	5,7	22	62,9	11	31,4	2	33,3	4	66,7	-	-	2	40,0	3	60,0	-	-
18	1	3,4	23	79,3	5	17,2	3	10,7	17	60,7	8	28,6	-	-	4	80,0	1	20,0	-	-	5	83,3	1	16,7
24	4	10,8	27	73,0	6	16,2	3	11,1	14	51,9	10	37,0	1	14,3	6	85,7	-	-	-	-	6	85,7	1	14,3
30	1	4,3	18	78,3	4	17,4	-	-	12	70,6	5	29,4	-	-	6	100,0	-	-	-	-	5	83,3	1	16,7
36	3	11,5	17	65,4	6	23,1	-	-	10	66,7	5	33,3	1	12,5	6	75,0	1	12,5	-	-	6	100,0	-	-
42	-	-	8	53,3	7	46,7	-	-	3	37,5	5	62,5	-	-	4	100,0	-	-	-	-	3	60,0	2	40,0
48	1	7,1	11	78,6	2	14,3	-	-	4	66,7	2	33,3	-	-	3	60,0	2	40,0	-	-	4	80,0	1	20,0
54	1	8,3	8	66,7	3	25,0	-	-	5	62,5	3	37,5	-	-	2	40,0	3	60,0	-	-	4	80,0	1	20,0
60	-	-	6	60,0	4	40,0	1	14,3	5	71,4	1	14,3	-	-	2	66,7	1	33,3	-	-	2	50,0	2	50,0
66	-	-	6	75,0	2	25,0	-	-	5	83,3	1	16,7	-	-	2	66,7	1	33,3	-	-	3	60,0	2	40,0
72	-	-	6	66,7	3	33,3	-	-	5	62,5	3	37,5	-	-	2	100,0	-	-	-	-	2	66,7	1	33,3

FIGURE 1 : (RCIU) : TAUX D'IGF-1 EN FONCTION DES VISITES



Essais cliniques menés chez des enfants atteints du syndrome de Turner

Dans deux études cliniques menées avec la somatropine chez des enfants atteints du syndrome de Turner, les effets indésirables signalés les plus fréquemment étaient les maladies respiratoires (grippe, amygdalite, otite, sinusite), la douleur articulaire et les infections des voies urinaires. La douleur articulaire est le seul effet indésirable lié au traitement à être survenu chez plus d'une patiente. Aucune des 42 patientes ayant pris part à la première étude n'a abandonné avant la fin, alors que dans la seconde étude, les premiers abandons ont eu lieu après le 18^e mois.

Tableau 8 : Sommaire des effets indésirables – toutes causes confondues – survenus chez ≥ 1 patiente

Terminologie du dictionnaire de l’OMS	Somatropine N = 22	Somatropine + éthinylestradiol N = 20
Douleur articulaire	4 (18,2 %)	3 (15,0 %)
Épilepsie	1 (4,5 %)	1 (5,0 %)
Sinusite	1 (4,5 %)	1 (5,0 %)
Cellulite	1 (4,5 %)	0
Infection des voies urinaires	0	1 (5,0 %)
Dysfonctionnement mictionnel	0	1 (5,0 %)
Ménarche	1 (4,5 %)	0
Varicelle	1 (4,5 %)	0
Rougeole	1 (4,5 %)	0
Zona	1 (4,5 %)	0
Total	9 (41,0 %)	6 (30,0 %)

Tableau 9 : Sommaire des effets indésirables – toutes causes confondues – survenus chez ≥ 1 patiente

Terminologie du dictionnaire de l’OMS	Somatropine N=17	Somatropine + oxandrolone N=17
Troubles de la peau et des phanères		
Furonculose	1 (5,9%)	0
Chute des cheveux	1 (5,9%)	0
Eczéma	0	1 (5,9%)
Troubles de l’appareil locomoteur		
Douleur articulaire	1 (5,9%)	1 (5,9%)
Fracture du radius	0	1 (5,9%)
Troubles auditifs et vestibulaires		
Troubles auditifs et vestibulaires	1 (5,9%)	0
Troubles psychiatriques		
Nervosité	1 (5,9%)	0
Augmentation de l’appétit	0	2 (11,8 %)

Terminologie du dictionnaire de l'OMS	Somatropine N=17	Somatropine + oxandrolone N=17
Foie et voies biliaires		
Hépatite A	1 (5,9%)	0
Atteinte hépatique	0	1 (5,9%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hausse de l'insulinémie	0	1 (5,9%)
Troubles endocriniens		
Hypothyroïdie	1 (5,9%)	0
Thyroïdite	1 (5,9%)	0
Troubles du système vasculaire (extracardiaque)		
Bouffées de chaleur	1 (5,9%)	0
Infections respiratoires		
Otite	3 (17,6%)	1 (5,9%)
Amygdalite	2 (11,8%)	3 (17,6%)
Rhinite	1	0
Sinusite	2 (11,8%)	1 (5,9%)
Grippe	1 (5,9%)	4 (23,5%)
Pneumonie	0	1 (5,9%)
Bronchite	0	2 (11,8 %)
Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial		
Neutropénie chronique	1 (5,9%)	0
Troubles des plaquettes, du saignement et de la coagulation		
Épistaxis	2 (11,8%)	0
Hématome	0	1 (5,9%)
Troubles urinaires		
Infection des voies urinaires	3 (17,6%)	0
Hématurie	1 (5,9%)	0
Énurésie	0	1 (5,9%)
Troubles de l'appareil reproducteur		
Métrorragie	0	1 (5,9%)
Leucorrhée	0	1 (5,9%)

Terminologie du dictionnaire de l'OMS	Somatropine N=17	Somatropine + oxandrolone N=17
Saignements vaginaux légers	0	1 (5,9%)
Hémorragie	0	1 (5,9%)
Vaginite	0	1 (5,9%)
Organisme entier – troubles généraux		
Accident de voiture	0	1 (5,9 %)
Fatigue	0	1 (5,9%)
Altération de la voix	0	1 (5,9%)

Essais cliniques menés chez des enfants atteints du syndrome de Turner

Dans une étude avec le produit de référence, les infections respiratoires (otite, amygdalite, sinusite, grippe, bronchite) représentaient la majorité des effets indésirables observés chez les enfants atteints du syndrome de Turner, dont huit recevaient la somatropine seul et 11, en association avec de l'oxandrolone. Aucun lien n'a été établi entre la survenue de ces infections et l'administration du médicament à l'étude, et aucun patient n'a abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable lié à ce dernier. On sait que la fréquence des otites moyennes et des autres troubles auriculaires est généralement plus élevée chez les jeunes, y compris les jeunes atteints du syndrome de Turner (traités ou non).

Dans une autre étude avec le produit de référence, un patient a subi une sinusite, une cellulite orbitaire et des crises tonico-cloniques (grand mal). L'investigateur a jugé que ces manifestations, par ailleurs peu fréquentes, n'étaient vraisemblablement pas liées au médicament à l'étude.

Essais cliniques menés chez des enfants de petite taille idiopathique

Dans deux études cliniques ouvertes avec la somatropine chez des enfants de petite taille idiopathique, les effets indésirables observés le plus souvent incluaient les infections des voies respiratoires supérieures, la grippe, l'amygdalite, la rhinopharyngite, la gastroentérite, les céphalées, l'augmentation de l'appétit, la pyrexie, les fractures, le dérèglement de l'humeur et l'arthralgie. Dans une de ces deux études, les scores Z moyens pour les taux d'IGF-1 sont demeurés à l'intérieur des limites de la normale durant le traitement par la somatropine. Des scores $Z > +2$ ont été observés chez 1 sujet (3 %), 10 sujets (30 %) et 16 sujets (38 %) parmi les témoins et les patients recevant 0,23 et 0,47 mg/kg/semaine, respectivement, et ce, à au moins une reprise, et chez 0 sujet (0 %), 2 sujets (7 %) et 6 sujets (14 %) à au moins deux reprises consécutives.

Tableau 10: Incidence des effets indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 1 patient

Appareil ou système/terme	Enfants répubères	Enfants pubères	Soma-	Témoins ^b
---------------------------	-------------------	-----------------	-------	----------------------

normalisé	0,033 mg/kg/j N = 47	0,067 mg/kg/j N = 49	Témoins N = 46	0,067 mg/kg/j N = 16	Témoins N = 15	tropine ^a 0.033 and 0.067 mg/k g/j N = 112	N = 61
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles du sang et du système lymphatique							
Anémie	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Éosinophilie	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Anémie ferriprive	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Lymphadénopathie	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Syndrome mononucléosique	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Affections congénitales, familiales et génétiques							
Nævus épidermique	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Nævus pigmentaire	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dysplasie squelettique	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe							
Mal des transports	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Vertige	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Troubles endocriniens							
Retard pubertaire	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (6,6)
Goitre	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Kyste hypophysaire	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Puberté précoce	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Trouble thyroïdien	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles oculaires							
Astigmatisme	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Conjonctivite	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (1,6)
<u>Conjonctivite allergique</u>	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Inflammation de l'œil	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Rougeur oculaire	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trouble de la vue	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles gastro-intestinaux							
Douleur abdominale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Douleur abdominale haute	1 (2,1)	4 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,5)	0 (0,0)
Constipation	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Nausée	0 (0,0)	2 (4,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	1 (1,6)

Appareil ou système/terme normalisé	Enfants répubères			Enfants pubères		Soma-tropine ^a	Témoins ^b N = 61
	0,033 mg/kg/j N = 47	0,067 mg/kg/j N = 49	Témoins N = 46	0,067 mg/kg/j N = 16	Témoins N = 15	0.033 and 0.067 mg/k g/j N = 112	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Trouble dentaire	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Vomissements	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles généraux et réactions au point d'administration							
Gêne thoracique	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Douleur thoracique	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Récidive de maladie	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fatigue	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Faim	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Œdème périphérique	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Douleur	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Pyrexie	8 (17,0)	4 (8,2)	2 (4,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	13 (11,6)	2 (3,3)
Soif	0 (0,0)	2 (4,1)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Troubles du système immunitaire							
Hypersensibilité	1 (2,1)	3 (6,1)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	2 (3,3)
Allergie saisonnière	1 (2,1)	3 (6,1)	1 (2,2)	1 (6,3)	1 (6,7)	5 (4,5)	2 (3,3)
Infections et infestations							
Appendicite	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Borrélioze	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Infection de l'oreille	1 (2,1)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
Infection de l'œil	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Gastroentérite	7 (14,9)	4 (8,2)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	12 (10,7)	1 (1,6)
Impétigo	1 (2,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Mononucléose infectieuse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Grippe	8 (17,0)	7 (14,3)	2 (4,3)	3 (18,8)	1 (6,7)	18 (16,1)	3 (4,9)
Infection à mycoplasme	2 (4,3)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Rhinopharyngite	7 (14,9)	5 (10,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (10,7)	1 (1,6)
Orchite	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Otite moyenne aiguë	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Parotidite	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Coqueluche	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Pharyngite	3 (6,4)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	4 (3,6)	1 (1,6)

Appareil ou système/terme normalisé	Enfants répubères			Enfants pubères		Soma-tropine ^a 0,033 and 0,067 mg/k g/j N = 112	Témoins ^b N = 61
	0,033 mg/kg/j N = 47	0,067 mg/kg/j N = 49	Témoins N = 46	0,067 mg/kg/j N = 16	Témoins N = 15		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pneumonie	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Pyélonéphrite	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Infection des voies respiratoires	0 (0,0)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Rhinite	1 (2,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Scarlatine	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Sinusite	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Infection streptococcique	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Amygdalite	7 (14,9)	5 (10,2)	2 (4,3)	1 (6,3)	1 (6,7)	13 (11,6)	3 (4,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	14 (29,8)	20 (40,8)	5 (10,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	36 (32,1)	7 (11,5)
Infection des voies urinaires	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Varicelle	1 (2,1)	0 (0,0)	2 (4,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	2 (3,3)
Infection virale	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Blessure, empoisonnement et complications de l'administration							
Fracture de la cheville	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fracture de la clavicule	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Commotion	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Contusion	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Traumatisme oculaire	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Chute	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fracture du fémur	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fracture de la main	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
<u>Traumatisme crânien</u>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Luxation articulaire	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (0,9)	1 (1,6)
Traumatisme articulaire	2 (4,3)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Traumatisme d'un membre	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (6,7)	2 (1,8)	2 (3,3)
Fracture d'un membre inférieur	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Traumatisme buccal	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Surdosage	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Fracture du radius	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Accident de la route	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (6,7)	2 (1,8)	2 (3,3)

Appareil ou système/terme normalisé	Enfants répubères			Enfants pubères		Soma-tropine ^a 0,033 and 0,067 mg/k g/j N = 112	Témoins ^b N = 61
	0,033 mg/kg/j N = 47	0,067 mg/kg/j N = 49	Témoins N = 46	0,067 mg/kg/j N = 16	Témoins N = 15		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fracture du crâne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Fracture du tibia	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Plaie	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Examens							
Baisse des immunoglobulines G sanguines	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Baisse de la testostérone sanguine	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Baisse de la thyroïdostimuline (TSH) sanguine	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (0,9)	1 (1,6)
Souffle cardiaque	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Diminution de l'hémoglobine	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Fréquence cardiaque irrégulière	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Bruits cardiaques anormaux	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Baisse de la thyroxine	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Baisse de la thyroxine libre	0 (0,0)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition							
Troubles de l'appétit	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Perte d'appétit	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Augmentation de l'appétit	6 (12,8)	5 (10,2)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	14 (12,5)	0 (0,0)
Intolérance au lactose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Baisse marquée de l'apport alimentaire	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs							
Arthralgie	2 (4,3)	5 (10,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (6,7)	7 (6,3)	2 (3,3)
Problèmes au dos	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dorsalgie	0 (0,0)	5 (10,2)	1 (2,2)	0 (0,0)	2 (13,3)	5 (4,5)	3 (4,9)
Troubles de la mâchoire	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Malaise dans un membre	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Déformation d'un membre inférieur	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Crampes musculaires	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Douleur cervicale	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)

Appareil ou système/terme normalisé	Enfants répubères			Enfants pubères		Soma-tropine ^a 0.033 and 0.067 mg/k g/j N = 112	Témoins ^b N = 61
	0,033 mg/kg/j N = 47	0,067 mg/kg/j N = 49	Témoins N = 46	0,067 mg/kg/j N = 16	Témoins N = 15		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ostéochondrose	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Douleur aux extrémités	1 (2,1)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
Syndrome fémoropatellaire douloureux	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Périostite	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Scoliose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Tendinite	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Torticolis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles du système nerveux							
Perturbation de l'attention	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Épilepsie	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Parésie faciale	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Céphalées	5 (10,6)	9 (18,4)	5 (10,9)	2 (12,5)	0 (0,0)	16 (14,3)	5 (8,2)
Migraine	1 (2,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	1 (6,7)	3 (2,7)	2 (3,3)
Trouble moteur	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Trouble du système nerveux	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Paresthésie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Absence épileptique (petit mal)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Hyperactivité psychomotrice	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Syncope	2 (4,3)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Troubles psychiatriques							
Agressivité	3 (6,4)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,4)	0 (0,0)
Apathie	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Humeur dépressive	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Dépression	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Trouble dissociatif de l'identité	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trouble de l'alimentation	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Humeur exaltée	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Humeur euphorique	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)

Appareil ou système/terme normalisé	Enfants répubères			Enfants pubères		Soma-tropine ^a 0,033 and 0,067 mg/kg g/j N = 112	Témoins ^b N = 61
	0,033 mg/kg/j N = 47	0,067 mg/kg/j N = 49	Témoins N = 46	0,067 mg/kg/j N = 16	Témoins N = 15		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Trouble du contrôle des impulsions	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Irritabilité	2 (4,3)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
Trouble mental	1 (2,1)	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (3,3)
Dérèglement de l'humeur	3 (6,4)	7 (14,3)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	12 (10,7)	0 (0,0)
Sautes d'humeur	3 (6,4)	3 (6,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,4)	1 (1,6)
Changement de la personnalité	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Refus scolaire	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trouble du sommeil	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Phobie sociale	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Symptômes de stress	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins							
Calculs vésicaux	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins							
Dysménorrhée	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Gynécomastie	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Hydrocèle	0 (0,0)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Ménorragie	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Phimosi	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Torsion testiculaire	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux							
Asthme	1 (2,1)	3 (6,1)	2 (4,3)	1 (6,3)	0 (0,0)	5 (4,5)	2 (3,3)
Toux	2 (4,3)	2 (4,1)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	5 (4,5)	1 (1,6)
Dyspnée	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Congestion nasale	1 (2,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	0 (0,0)
Douleur pharyngolaryngée	1 (2,1)	5 (10,2)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,4)	2 (3,3)
Rhinite allergique	1 (2,1)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,6)	0 (0,0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés							
Taches café au lait	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Kyste dermique	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Dermite allergique	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Eczéma	2 (4,3)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,7)	1 (1,6)

Appareil ou système/terme normalisé	Enfants répubères			Enfants pubères		Soma- tropine ^a 0,033 and 0,067 mg/k g/j N = 112	Témoins ^b N = 61
	0,033 mg/kg/j N = 47	0,067 mg/kg/j N = 49	Témoins N = 46	0,067 mg/kg/j N = 16	Témoins N = 15		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hyperhidrose	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Ongle incarné	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Anomalie de la pigmentation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Prurigo	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (1,6)
Psoriasis	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Trouble cutané	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Urticaire	1 (2,1)	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	2 (3,3)
Circonstances sociales							
Port de lentilles ophtalmiques	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Mort d'un parent	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Mort d'un proche	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Mort d'un frère ou d'une sœur	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Divorce des parents	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	1 (1,6)
Agression physique	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Tabagisme	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Problème social	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Interventions chirurgicales et médicales							
Appendicectomie	1 (2,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0,0)
Opération pour tumeur au cerveau	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Pose de drain transtympanique	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Correction d'une hernie	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Intervention au ménisque	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Excision d'un néoplasme cutané	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Chirurgie	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (1,8)	1 (1,6)
Amygdalectomie	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Extraction dentaire	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Troubles vasculaires							
Hypertension	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Hypotension	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)

Tableau 11 : Effets indésirables rapportés chez ≥ 2 % des sujets traités par somatropine, et dont le

lien avec le traitement était probable, possible, non évaluable ou inconnu

Effet indésirable	Somatropine ^a		Témoins ^b		Enfants prépubères						Enfants pubères			
	0,033 et 0,067 mg/kg/j N = 112		N = 61		0,033 mg/kg/j N = 47		0,067 mg/kg/j N = 49		Témoins N = 46		0,067 mg/kg/j N = 16		Témoins N = 15	
	n	%	N	%	N	%	n	%	N	%	N	%	n	%
Infection des voies respiratoires supérieures	15	13,4	2	3,3	8	17,0	6	12,2	2	4,3	1	6,3	0	0,0
Augmentation de l'appétit	14	12,5	0	0,0	6	12,8	5	10,2	0	0,0	3	18,8	0	0,0
Dérèglement de l'humeur	11	9,8	0	0,0	3	6,4	6	12,2	0	0,0	2	12,5	0	0,0
Céphalées	10	8,9	1	1,6	5	10,6	4	8,2	1	2,2	1	6,3	0	0,0
Grippe	9	8,0	0	0,0	5	10,6	3	6,1	0	0,0	1	6,3	0	0,0
Gastroentérite	6	5,4	0	0,0	3	6,4	3	6,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Rhinopharyngite	6	5,4	1	1,6	4	8,5	2	4,1	1	2,2	0	0,0	0	0,0
Agressivité	5	4,5	0	0,0	3	6,4	2	4,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Fracture ^c	4	3,6	0	0,0	2	4,2	2	4,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Douleur pharyngolaryngée	4	3,6	1	1,6	1	2,1	3	6,1	1	2,2	0	0,0	0	0,0
Rhinite allergique	4	3,6	0	0,0	1	2,1	3	6,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Sautes d'humeur	4	3,6	1	1,6	3	6,4	1	2,0	1	2,2	0	0,0	0	0,0
Infection de l'oreille	3	2,7	0	0,0	1	2,1	2	4,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amygdalite	3	2,7	2	3,3	0	0,0	2	4,1	2	4,3	1	6,3	0	0,0
Toux	3	2,7	1	1,6	1	2,1	2	4,1	1	2,2	0	0,0	0	0,0

^a Incluant tous les sujets traités par Somatropine au sein de la population prise en compte dans l'analyse d'innocuité.

^b Incluant tous les témoins au sein de la population prise en compte dans l'analyse d'innocuité.

^c Fracture de la cheville (n = 1 sous Somatropine), de la clavicule (n = 1 sous Somatropine), du radius (n = 1 sous Somatropine), du tibia (n = 2 sous Somatropine).

Effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement

Les effets indésirables qui sont survenus pendant les essais cliniques et qui ont mené à l'arrêt du traitement sont les suivants : trouble dissociatif de l'identité, kyste hypophysaire, sautes d'humeur et irritabilité.

Tableau 12: Incidence (%) des effets indésirables rapportés pendant le traitement chez ≥ 1 % des patients

Appareil ou système/terme normalisé	Somatropine 0.047 mg/kg/jour N = 18		Groupe témoin N = 19	
	n	%	n	%
TROUBLES ENDOCRINIENS				
Hypothyroïdie	2	11,1	0	0,0
Infection	3	16,7	1	5,3
TROUBLES OCULAIRES				
Hypermétropie	1	5,6	0	0,0
TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION				
Syndrome pseudogrippal	2	11,1	0	0,0
Éruption cutanée au point d'injection	1	5,6	0	0,0
Pyrexie	1	5,6	0	0,0
EXAMENS				
Hausse des taux d'alanine aminotransférase	1	5,6	0	0,0
Hausse des taux d'aspartate aminotransférase	1	5,6	0	0,0
Hausse de l'insulinémie	1	5,6	0	0,0
Baisse de la thyroïdostimuline (TSH) sanguine	1	5,6	0	0,0
Hausse de la thyroïdostimuline (TSH) sanguine	1	5,6	0	0,0
Hausse de la triiodothyronine	1	5,6	0	0,0
Hausse de la triglycéridémie	1	5,6	0	0,0
Hausse du pourcentage d'éosinophiles	2	11,1	0	0,0
Baisse du taux d'estradiol	1	5,6	0	0,0
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION				
Intolérance au glucose	1	5,6	0	0,0
Déficit en oligoéléments	1	5,6	0	0,0
TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE				
Épanchement de l'oreille moyenne	1	5,6	0	0,0
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX				
Diarrhée	1	5,6	1	5,3
Nausées	1	5,6	0	0,0
Hernie ombilicale	1	5,6	0	0,0

Appareil ou système/terme normalisé	Somatropine 0.047 mg/kg/jour N = 18		Groupe témoin N = 19	
	n	%	n	%
Vomissements	2	11,1	1	5,3
INFECTIONS ET INFESTATIONS				
Amygdalite aiguë	4	22,2	0	0,0
Bronchite	3	16,7	3	15,8
Infection de l'oreille	1	5,6	0	0,0
Infection fébrile	2	11,1	1	5,3
Gastroentérite	2	11,1	1	5,3
Rougeole	0	0,0	1	5,3
Rhinopharyngite	2	11,1	0	0,0
Otite moyenne	1	5,6	1	5,3
Otite moyenne aiguë	0	0,0	1	5,3
Rhinite	2	11,1	0	0,0
Rubéole	1	5,6	0	0,0
Scarlatine	1	5,6	1	5,3
Sinusite	1	5,6	0	0,0
Infection cutanée	1	5,6	0	0,0
Amygdalite	3	16,7	0	0,0
INFECTIONS ET INFESTATIONS				
Infection des voies respiratoires supérieures	2	11,1	1	5,3
Varicelle	0	0,0	1	5,3
Infection virale	2	11,1	0	0,0
Infection virale des voies respiratoires supérieures	0	0,0	1	5,3
BLESSURE, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS DE L'ADMINISTRATION				
Morsure d'arthropode	1	5,6	0	0,0
Commotion	1	5,6	0	0,0
Chute	1	5,6	0	0,0
Fracture du pied	1	5,6	0	0,0

Appareil ou système/terme normalisé	Somatropine 0.047 mg/kg/jour N = 18		Groupe témoin N = 19	
	n	%	n	%
Lésion cutanée	1	5,6	0	0,0
TROUBLES DES TISSUS MUSCULOSQUELETTIQUES ET CONJONCTIFS				
Arthralgie	1	5,6	0	0,0
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX				
Perturbation de l'attention	1	5,6	0	0,0
Étourdissements	1	5,6	0	0,0
Céphalées	4	22,2	0	0,0
Altération mentale	1	5,6	0	0,0
Absence épileptique (petit mal)	1	5,6	0	0,0
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES				
Leucocyturie	1	5,6	0	0,0
TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET DES SEINS				
Balanite	0	0,0	1	5,3
Induration mammaire	1	5,6	0	0,0
Gonflement des seins	1	5,6	0	0,0
Gynécomastie	1	5,6	0	0,0
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX				
Asthme	0	0,0	1	5,3
Toux	1	5,6	0	0,0
Douleur pharyngolaryngée	1	5,6	0	0,0
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS				
Dermite allergique	1	5,6	0	0,0
Dermite atopique	1	5,6	0	0,0
Eczéma	1	5,6	0	0,0
Hyperhidrose	1	5,6	0	0,0
Névrodermite	1	5,6	1	5,3
Prurit	1	5,6	0	0,0
Psoriasis	1	5,6	0	0,0

Appareil ou système/terme normalisé	Somatropine 0.047 mg/kg/jour N = 18		Groupe témoin N = 19	
	n	%	n	%
INTERVENTIONS CHIRURGICALES ET MÉDICALES				
Adénoïdectomie	0	0,0	1	5,3
Adéno-amygdalectomie	0	0,0	1	5,3
Myringotomie	0	0,0	1	5,3
Ablation de polypes nasaux	0	0,0	1	5,3
Cure de hernie ombilicale	1	5,6	0	0,0

Essais cliniques menés chez des enfants de petite taille idiopathique

Dans les études avec le produit de référence sur la petite taille idiopathique, les effets indésirables respiratoires observés le plus fréquemment, chez $\geq 5\%$ des sujets, incluaient les infections et les infestations (infections des voies respiratoires supérieures, grippe, amygdalite et rhinopharyngite).

Parmi les 15 sujets ayant souffert d'une infection des voies respiratoires supérieures pendant l'étude déterminante avec le produit de référence, huit étaient prépubères et recevaient de la somatropine à la dose de 0,033 mg/kg/jour, alors que les sept autres (dont six étaient prépubères et un, pubère) la recevaient somatropine à la dose de 0,067 mg/kg/jour.

La grippe a touché quatre sujets (dont trois étaient prépubères et un, pubère) du groupe 0,067 mg/kg/jour et cinq sujets du groupe 0,033 mg/kg/jour. Par ailleurs, seuls des patients prépubères sous somatropine ont fait état d'une rhinopharyngite (dont quatre dans le groupe 0,033 mg/kg/jour et deux dans le groupe 0,067 mg/kg/jour).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

Des effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques chez les adultes et les patients pédiatriques ont été décrits par indication dans section 8.2 ci-dessus.

8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

Comme ces manifestations sont signalées sur une base volontaire et que le nombre de patients sous traitement est incertain, il n'est pas toujours possible d'évaluer de manière fiable leur fréquence ni d'établir une relation causale avec l'utilisation de la somatropine. Les effets indésirables signalés chez les enfants et les adultes depuis la commercialisation du produit sont les mêmes que ceux qui ont été mentionnés précédemment (voir [8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques](#)).

Des cas de leucémie ont été signalés chez un petit nombre d'enfants qui présentaient un déficit en hormone de croissance et qui ont été traités par la somatropine, le somatrem (rhGH méthionylée) ou une hormone de croissance d'origine hypophysaire. On ne peut cependant affirmer si ces cas sont liés au traitement, au déficit en hormone de croissance proprement dit ou à d'autres traitements administrés en concomitance telle la radiothérapie. Compte tenu des données dont ils disposent à l'heure actuelle, les experts n'ont pas été en mesure d'établir une relation causale avec l'hormonothérapie. Le risque chez les enfants ayant un déficit en hormone de croissance, s'il en existe un, reste à déterminer (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant l'emploi approprié de la somatropine : céphalées (enfants et adultes), gynécomastie (enfants) et pancréatite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), éruption cutanée (enfants et adultes), prurit (enfants et adultes) et urticaire (enfants et adultes).

Des réactions d'hypersensibilité générales graves, y compris des réactions anaphylactiques et un oedème angioneurotique, ont été signalées durant le traitement par des produits à base de somatropine après leur commercialisation (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)).

De nouveaux cas de diabète de type 2 ont été signalés.

Des cas d'épiphyse fémorale supérieure et de maladie de Legg-Perthes-Calvé (ostéochondrite primitive de la hanche) ont été signalés chez des enfants traités par l'hormone de croissance. Aucun lien de causalité n'a été établi avec la somatropine.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les interactions entre la somatropine et d'autres médicaments n'ont fait l'objet d'aucune étude étant donné que la séquence d'acides aminés de la somatropine recombinante est la même que celle de l'hormone de croissance hypophysaire.

9.4 Interactions médicament-médicament

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 (CYP450)

Selon certaines données publiées, un traitement par l'hormone de croissance augmente la clairance de l'antipyrine sous la médiation du cytochrome P450 [CP450]) chez l'humain. Ces données portent à croire que l'administration d'hormone de croissance peut modifier la clairance des composés métabolisés par les enzymes hépatiques du CP450 (comme les corticostéroïdes, les stéroïdes sexuels, les anticonvulsivants et la cyclosporine). Une surveillance étroite est donc conseillée lorsque l'hormone de croissance est administrée en association avec d'autres médicaments connus pour être métabolisés par les enzymes hépatiques du CP450.

11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1

La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β HSD-1) est une enzyme microsomale essentielle à la conversion de la cortisone en cortisol, son métabolite actif, dans les tissus hépatiques et les tissus adipeux. L'hormone de croissance et la somatropine inhibent cette enzyme. C'est pourquoi les

personnes dont le déficit en hormone de croissance n'est pas traité présentent un taux relativement plus élevé de 11 β HSD-1 et de cortisol sérique. L'instauration d'un traitement par la somatropine peut avoir pour effet d'inhiber la 11 β HSD-1, de réduire les taux sériques de cortisol et, par conséquent, de révéler une insuffisance surrénale centrale (secondaire) non diagnostiquée. Un traitement substitutif par des glucocorticoïdes pourrait ainsi s'imposer chez les patients traités par la somatropine. Par ailleurs, les patients ayant reçu un diagnostic d'insuffisance surrénale qui sont déjà sous glucocorticoïdes pourraient devoir en augmenter les doses d'entretien ou les doses administrées en situation de stress une fois mis en route le traitement par la somatropine, surtout s'ils prennent de l'acétate de cortisone ou de la prednisone, dont la conversion en métabolites biologiquement actifs dépend de l'activité de la 11 β HSD-1.

Glucocorticothérapie concomitante

Un traitement concomitant avec des glucocorticoïdes peut inhiber l'effet stimulants de l'hormone de croissance sur la croissance. Par conséquent, il faut en régler la dose avec soin chez les enfants ayant un déficit en hormone de croissance et en hormone adrénocorticotrope (ACTH). Il convient donc de surveiller attentivement les répercussions possibles du traitement par des glucocorticoïdes sur la croissance des patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – 11 \$\beta\$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1](#)).

Les patients ayant un déficit en ACTH doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de prévenir une insuffisance surrénale.

Estrogènes administrés par voie orale

Les patientes sous estrogénothérapie substitutive orale peuvent avoir besoin de doses de somatropine plus élevées pour atteindre l'objectif thérapeutique prédéfini. Si une femme traitée par la somatropine entreprend une estrogénothérapie orale, il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de somatropine afin que le taux sérique d'IGF-1 demeure dans la fourchette des valeurs normales pour l'âge. Cependant, la dose hebdomadaire maximale recommandée ne doit pas être dépassée.

Si une femme traitée par la somatropine cesse une estrogénothérapie orale, il pourrait être nécessaire de réduire la dose de somatropine afin d'éviter un taux excessif d'hormone de croissance et/ou des effets indésirables.

Insuline et/ou hypoglycémiantes oraux/injectables

Il pourrait être nécessaire de modifier les doses d'insuline et/ou d'hypoglycémiantes oraux ou injectables chez les diabétiques qui entreprennent un traitement par la somatropine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Tableau 13 : Interactions médicamenteuses établies ou possibles avec Omnitrope

Classe thérapeutique	Effet	Commentaire clinique
Glucocorticoïdes	Un traitement concomitant avec des glucocorticoïdes peut inhiber l'effet favorisant la croissance de l'hormone de croissance humaine.	Les patients traités avec des glucocorticoïdes de substitution pour un hypoadrénalisme nécessitent une évaluation vigilante de leur dose de substitution de glucocorticoïdes et peuvent nécessiter une augmentation de leurs doses d'entretien lors de la prise d'hormone de croissance.
11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1	Le traitement par la somatropine peut inhiber la 11 β HSD-1 et réduire le cortisol sérique et le déficit en hormone de croissance n'est pas traité peut augmenter la 11 β HSD-1 et le cortisol sérique	Un traitement substitutif par des glucocorticoïdes peut être nécessaire chez les patients traités par la somatropine avec une surveillance attentive de la croissance afin d'évaluer l'impact potentiel du traitement par les glucocorticoïdes sur la croissance.
Cytochrome P450	La somatropine peut être un inducteur du CP450 3A4 lorsqu'elle est administrée en association avec des médicaments connus pour être métabolisés par les enzymes hépatiques du CP450.	Les patients doivent être surveillés pour évaluer l'efficacité clinique de ces médicaments.
Insuline et agents anti-hypoglycémiant	Les patients atteints de diabète sucré qui reçoivent de la somatropine en concomitance peuvent nécessiter un ajustement de leurs doses d'insuline et/ou d'un autre agent anti-hypoglycémiant.	La somatropine peut induire un état de résistance à l'insuline; les patients qui reçoivent de la somatropine doivent être surveillés afin de détecter tout métabolisme anormal du glucose et/ou cas de diabète sucré. L'apparition d'un diabète sucré de type 2 a été rapportée chez les enfants et les adultes recevant de la somatropine.

Classe thérapeutique	Effet	Commentaire clinique
Estrogènes administrés par voie orale	Les patientes sous estrogénothérapie substitutive orale peuvent avoir besoin de doses de somatropine plus élevées pour atteindre l'objectif thérapeutique prédéfini.	Si une femme traitée par la somatropine entreprend une estrogénothérapie orale, il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose de somatropine afin que le taux sérique d'IGF-1 demeure dans la fourchette des valeurs normales pour l'âge. Cependant, la dose hebdomadaire maximale recommandée ne doit pas être dépassée. Si une femme traitée par la somatropine cesse une estrogénothérapie orale, il pourrait être nécessaire de réduire la dose de somatropine afin d'éviter un taux excessif d'hormone de croissance et/ou des effets indésirables.

Légende : ACTH = Hormone corticotrope

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La somatropine (pour injection) est une hormone polypeptidique produite par recombinaison génétique. La séquence d'acides aminés du produit est identique à celle de l'hormone de croissance hypophysaire humaine. La somatropine stimule la croissance staturale des enfants ayant un déficit en hormone de croissance.

In vitro, les épreuves cliniques et précliniques ont montré que la somatropine est équivalente à l'hormone de croissance hypophysaire sur le plan thérapeutique, et qu'il a un profil pharmacocinétique comparable chez les adultes en santé.

10.2 Pharmacodynamie

Chez l'enfant, le traitement du déficit en hormone de croissance par somatropine accélère la vitesse de croissance et augmente le taux d'IGF-1 (facteur de croissance insulino-mimétique de type 1) dans des proportions similaires à celles que l'on observe après un traitement par l'hormone de croissance hypophysaire.

Chez l'adulte, le traitement du déficit en hormone de croissance par somatropine élève les taux sériques d'IGF-1 à un niveau normal, en plus d'améliorer la composition corporelle et la qualité de vie.

On a par ailleurs démontré que somatropine et l'hormone de croissance hypophysaire exercent les actions décrites dans les paragraphes qui suivent.

Croissance tissulaire

- Croissance du squelette : La somatropine stimule la croissance du squelette chez les enfants ayant un déficit en hormone de croissance. La croissance staturale mesurable observée après l'administration de somatropine ou d'hormone de croissance hypophysaire est le résultat de l'action exercée sur le cartilage de conjugaison des os longs. Les taux sériques d'IGF-1, qui pourraient contribuer à la croissance du squelette, sont généralement bas chez les enfants ayant un déficit en hormone de croissance, mais tendent à augmenter au cours du traitement par somatropine, tout comme les taux sériques moyens de phosphatase alcaline.
- Croissance cellulaire : Il a été démontré qu'il y a moins de cellules musculaires squelettiques chez les enfants de courte stature qui présentent un déficit en hormone de croissance endogène comparativement à la population d'âge pédiatrique normale. Le traitement par la somatropine pour injection permet une augmentation à la fois du nombre et de la taille des cellules musculaires squelettiques.

Métabolisme des protéines

La croissance staturale est facilitée en partie par la synthèse accrue de protéines cellulaires. L'instauration d'un traitement par l'hormone de croissance hypophysaire est suivie d'une rétention azotée, qui se manifeste par une diminution de l'azote uréique sanguin et de l'excrétion urinaire d'azote. Le traitement par somatropine entraîne une baisse similaire de l'azote uréique sanguin. Chez les adultes présentant un déficit en hormone de croissance, le traitement par somatropine stimule la synthèse protéique et augmente la masse corporelle maigre dans l'ensemble.

Métabolisme des glucides

Les enfants atteints d'hypopituitarisme présentent parfois une hypoglycémie à jeun, laquelle est améliorée avec un traitement par la somatropine. De fortes doses d'hormone de croissance peuvent altérer la tolérance au glucose.

Métabolisme des lipides

Chez les patients présentant un déficit en hormone de croissance, l'administration de somatropine

recombinante a entraîné la mobilisation des lipides, une réduction des réserves de graisse corporelle et une augmentation des taux d'acides gras plasmatiques.

Métabolisme minéral

Tout comme l'hormone de croissance hypophysaire, la somatropine provoque une rétention du sodium, du potassium et du phosphore chez l'enfant. Chez l'adulte traité, les taux d'ostéocalcine et de procollagène augmentent de façon notable. Le traitement par somatropine ou l'hormone de croissance hypophysaire est associé à une hausse des concentrations sériques de phosphate inorganique chez les patients ayant un déficit en hormone de croissance, mais ne modifie pas de façon significative la calcémie. L'hormone de croissance pourrait cependant augmenter la calciurie.

Qualité de vie

Des améliorations notables de la qualité de vie, telle qu'évaluée à l'aide du questionnaire Nottingham Health Profile, ont été observées sur les plans de l'énergie et du sommeil au sein du groupe traité par l'hormone de croissance par comparaison avec le groupe placebo. Le score total du bien-être obtenu à l'échelle PGWB (Psychological General Well-Being) a été nettement meilleur dans le groupe traité que dans le groupe témoin. Une tendance à l'amélioration a été notée dans le groupe traité pour ce qui est des paramètres de l'anxiété, de la dépression et du bien-être positif, mais l'effet du traitement n'était pas statistiquement significatif.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Le profil pharmacocinétique de somatropine est similaire après administration intramusculaire et après administration sous-cutanée. Aucune différence significative n'a été notée entre les deux voies d'administration pour ce qui est du délai d'obtention de la concentration maximale (Tmax), de la concentration maximale (Cmax) et de l'aire sous la courbe.

L'absorption de somatropine est d'environ 80 % après injection sous-cutanée. Les concentrations sériques maximales sont atteintes de 3 à 4 heures après l'injection.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Omnitrope (somatropine pour injection) 5,8 mg/fiole :

Avant la reconstitution : Les fioles de Omnitrope (somatropine pour injection) et le diluant fourni pour Omnitrope sont stables lorsqu'ils sont conservés entre 2 et 8 °C. Éviter de congeler le diluant pour Omnitrope. Les dates de péremption sont mentionnées sur les étiquettes.

Après la reconstitution :

Omnitrope 5,8 mg/fiole est fourni avec un diluant, de l'eau bactériostatique pour injection, qui contient 1,5 % d'alcool benzylique comme agent de conservation. Le contenu de la fiole doit être utilisé dans les 28 jours et réfrigéré entre 2 et 8 °C après la reconstitution. La cartouche contenant la solution de Omnitrope reconstituée doit rester dans le stylo injecteur Omnitrope Pen L et doit aussi être réfrigérée entre 2 et 8 °C.

Réfrigérer Omnitrope entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Omnitrope est sensible à la lumière et doit être conservé dans la boîte.

Omnitrope (somatropine pour injection) 5,0 mg/1,5 mL, 10,0 mg/1,5 mL et 15,0 mg/1,5 mL :

Cartouches de Omnitrope pour utilisation avec les stylos injecteurs Omnitrope® Surepal 5, Omnitrope® Surepal 10 et Omnitrope® Surepal 15.

- Tenir hors de la vue et hors de portée des enfants.
- Conserver dans l’emballage d’origine pour les protéger de la lumière.
- Conserver à une température comprise entre 2 et 8 °C (au réfrigérateur). Ne pas congeler.
- Utiliser une glacière pour transporter le ou les emballages lors des déplacements.
- Après la première injection, la cartouche doit demeurer dans le stylo injecteur et le tout doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C pour une durée maximale de 28 jours (voir les instructions d’utilisation du stylo injecteur).
- Ne pas utiliser le produit après la date de péremption indiquée sur l’étiquette et l’emballage.
- Ne pas utiliser Omnitrope s’il a été congelé ou soumis à des températures élevées.
- Ne pas utiliser Omnitrope si vous remarquez que la solution est trouble ou si elle contient des particules.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction de manipulation spéciale n'a été identifiée.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

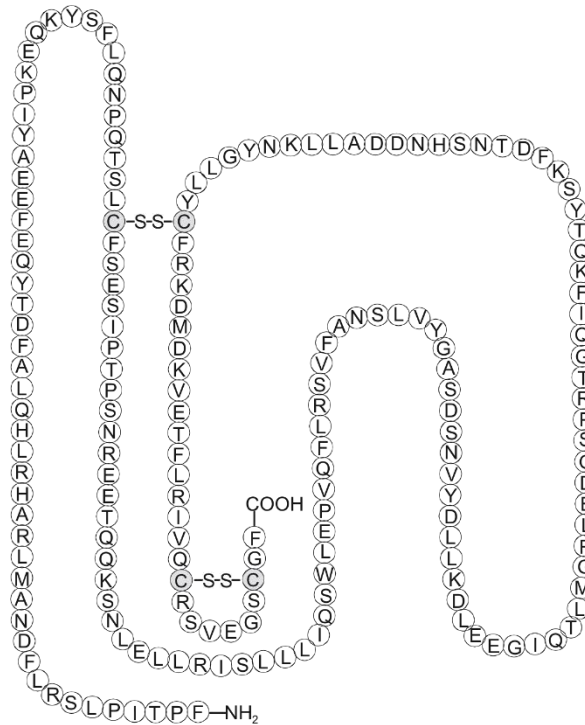
Nom propre : Somatropine

Nom chimique : Hormone de croissance humaine recombinante (HChr)

Formule moléculaire : $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$ (191 résidus d'acide aminé)

Masse moléculaire : 22 125 daltons

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.4 Essais cliniques – Médicament biologique de référence

Études d'efficacité et d'innocuité

Chez l'enfant

La réponse à un traitement par GENOTROPIN à 5,3 mg/mL et à 1,3 mg/mL a été vérifiée dans le cadre de l'étude KIGS (Kabi International Growth Study). À cette fin, 46 patients ont reçu la préparation à 5,3 mg/mL, et 342, la préparation à 1,3 mg/mL, à raison de 0,17 à 0,23 UI/kg/semaine pendant au moins un an pour traiter un déficit en hormone de croissance. Après 12 mois de traitement par GENOTROPIN, la taille moyenne des sujets ayant reçu la dose de 1,3 mg/mL est passée de $123,5 \pm 19,2$ cm à $131,9 \pm 18,8$ cm, et celle des sujets du groupe à 5,3 mg/mL est passée de $125,0 \pm 20,2$ à $139,1 \pm 17,1$ cm. Ainsi, bien que les deux teneurs ne se soient pas révélées équivalentes sur le plan de la biodisponibilité, elles ont été efficaces en contexte clinique.

Retard de croissance intra-utérin

Enfants ayant un retard de croissance intra-utérin (RCIU) non rattrapé à l'âge de 2 ans : On a évalué l'innocuité et l'efficacité de GENOTROPIN dans le traitement de cas de RCIU au cours de quatre essais cliniques déterminants ouverts avec répartition aléatoire et comparaison contre placebo portant sur trois groupes parallèles (deux étant traités par la somatropine et le dernier n'étant pas traité [groupe témoin]). Ces essais ont été menés dans divers centres en France, en Suède, en Finlande, au Danemark, en Norvège, en Allemagne et en Belgique. Dans tous les cas, le score Z pour la vitesse de croissance staturale (VCS) était le paramètre principal. Comme ce paramètre représente la variation de la taille au cours d'une période donnée (habituellement un an), c'est celui qui se prête le mieux à des comparaisons entre les groupes de traitement en période de croissance rapide (par exemple, la croissance de rattrapage). On a mesuré le score Z pour la VCS sur deux périodes de 12 mois, la première allant du début au 12^e mois de l'étude, et la seconde, du 12^e au 24^e mois. La taille était mesurée au moyen d'un stadiomètre de Harpenden ou d'une autre toise murale; cette mesure est largement utilisée comme façon d'évaluer la réponse au traitement. De plus, afin de réduire les biais au minimum, on a évalué les effets du médicament par comparaison à un groupe non traité, à l'aide de méthodes statistiques intégrant un facteur de correction pour les comparaisons multiples.

Après une période d'observation de 12 mois, les patients (âgés de 2 à 8 ans) ont été répartis de façon aléatoire et ont reçu GENOTROPIN (deux doses dans chaque étude, la plupart du temps 0,24 et 0,48 mg/kg/semaine) en injections sous-cutanées quotidiennes ou n'ont reçu aucun traitement pendant les 24 premiers mois des études. Après ces 24 mois, tous les patients recevaient GENOTROPIN.

Les patients traités par GENOTROPIN, à quelque dose que ce soit, ont considérablement grandi au cours des 24 premiers mois, par rapport à ceux qui n'ont pas été traités. L'accélération de la croissance des enfants sous hormone de croissance qui avaient un RCIU était fonction de la dose. Au début de l'étude, le score Z moyen pour la VCS était de $-1,1 \pm 1,1$ pour les témoins ($n = 72$), de $-1,2 \pm 1,4$ pour le groupe ayant reçu la dose de 0,033 mg/kg/jour ($n = 104$) et de $-1,2 \pm 1,1$ pour le groupe ayant reçu la dose de 0,067 mg/kg/jour ($n = 117$). Par la suite, dans chacun des groupes précités, ce paramètre a pris les valeurs suivantes : $-0,8 \pm 1,2$ ($n = 76$), $2,5 \pm 1,8$ ($n = 105$) et $4,4 \pm 2,1$ ($n = 117$) au cours de la

première année; puis $-0,7 \pm 1,0$ (n = 59), $0,9 \pm 1,8$ (n = 105) et $2,1 \pm 2,0$ (n = 117) au cours de la deuxième année (voir le tableau 14).

Les enfants qui ont reçu 0,48 mg/kg/semaine ont connu une amélioration notable du score Z pour la taille (paramètre secondaire), comparativement à ceux qui ont reçu 0,24 mg/kg/semaine. Au début de l'étude, le score Z pour la taille était de $-3,1 \pm 0,9$ pour les témoins (n = 40), de $-3,2 \pm 0,8$ pour le groupe traité par la dose de 0,033 mg/kg/jour (n = 76) et de $-3,4 \pm 1,0$ pour le groupe traité par la dose de 0,067 mg/kg/jour (n = 93). Après 24 mois de traitement, les paramètres avaient pris les valeurs suivantes dans ces groupes : $-2,9 \pm 0,9$ (n = 40), $-2,0 \pm 0,8$ (n = 76) et $-1,7 \pm 1,0$ (n = 93). La somatropine a donc entraîné une augmentation de la taille chez les enfants de petite taille ayant un RCIU (variation du score Z de 1,2 à la dose de 0,033 mg/kg/jour et de 1,7 à 0,067 mg/kg/jour) (tableau 15). Ces deux doses ont entraîné une croissance moins rapide, mais toutefois constante, entre les 24e et 72e mois de l'étude.

TABLEAU 14 : EFFICACITÉ DE GENOTROPIN DANS LES CAS DE RCIU

	(Moyenne \pm ET)		
	GENOTROPIN (0,24 mg/kg/semaine)	GENOTROPIN (0,48 mg/kg/semaine)	Absence de traitement (groupe témoin)
Score Z moyen pour la VCS Score Z initial	$-1,2 \pm 1,4$ (n = 104)	$-1,2 \pm 1,1$ (n = 117)	$-1,1 \pm 1,1$ (n = 72)
Score Z pour la VCS au 12 ^e mois	$2,5^* \pm 1,8$ (n = 105)	$4,4^* \pm 2,1$ (n = 117)	$-0,8 \pm 1,2$ (n = 76)
Score Z pour la VCS au 24 ^e mois	$0,9^* \pm 1,8$ (n = 105)	$2,1^* \pm 2,0$ (n = 117)	$-0,7 \pm 1,0$ (n = 59)

* p = 0,0001 par rapport au groupe témoin

TABLEAU 15 : EFFICACITÉ DE GENOTROPIN DANS LES CAS DE RCIU

	(Moyenne \pm ET)		
	GENOTROPIN (0,24 mg/kg/semaine) n=76	GENOTROPIN (0,48 mg/kg/semaine) n=93	Absence de traitement (groupe témoin) n=40
Score Z pour la taille Score Z initial	$-3,2 \pm 0,8$	$-3,4 \pm 1,0$	$-3,1 \pm 0,9$
Score Z au 24 ^e mois	$-2,0 \pm 0,8$	$-1,7 \pm 1,0$	$-2,9 \pm 0,9$
Variation du score Z entre le début et le 24 ^e mois de l'étude	$1,2^* \pm 0,5$	$1,7^* \pm 0,6$	$0,1 \pm 0,3$

* p = 0,0001 par rapport au groupe témoin

† p = 0,0001 par rapport au groupe traité par GENOTROPIN à raison de 0,24 mg/kg/semaine

On a de plus procédé à une analyse supplémentaire de la variation du score Z pour la taille entre le début et le 24^e mois de l'étude; cette fois-ci, les covariables étaient le score Z pour la taille au début de l'étude, l'âge au début de l'étude et le sexe des enfants. Il en est ressorti que la somatropine entraîne une variation plus marquée du score Z pour la taille lorsque l'enfant est plus jeune, mais que l'effet demeure quand même important pour les enfants qui ont jusqu'à 8 ans au début du traitement.

Les sujets des quatre essais multicentriques à répartition aléatoire sur l'innocuité et l'efficacité de GENOTROPIN dans les cas de RCIU ont fait l'objet d'un suivi à titre de témoins ou de patients traités pendant 2 et 6 ans, respectivement. Parmi les 188 patients, 49 ont été suivis pendant 2 ans à titre de témoins, 62 ont reçu un traitement continu par GENOTROPIN pendant 6 ans, et 77 ont reçu un traitement discontinu par GENOTROPIN pendant 6 ans. Des 62 patients sous traitement continu, 35 recevaient quotidiennement une dose de 33 mcg/kg de poids corporel par jour, alors que 27 recevaient une dose quotidienne de 67 mcg/kg/jour. Dans le cas des 77 patients sous traitement discontinu, GENOTROPIN a été administré pendant 2 à 3 ans, puis ne l'a plus été pendant 1 à 2 ans, à la suite de quoi le traitement a parfois été repris à la dose de 33 mcg/kg/jour, le tout sur 6 ans en moyenne.

Au début de ces études, l'âge moyen des 188 patients était de 5,2 ans (extrêmes : 2 et 8 ans), et le score Z moyen pour la taille était de -3,4. Au bout de 2 ans, le groupe témoin avait grandi de $0,1 \pm 0,1$ ET par rapport au début de l'étude (non représenté au tableau 16). Le traitement continu aux doses de 33 et de 67 mcg/kg/jour pendant 2 ans a occasionné une croissance staturale de 1,2 et de 1,7 ET respectivement par rapport à la valeur initiale; cette croissance a été de 2,1 et de 2,6 ET respectivement après 6 ans dans les mêmes groupes. La comparaison aux témoins n'était plus possible après 2 ans. Le score Z pour la taille après 72 mois, dans tous les groupes, était supérieur à -2, c'est-à-dire dans les limites de la normale.

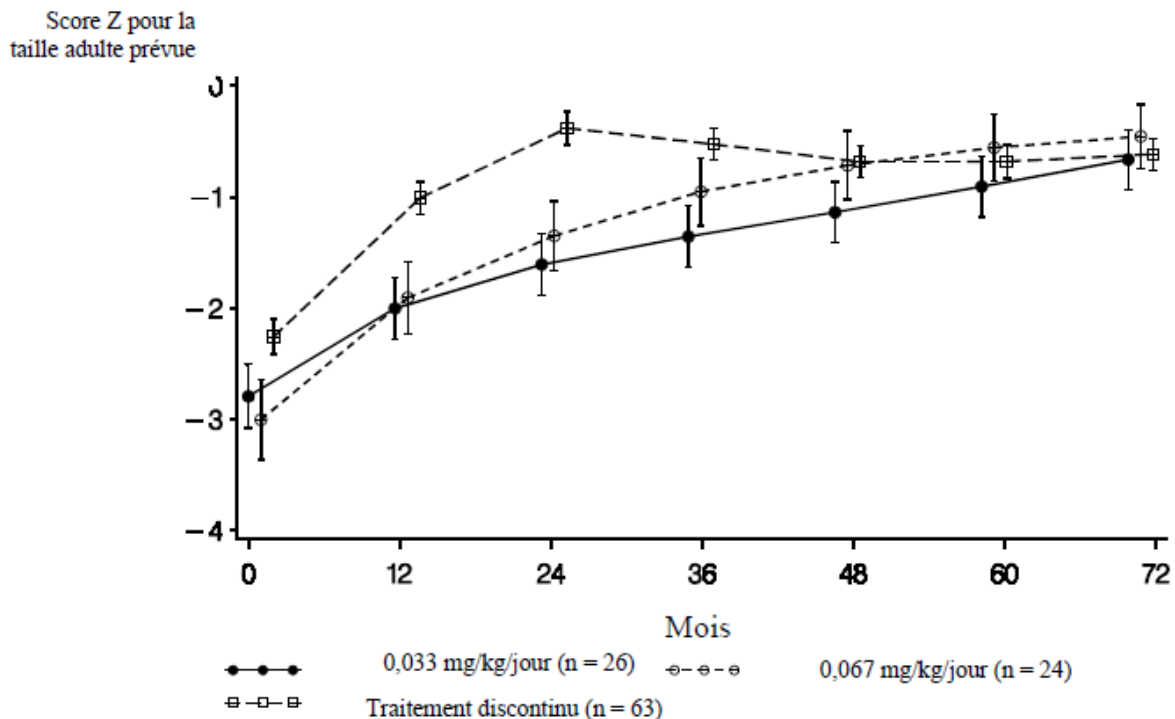
TABLEAU 16 : Effet de l'absence de traitement, d'un traitement discontinu ou d'un traitement continu sur le score Z pour la taille entre le 24^e et le 72^e mois – population traitée selon le protocole, des mois 0 à 72

Score Z moyen pour la taille	Groupe de traitement			
	Traitement discontinu/aucune reprise n = 15	Traitement discontinu/avec reprises n = 50	Traitement continu 0,033 mg/kg/jour n = 27	Traitement continu 0,067 mg/kg/jour n = 25
Variation entre le début et le 24 ^e mois de l'étude	2,4	1,7	1,2	1,7
Variation entre le début et le 72 ^e mois de l'étude	1,6	1,6	2,1	2,6
Variation entre le 24 ^e et le 72 ^e mois	-0,8	-0,1	0,9	0,9
Score Z pour la taille au 72 ^e mois	-1,7	-1,6	-1,4	-1,3

Légende : Traitement continu/aucune reprise = patients qui n'ont pas reçu de traitement entre le 24e et le 72e mois; Traitement discontinu/avec reprises = patients qui ont reçu un traitement entre le 24e et le 72e mois

La figure 2 représente le score Z moyen pour la taille adulte prévue entre le début et le 72^e mois de l'étude. Comme on pouvait s'y attendre, les courbes illustrant cette valeur sur la période de 72 mois ont une allure comparable à celle des courbes du score Z pour la taille non ajusté. Dans tous les groupes de traitement, les courbes du score Z pour la taille adulte prévue avoisinaient le 0, ce qui témoigne d'une normalisation de la taille de l'enfant après correction pour le potentiel génétique.

FIGURE 2. EFFET DE LA SOMATROPINE SUR LE SCORE Z MOYEN (± ERREUR TYPE) POUR LA TAILLE ADULTE PRÉVUE POPULATION TRAITÉE SELON LE PROTOCOLE DES MOIS 0 À 72



Remarque : 13 patients exclus (1 dans le groupe à 0,033 mg/kg/jour, 1 dans le groupe à 0,067 mg/kg/jour et 11 dans le groupe sous traitement discontinu) puisqu'on ne disposait pas de certaines observations à leur sujet

Syndrome de Turner

Deux essais cliniques ouverts à répartition aléatoire ont été réalisés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de GENOTROPIN chez des patientes de petite taille atteintes du syndrome de Turner. Celles-ci ont été traitées par GENOTROPIN seulement ou par GENOTROPIN et une hormonothérapie d'appoint (éthinyloestradiol ou oxandrolone). Au total, 38 patientes ont reçu la monothérapie par GENOTROPIN. Vingt-deux patientes de l'étude 055 et 16 patientes de l'étude 092 ont été traitées durant 12 mois. La dose de GENOTROPIN utilisée variait entre 0,13 et 0,33 mg/kg/semaine.

Le score Z pour la VCS et la taille est exprimé d'après les normes de référence de Tanner (étude 055) ou de Sempé (étude 092) pour des enfants d'âge identique et de taille normale de même que d'après les normes établies par Ranke (dans les deux études) pour des patientes d'âge identique atteintes du syndrome de Turner, mais non traitées.

Les deux études ont révélé une augmentation statistiquement significative de toutes les variables de croissance linéaire (VCS moyenne, score Z pour la VCS et score Z pour la taille) par rapport aux valeurs initiales, à la suite du traitement par GENOTROPIN (voir le tableau 17). L'augmentation a été plus marquée durant l'étude 055, pendant laquelle les patientes ont reçu de plus fortes doses de GENOTROPIN.

TABLEAU 17 : PARAMÈTRES DE CROISSANCE (MOYENNE ± ET) APRÈS 12 MOIS DE TRAITEMENT PAR GENOTROPIN CHEZ DES FILLETES ATTEINTES DU SYNDROME DE TURNER AU COURS DE DEUX ESSAIS OUVERTS

	GENOTROPIN 0,33 mg/kg/semaine Étude 055, n = 22	GENOTROPIN De 0,13 à 0,23 mg/kg/semaine Étude 092, n = 16
Vitesse de croissance staturale (cm/année)		
Valeur initiale	4,1 ± 1,5	3,9 ± 1,0
Valeur au 12e mois	7,8 ± 1,6	6,1 ± 0,9
Variation (IC à 95 %)	3,7 (3,0, 4,3)	2,2 (1,5, 2,9)
Score Z pour la vitesse de croissance staturale (normes de Tanner/Sempé)	(n=20)	
Valeur initiale	-2,3 ± 1,4	-1,6 ± 0,6
Valeur au 12e mois	2,2 ± 2,3	0,7 ± 1,3
Variation (IC à 95 %)	4,6 (3,5, 5,6)	2,2 (1,4, 3,0)
Score Z pour la vitesse de croissance staturale (norme de Ranke)		
Valeur initiale	-0,1 ± 1,2	-0,4 ± 0,6
Valeur au 12e mois	4,2 ± 1,2	2,3 ± 1,2
Variation (IC à 95 %)	4,3 (3,5, 5,0)	2,7 (1,8, 3,5)
Score Z pour la taille (normes de Tanner/Sempé)		
Valeur initiale	-3,1 ± 1,0	-3,2 ± 1,0
Valeur au 12e mois	-2,7 ± 1,1	-2,9 ± 1,0
Variation (IC à 95 %)	0,4 (0,3, 0,6)	0,3 (0,1, 0,4)
Score Z pour la taille (norme de Ranke)		

TABLEAU 17 : PARAMÈTRES DE CROISSANCE (MOYENNE ± ET) APRÈS 12 MOIS DE TRAITEMENT PAR GENOTROPIN CHEZ DES FILLETES ATTEINTES DU SYNDROME DE TURNER AU COURS DE DEUX ESSAIS OUVERTS

	GENOTROPIN 0,33 mg/kg/semaine Étude 055, n = 22	GENOTROPIN De 0,13 à 0,23 mg/kg/semaine Étude 092, n = 16
Valeur initiale	-0,2 ± 0,8	-0,3 ± 0,8
Valeur au 12e mois	0,6 ± 0,9	0,1 ± 0,8
Variation (IC à 95 %)	0,8 (0,7, 0,9)	0,5 (0,4, 0,5)

Norme de Ranke établie en fonction de patientes d'âge identique atteintes du syndrome de Turner, mais non traitées.

Normes de Tanner/Sempé établies en fonction d'enfants d'âge identique et de taille normale.

p < 0,05 pour toutes les variations par rapport à la valeur initiale

Petite taille idiopathique

On a évalué l'efficacité et l'innocuité à long terme de GENOTROPIN dans des cas de petite taille idiopathique au cours d'un essai clinique ouvert à répartition aléatoire ayant réuni 105 enfants prépubères de petite taille dite idiopathique ainsi que dans un essai ouvert d'appoint de petite envergure et à répartition aléatoire qui regroupait 37 enfants prépubères de petite taille idiopathique. Aux fins de l'essai déterminant, les patients étaient recrutés s'ils étaient de petite taille et si la sécrétion stimulée d'hormone de croissance était > 10 ng/mL. Étant donné que les critères relatifs à la petite taille idiopathique ont été appliqués a posteriori, les patients présentant un RCIU et les patients pubères ont été retranchés des 177 patients recrutés à l'origine. On a suivi l'évolution de la croissance staturale de tous les patients pendant 12 mois, puis on a procédé à une répartition aléatoire après laquelle les patients ont reçu GENOTROPIN ou ont seulement fait l'objet d'un suivi jusqu'à l'atteinte de leur taille définitive. Deux doses de GENOTROPIN ont été évaluées au cours de cet essai : 0,23 mg/kg/semaine (0,033 mg/kg/jour) et 0,47 mg/kg/semaine (0,067 mg/kg/jour). Les caractéristiques initiales des patients qui étaient encore prépubères au moment de la répartition aléatoire (n = 105) étaient les suivantes (moyenne ± ET) : âge chronologique de 11,4 (1,3) ans, score Z pour la taille à -2,4 (0,4), score Z pour la VCS à -1,1 (0,8), VCS à 4,4 (0,9) cm/an et score Z pour le taux d'IGF-1 à -0,8 (1,4). La médiane de la durée du traitement a été de 5,7 ans. Les scores Z pour la taille définitive sont présentés par groupe de traitement au tableau 18. GENOTROPIN a amélioré la taille définitive des patients par rapport aux sujets témoins. Le gain moyen observé quant à la taille définitive se chiffrait à 9,8 cm chez les filles et à 5,0 cm chez les garçons, après regroupement des résultats obtenus avec les deux doses, comparativement aux sujets témoins non traités. On a relevé un gain de 1 ET chez 10 % des sujets témoins, chez 50 % des sujets ayant reçu 0,23 mg/kg/semaine de GENOTROPIN et chez 69 % des sujets ayant reçu 0,47 mg/kg/semaine de GENOTROPIN.

TABLEAU 18 : SCORE Z POUR LA TAILLE DÉFINITIVE CHEZ LES PATIENTS PRÉPUBÈRES DE PETITE TAILLE IDIOPATHIQUE*

	Absence De traitement (n = 30)	GEN à 0,033 mg/kg/j (0,23 mg/kg/sem.) (n = 33)	GEN à 0,067 mg/kg/j (0,47 mg/kg/sem.) (n = 42)	GEN à 0,033 mg/kg/j (0,23 mg/kg/sem.) vs absence de traitement (IC à 95 %)**	GEN à 0,067 mg/kg/j (0,47 mg/kg/sem.) vs absence de traitement (IC à 95 %)**	GEN à 0,033 mg/kg/j (0,23 mg/kg/sem.) vs GEN à 0,067 mg/kg/j (0,47 mg/kg/sem.)**
Score Z pour la taille définitive moins score Z initial	0,41 (0,58)	0,95 (0,75)	1,36 (0,64)	+0,53 (0,20, 0,87) p=0,0022	+0,94 (0,63,1,26) p<0,0001	-0,41(-0,72,-0,10) p=0,0105
Score Z pour la taille définitive moins score Z pour la taille définitive prévue au début de l'étude	0,23 (0,66)	0,73 (0,63)	1,05 (0,83)	+0,60 (0,09, 1,11) p=0,0217	+0,90 (0,42,1,39) p=0,0004	-0,30(-0,69,0,09) p= 0,1272

*Valeurs moyennes (ET) observées.

** Moyennes (méthode des moindres carrés) d'après l'ANCOVA (le score Z pour la taille définitive de même que la différence entre score Z pour la taille définitive et le score Z pour la taille définitive prévue au début de l'étude ont été ajustés en fonction du score Z pour la taille au début de l'étude)

L'étude d'appoint CTN 89-050, ouverte, multicentrique et à répartition aléatoire, visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de GENOTROPIN chez des enfants prépubères ayant reçu un diagnostic de petite taille idiopathique. On a procédé à la répartition aléatoire des 37 patients qui répondaient aux critères d'admissibilité : 18 ont reçu GENOTROPIN à raison de 0,047 mg/kg de poids corporel par jour, et les 19 autres n'ont pas été traités et ont servi de témoins. Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité – la variation du score Z pour la taille en fonction de l'âge osseux après 36 mois – a été évalué dans la population en intention de traiter, c'est-à-dire 18 sujets dans chaque groupe pour lesquels on disposait d'au moins une mesure d'efficacité. Tous les sujets étaient prépubères au début de l'étude et le sont restés tout au long de celle-ci. Au bout de 36 mois, la valeur du paramètre principal avait augmenté de $0,34 \pm 1,60$ par rapport à la valeur initiale dans le groupe traité (n = 18) et avait diminué de $0,46 \pm 1,58$ ET dans le groupe témoin (n = 17), mais l'écart entre les variations moyennes (0,8 ET) n'a pas atteint le seuil de signification statistique (p = 0,192). Le score Z pour la taille, en revanche, a augmenté de façon significative par rapport à celui des témoins, tant au 12^e qu'au 36^e mois (p < 0,001), tout comme le score Z pour la VCS en fonction de l'âge osseux et le score Z pour la VCS (p < 0,001 dans chaque cas) aux deux périodes de mesure. Les variations moyennes (par rapport à la valeur initiale) de la taille (cm) et de la VCS (cm/année) ont été significativement plus marquées dans le groupe GENOTROPIN que dans le groupe témoin (p < 0,001 dans chaque cas). Les sujets ayant gagné au moins 1,0 ET pour ce qui est de la taille étaient significativement plus nombreux dans le groupe GENOTROPIN que dans le groupe témoin après 36 mois (p < 0,001). L'amélioration des paramètres de la croissance reposant sur l'âge chronologique a mieux permis de prévoir la réponse au traitement que les paramètres ajustés en fonction de l'âge osseux.

Chez l'adulte

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte

La poudre lyophilisée GENOTROPIN a été comparée à un placebo au cours de six essais cliniques à répartition aléatoire réunissant 172 adultes ayant un déficit en hormone de croissance. Après une période de traitement de 6 mois à double insu, durant laquelle 85 patients ont reçu GENOTROPIN, et les 87 autres, un placebo, les sujets qui y ont consenti ont reçu GENOTROPIN en mode ouvert pendant une période maximale de 24 mois. GENOTROPIN était administré chaque jour en injection sous-cutanée à la dose de 0,04 mg/kg/semaine pendant le premier mois et de 0,08 mg/kg/semaine pendant les mois suivants.

On a observé une modification bénéfique de la composition corporelle à la fin de la période de 6 mois chez les patients sous GENOTROPIN, par rapport aux patients du groupe placebo. La masse maigre, la teneur en eau et le rapport masse maigre/masse grasse ont augmenté, tandis que la masse grasse et le tour de taille ont diminué. Ces effets ont persisté lorsque le traitement a été poursuivi au-delà de 6 mois. La densité minérale osseuse avait chuté après 6 mois de traitement, mais a retrouvé sa valeur initiale après 12 mois de traitement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

16.2 Toxicologie non clinique – Médicament biologique de référence

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Une dose unique de 300 mg/kg de GENOTROPIN (somatropine pour injection) (soit plus de 8000 fois la dose prévue pour l'homme) a été administrée par voie sous-cutanée à des rats Sprague-Dawley; aucun cas de létalité n'a été constaté au cours de la période d'observation de 48 heures.

Toxicité à court terme

On a étudié la toxicité générale de GENOTROPIN chez des rats Sprague-Dawley à la suite de l'injection intramusculaire répétée de doses de 0,34 (0,125 mg), de 1,7 (0,625 mg) et de 8,14 (3,125 mg) UI/kg/jour. Un groupe témoin positif a reçu de la GH humaine (hGH) d'origine hypophysaire à 3,125 mg/jour, tandis qu'un groupe témoin négatif a reçu une solution de phosphate de glycine.

Aucun des rats n'est mort et aucun signe clinique résultant de l'effet de l'hormone n'a été observé. On a noté une augmentation du gain pondéral liée à la dose, par rapport aux animaux témoins, chez les femelles qui recevaient 0,625 ou 3,125 mg/kg/jour de somatropine recombinante. Les femelles ayant reçu de la hGH d'origine hypophysaire (3,125 mg/kg/jour) ont également eu un gain de poids accru.

Chez les mâles, le gain de poids a été comparable dans tous les groupes, y compris dans les groupes témoins. La consommation de nourriture des animaux traités se comparait à celle des témoins, sinon qu'elle a été plus importante chez les femelles ayant reçu 3,125 mg/kg/jour de somatropine recombinante ou de hGH d'origine hypophysaire.

L'analyse du poids des organes a révélé une augmentation statistiquement significative du poids absolu et relatif moyen combiné des surrénales chez les mâles, mais pas chez les femelles, ayant reçu 0,625 ou 3,125 mg/kg/jour de GENOTROPIN, de même que chez les mâles ayant reçu la hGH d'origine hypophysaire. On a relevé une légère hausse du poids moyen combiné des ovaires des femelles ayant reçu 3,125 mg/kg/jour de somatropine recombinante ou de hGH.

Dans l'ensemble, l'administration intramusculaire de GENOTROPIN pendant 1 mois a été bien tolérée dans tous les groupes. Une promotion de la croissance (augmentation du gain pondéral) a été mise en évidence chez les rates aux deux doses les plus élevées, mais pas chez les mâles, et elle s'accompagnait d'une plus grande consommation de nourriture. Un petit nodule utérin, traduisant une réaction déciduale transitoire, a été noté chez une rate soumise à la dose élevée de GENOTROPIN. L'effet hormonal s'est également manifesté par une hyperplasie des glandes mammaires liée à la dose chez les femelles ayant reçu les deux plus fortes doses de GENOTROPIN et chez celles qui avaient reçu de la hGH.

Toxicité chronique

On a évalué la toxicité générale de GENOTROPIN dans une population de singes cynomolgus ayant reçu des injections sous-cutanées quotidiennes de 0,13, 0,65 ou 3,23 mg/kg pendant 52 semaines. Les doses de moins de 3,23 mg/kg n'ont eu aucun effet toxique clinique. La dose de 3,23 mg/kg a été associée à une hausse de la progestéronémie durant ce qu'on estimait être la phase lutéale du cycle et à une tendance à la baisse de la prolactinémie chez les mâles et les femelles. Par ailleurs, on notait des signes d'augmentation du taux sérique d'insuline immunoréactive chez les mâles. La prolongation des cycles menstruels ou l'absence de phénomènes cycliques, ou les deux, ont été notées chez certaines femelles soumises à la dose élevée.

Un examen microscopique a révélé une hypertrophie des cellules du tissu adipeux abdominal liée à la dose chez les mâles et les femelles, de même qu'une dilatation/hyperplasie des alvéoles des glandes mammaires. La dilatation des alvéoles a été constatée chez trois femelles de chaque groupe de traitement. Quant à l'hyperplasie des glandes mammaires, elle n'a été observée que chez des animaux ayant reçu une forte dose (un mâle et une femelle). Une régression de ces phénomènes, visible à l'échelle microscopique, s'est produite durant la période de récupération.

Études de reproduction

On a étudié les effets de GENOTROPIN sur le développement embryofœtal à la suite de l'administration de 1, 3 et 10 UI/kg/jour du médicament par voie sous-cutanée chez des rats et de 0,25, 1 et 4 UI/kg/jour par voie intramusculaire chez des lapins. On a constaté des effets sur le gain pondéral de la mère (accru chez les rates et réduit chez les lapines), mais on n'a pas relevé de tératogénicité. Chez les rats ayant reçu le médicament durant la gamétogenèse et jusqu'au septième jour de gestation, la dose de 10 UI/kg/jour a entraîné un anoestrus ou une prolongation des cycles de l'oestrus chez la femelle, de même qu'une diminution de la quantité et de la motilité des spermatozoïdes chez les mâles. Chez des femelles gravides (jours 1 à 7 de la gestation), la dose de 10 UI/kg/jour a entraîné une très légère augmentation des cas de mortalité fœtale. Avec la dose de 3 UI/kg/jour, on a constaté une légère

prolongation du cycle de l'œstrus, alors que la dose de 1 UI/kg/jour n'a eu aucun effet.

Au cours d'études périnatales et postnatales chez le rat, les doses de 1, 3 et 10 UI/kg/jour de GENOTROPIN ont favorisé la croissance des mères, mais non des fœtus. Les doses les plus élevées ont entraîné un gain pondéral plus important chez les ratons pendant l'allaitement, mais l'effet n'était plus apparent chez les ratons de 10 semaines. On n'a observé aucun effet indésirable de GENOTROPIN sur la gestation, la morphogenèse, la parturition, la lactation, le développement postnatal ou la capacité de reproduction des petits.

Études de mutagénicité

GENOTROPIN n'a été associé à aucun potentiel de mutagénicité au cours d'une batterie de tests, notamment bactériens, visant à mettre en évidence l'induction de mutations génétiques (test d'Ames sur *Salmonella* et *E. coli*), d'un test visant à montrer le potentiel d'altération des chromosomes dans des cellules humaines (lymphocytes) cultivées *in vitro*, un test servant à repérer l'induction de mutations génétiques dans des cellules mammaliennes cultivées *in vitro* (cellules de lymphome murin L5178Y) et d'un test servant à détecter les altérations chromosomiques *in vivo* (cellules de moelle osseuse de rats).

Immunotoxicité

Au cours d'une étude de 3 mois chez le singe, on a réalisé chez certains animaux, à la fin de la période de traitement, des analyses d'immunologie comme la recherche d'anticorps dirigés contre l'hormone de croissance et les protéines périplasmiques d'*E. coli*. Aucun anticorps de ce type n'a été décelé. Par ailleurs, on n'a observé aucune modification évoquant une réponse immunologique ou une modulation du système immunitaire.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ^{Pr}GENOTROPINMD GoQuick^{MC} Poudre lyophilisée pour reconstitution : Stylo prérempli GoQuick contenant 5 mg, 5,3 mg ou 12 mg; ^{Pr}GENOTROPINMD MiniQuick^{MC} Poudre lyophilisée pour reconstitution : Seringue préremplie MiniQuick contenant 0,2 mg, 0,4 mg, 0,6 mg, 0,8 mg, 1,0 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg ou 2,0 mg, numéro de contrôle 229726, Monographie de produit, Pfizer Canada SRI. 22 juin 2020.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT (SOLUTION INJECTABLE)

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **OMNITROPE**[®]

Homme ni trope

(Somatropine pour injection)

Solution injectable : 5,0 mg/1,5 mL, 10 mg/1,5 mL et 15 mg/1,5 mL

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Omnitrope** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Omnitrope**.

***Omnitrope** est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence Genotropin[®]. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.*

Mises en garde et précautions importantes

- **Un médecin connaissant bien les déséquilibres hormonaux et les troubles de la croissance doit examiner le patient pour déterminer si l'emploi de OMNITROPE est sans danger.**
- L'alcool benzylique, utilisé comme agent de conservation dans l'eau bactériostatique pour Omnitrope 5.0 mg/1.5 mL solution a été associé à une toxicité chez les nouveau-nés. Il ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/Résistance).

Pour quoi Omnitrope est-il utilisé?

Chez l'enfant, Omnitrope sert à traiter les problèmes de croissance suivants :

- Croissance anormale et production insuffisante d'hormone de croissance par l'organisme.
- Syndrome de Turner. Le syndrome de Turner est une anomalie des chromosomes qui touche les filles et peut entraîner des problèmes de croissance – le médecin est en mesure de le confirmer.
- Taille ou poids insuffisants à la naissance. L'hormone de croissance **peut** aider les enfants à grandir davantage s'ils n'ont pas pu retrouver une taille normale ou maintenir une croissance normale à l'âge de 2 ans ou plus tard.
- Petite taille idiopathique (de cause inconnue).

Chez l'adulte, Omnitrope sert à traiter un déficit marqué en hormone de croissance. Ce trouble peut

apparaître à l'âge adulte, ou encore durant l'enfance et se poursuivre à l'âge adulte.

Si vous avez reçu Omnitrope pour traiter un déficit en hormone de croissance durant l'enfance, on mesurera la quantité de cette hormone dans votre sang quand vous aurez fini de grandir. Si le déficit marqué en hormone de croissance persiste, votre médecin vous suggérera de poursuivre le traitement par Omnitrope.

Comment Omnitrope agit-il?

Omnitrope est une hormone de croissance humaine (aussi appelée somatropine) recombinante. Elle a la même structure que l'hormone de croissance humaine naturelle, qui est nécessaire à la croissance des os et des muscles. Elle contribue également au développement des quantités appropriées de tissus graisseux et de tissus musculaires. Elle est recombinante, ce qui signifie qu'elle est produite à partir d'une bactérie, et non de tissu humain ou animal.

Quels sont les ingrédients dans Omnitrope ?

Ingrédients médicinaux : Somatropine (hormone de croissance humaine recombinante)

Ingrédients non médicinaux :

Chaque cartouche de 5,0 mg/1,5 mL contient : hydrogénophosphate de disodium heptahydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, mannitol, poloxamère 188, alcool benzylique, eau pour injection.

Chaque cartouche de 10,0 mg/1,5 mL contient : hydrogénophosphate de disodium heptahydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, glycine, poloxamère 188, phénol, eau pour injection.

Chaque cartouche de 15,0 mg/1,5 mL contient : hydrogénophosphate de disodium heptahydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, poloxamère 188, phénol, chlorure de sodium, eau pour injection.

Omnitrope est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Omnitrope (somatropine pour injection) est fourni comme une solution de 5,0 mg/1,5 mL, de 10 mg/1,5 mL et de 15 mg/1,5 mL chacune dans une cartouche.

Ne prenez pas Omnitrope si :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à la somatropine ou à l'un des autres ingrédients de Omnitrope.
- Vous avez une tumeur active. Avant de commencer à prendre Omnitrope, vous devez avoir terminé votre traitement antitumoral, et toute tumeur doit être inactive.
- Vous êtes gravement malade (complications à la suite d'une opération à cœur ouvert ou abdominale, insuffisance respiratoire aiguë, trauma accidentel ou problèmes semblables). Si vous avez subi une grave opération ou si vous êtes sur le point d'en subir une, ou encore si vous allez à un centre hospitalier pour quelque raison que ce soit, informez-en votre médecin et rappelez aux autres médecins qui vous soignent que vous utilisez une hormone de croissance.

- Omnitrope a été prescrit pour stimuler la croissance, mais votre croissance est déjà terminée (les zones de croissance de vos os longs se sont soudées).
- Vous avez une rétinopathie diabétique, complication du diabète causée par des dommages aux vaisseaux sanguins de la membrane sensible à la lumière qui tapisse le fond de l'œil (rétine).
- Si vous ou votre enfant êtes allergique à l'alcool benzylique. L'alcool benzylique est également associé à la toxicité chez les nouveau-nés et, par conséquent, la cartouche Omnitrope 5,0 mg/1,5 mL ne doit pas être utilisée chez les nouveau-nés.
- Vous présentez un diabète non maîtrisé ou une psychose active.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Omnitrope, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé.

Le traitement par Omnitrope doit être mené sous la supervision régulière d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients présentant un déficit en hormone de croissance.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre Omnitrope :

- Si un risque de diabète existe; le médecin devra alors surveiller la quantité de sucre dans le sang du patient pendant le traitement par Omnitrope.
- Si le patient est atteint de diabète; il devra alors surveiller soigneusement la quantité de sucre dans son sang pendant le traitement par Omnitrope et discuter des résultats avec son médecin pour voir s'il faut modifier la dose de ses médicaments antidiabétiques.
- Si le patient reçoit un traitement à base d'hormones thyroïdiennes; il peut alors s'avérer nécessaire d'adapter la dose d'hormones thyroïdiennes.
- Si le patient prend Omnitrope pour stimuler sa croissance et qu'il boite ou qu'il se met à boiter pendant son traitement par l'hormone de croissance, parce que sa hanche est douloureuse, il doit en informer son médecin.
- Si le patient est aux prises avec des maux de tête intenses, des troubles de la vue ou des vomissements, il doit en informer son médecin.
- Si le patient reçoit Omnitrope pour traiter un déficit en hormone de croissance après avoir eu une tumeur; on devra alors vérifier régulièrement si la tumeur a récidivé.
- Si le patient a survécu à un cancer durant l'enfance.
- Si le patient, surtout s'il s'agit d'un enfant, a de graves douleurs abdominales (inflammation du pancréas).
- Si la patiente est enceinte, si elle prévoit le devenir ou si elle allaite.
- Si le patient se met à boiter pendant le traitement par Omnitrope.
- Si la patiente est atteinte du syndrome de Turner et contracte une infection des oreilles ou qu'elle souffre de maux de tête.
- Si le patient, en raison d'un hypopituitarisme, reçoit un traitement hormonal substitutif standard; le médecin devra alors surveiller attentivement l'hormonothérapie substitutive durant le traitement par Omnitrope.

Après avoir commencé le traitement par Omnitrope, certains patients peuvent avoir besoin d'un traitement de substitution de l'hormone thyroïdienne.

Une scoliose (un type de déformation de la colonne vertébrale) préexistante pourrait s'accroître chez les enfants qui ont connu une croissance rapide.

N'utilisez pas Omnitrope si vous êtes enceinte ou si vous essayez de le devenir.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Omnitrope :

Si vous utilisez les médicaments suivants, il faut en informer votre médecin :

- médicaments contre le diabète;
- hormones thyroïdiennes;
- hormones surrénaliennes synthétiques (corticostéroïdes);
- hormones sexuelles (par exemple, des oestrogènes par voie orale);
- cyclosporine (un médicament qui affaiblit le système immunitaire après une transplantation);
- médicaments pour contrôler l'épilepsie (anticonvulsivants).

Il se pourrait que votre médecin doive adapter la dose de ces médicaments ou la dose de Omnitrope.

Comment prendre Omnitrope :

Posologie recommandée

La dose utilisée dépend de votre taille, de l'affection pour laquelle vous êtes traité et de l'efficacité de l'hormone de croissance dans votre cas. Chaque personne est différente. Votre médecin vous informera de votre dose individualisée de Omnitrope en milligrammes (mg) en fonction de votre poids corporel en kilogrammes (kg), ainsi que de votre schéma de traitement. Ne modifiez ni la dose ni le schéma de traitement sans avoir consulté votre médecin.

Enfants ayant un déficit en hormone de croissance :

De 0,16 à 0,24 mg/kg de poids corporel par semaine. Des doses plus élevées peuvent être utilisées.

Lorsque le déficit en hormone de croissance se poursuit à l'adolescence, le traitement par Omnitrope devra être poursuivi jusqu'à la fin du développement physique.

Fillettes atteintes du syndrome de Turner :

0,33 mg/kg de poids corporel par semaine.

Enfants présentant une petite taille idiopathique :

JUSQU'À 0,47 mg/kg de poids corporel par semaine.

Enfants nés avec une taille plus petite ou un poids plus faible que prévus et présentant un trouble de la croissance :

JUSQU'À 0,48 mg/kg de poids corporel par semaine. Votre médecin décidera de la dose et de la durée du traitement qui conviennent le mieux. Le traitement doit être interrompu : i) après la première année si vous ne répondez pas au traitement ou ii) si vous avez atteint votre taille définitive et avez cessé de grandir.

Adultes ayant un déficit en hormone de croissance :

Vous devriez commencer par une dose de 0,15 à 0,3 mg par jour. Cette posologie sera progressivement augmentée ou diminuée en fonction des résultats des tests sanguins ainsi que de la réponse clinique et des effets secondaires.

Suivez les directives de votre médecin.

Injection de Omnitrope

Omnitrope est destiné à l'administration sous-cutanée. Cela signifie qu'il est injecté au moyen d'une courte aiguille dans le tissu grasseux immédiatement sous la peau. Votre médecin a déjà dû vous montrer comment utiliser Omnitrope. Effectuez toujours les injections exactement comme votre médecin vous l'a dit. Si vous avez des doutes, demandez de l'aide à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez utilisé plus de Omnitrope que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé beaucoup de Omnitrope, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien le plus rapidement possible. La quantité de sucre dans votre sang pourrait devenir trop basse et par la suite trop élevée. Vous pourriez vous mettre à trembler, à transpirer, à devenir somnolent ou « à vous sentir bizarre », et vous pourriez vous évanouir.

Si vous oubliez d'utiliser Omnitrope

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Il est préférable d'utiliser votre hormone de croissance régulièrement. Si vous oubliez de prendre une dose, effectuez l'injection suivante à l'heure habituelle le lendemain. Prenez note des injections oubliées et informez-en votre médecin lors de votre prochain bilan de santé.

Si vous arrêtez d'utiliser Omnitrope

Demandez conseil à votre médecin avant d'arrêter d'utiliser Omnitrope.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Omnitrope, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Les injections manquées peuvent interférer avec l'efficacité du médicament. Parlez-en à votre médecin si cela se produit. N'essayez pas de rattraper une injection oubliée en « doublant » l'injection suivante.

INSTRUCTIONS D'UTILISATION POUR OMNITROPE 5,0 mg/1,5 mL (Somatropine pour injection)

Comment injecter la formulation Omnitrope 5,0 mg/1,5 mL

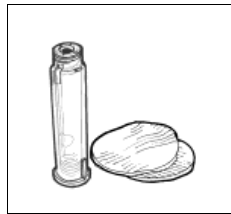
Les instructions suivantes expliquent comment Omnitrope 5,0 mg/1,5 mL par vous-même. Lisez attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre médecin ou d'autres professionnels de la santé dûment qualifiés vous montreront comment injecter Omnitrope. N'essayez pas d'injecter Omnitrope à moins d'être sûr de comprendre la procédure et les consignes d'injection.

- Omnitrope est administré par une injection sous-cutanée (juste sous la peau).
- Examiner attentivement la solution avant de l'injecter et ne l'utiliser que si elle est limpide et incolore.
- Faire la rotation des points d'injection afin de minimiser le risque de lipoatrophie locale (diminution locale du tissu adipeux sous la peau).

Préparation

Rassembler les éléments nécessaires avant de commencer :

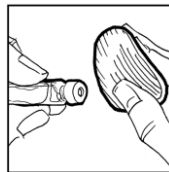
- une cartouche de Omnitrope en solution injectable 5,0 mg/1,5 mL;
- le stylo injecteur Omnitrope® Surepal 5, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec la solution Omnitrope 5,0 mg/1,5 mL pour injection (non fourni dans l'emballage; voir les instructions d'utilisation fournies avec le stylo injecteur Omnitrope® Surepal 5);
- une aiguille de stylo injecteur pour une injection sous-cutanée (juste sous la peau).
- deux tampons d'alcool (non fournis dans l'emballage).



Se laver les mains avant de poursuivre avec les prochaines étapes.

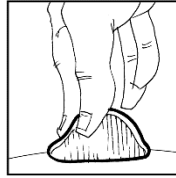
Injection de Omnitrope

- Désinfecter la membrane en caoutchouc de la cartouche avec un tampon imbibé d'alcool.
- Le contenu doit être limpide et incolore.



- Insérer la cartouche dans le stylo injecteur. Suivre les instructions d'utilisation du stylo injecteur. Sélectionner la dose pour ajuster le stylo.
- Choisir le point d'injection. Les meilleurs points d'injection sont les tissus avec une couche de graisse entre la peau et le muscle comme les cuisses, les fesses ou l'abdomen (sauf le nombril et la taille).
- Injecter à au moins 1 cm du dernier point d'injection et alterner les endroits où l'injection est effectuée, comme on vous l'a enseigné.

- Nettoyer la peau avec un tampon d'alcool avant de procéder à l'injection. Attendre que la surface sèche.



- Insérer l'aiguille dans la peau comme votre médecin vous l'a enseigné.

Après l'injection

- Appuyer sur le point d'injection avec un petit pansement ou une gaze stérile pendant quelques secondes après l'injection. Ne pas masser le point d'injection.
- Enlever l'aiguille du stylo en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille et jeter l'aiguille. Cela gardera la solution Omnitrope stérile et empêchera les fuites. Cela empêchera également l'entrée d'air dans le stylo injecteur et l'obstruction de l'aiguille. Ne pas partager les aiguilles. Ne pas partager le stylo injecteur.
- Laisser la cartouche dans le stylo, remettre le capuchon sur le stylo et le conserver au réfrigérateur.
- La solution doit être limpide à sa sortie du réfrigérateur. **Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou si elle contient des particules.**
- Après la première injection, la cartouche doit demeurer dans le stylo injecteur et au réfrigérateur entre 2 et 8 °C pendant une durée maximale de 28 jours.

INSTRUCTIONS D'UTILISATION POUR OMNITROPE 10,0 mg/1,5 mL

(Somatotrope pour injection)

Comment injecter Omnitrope 10,0 mg/1,5 mL

Les instructions suivantes expliquent comment injecter Omnitrope 10,0 mg/1,5 mL par vous-même. Lisez attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre médecin ou d'autres professionnels de la santé dûment qualifiés vous montreront comment injecter Omnitrope. N'essayez pas d'injecter Omnitrope à moins d'être sûr de comprendre la procédure et les consignes d'injection.

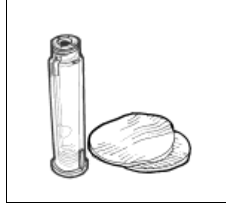
- Omnitrope est administré par une injection sous-cutanée (juste sous la peau).
- Examiner attentivement la solution avant de l'injecter et ne l'utiliser que si elle est limpide et incolore.
- Faire la rotation des points d'injection afin de minimiser le risque de lipoatrophie locale (diminution locale du tissu adipeux sous la peau).

Préparation

Rassembler les éléments nécessaires avant de commencer :

- une cartouche de Omnitrope en solution injectable, 10,0 mg/1,5 mL;

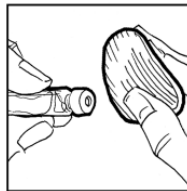
- le stylo injecteur Omnitrope® Surepal 10, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec la solution Omnitrope 10,0 mg/1,5 mL pour injection (non fourni dans l'emballage; voir les instructions d'utilisation fournies avec le stylo injecteur Omnitrope® Surepal 10);
- une aiguille de stylo injecteur pour une injection sous-cutanée (juste sous la peau).
- deux tampons d'alcool (non fournis dans l'emballage).



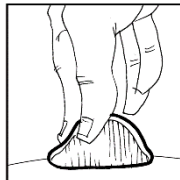
Se laver les mains avant de poursuivre avec les prochaines étapes.

Injection de Omnitrope

- Désinfecter la membrane en caoutchouc de la cartouche avec un tampon imbibé d'alcool.
- Le contenu doit être limpide et incolore.



- Insérer la cartouche dans le stylo injecteur. Suivre les instructions d'utilisation du stylo injecteur. Sélectionner la dose pour ajuster le stylo.
- Choisir le point d'injection. Les meilleurs points d'injection sont les tissus avec une couche de graisse entre la peau et le muscle comme les cuisses, les fesses ou l'abdomen (sauf le nombril et la taille).
- Injecter à au moins 1 cm du dernier point d'injection et alterner les endroits où l'injection est effectuée, comme on vous l'a enseigné.
- Nettoyer la peau avec un tampon d'alcool avant de procéder à l'injection. Attendre que la surface sèche.



- Insérer l'aiguille dans la peau comme votre médecin vous l'a enseigné.

Après l'injection

- Appuyer sur le point d'injection avec un petit pansement ou une gaze stérile pendant quelques secondes après l'injection. Ne pas masser le point d'injection.
- Enlever l'aiguille du stylo en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille et jeter l'aiguille. Cela

permettra de garder la solution Omnitrope stérile et empêchera les fuites. Cela empêchera également l'entrée d'air dans le stylo injecteur et l'obstruction de l'aiguille. Ne pas partager les aiguilles. Ne pas partager le stylo injecteur.

- Laisser la cartouche dans le stylo, remettre le capuchon sur le stylo et le conserver au réfrigérateur.
- La solution doit être limpide à sa sortie du réfrigérateur. **Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou si elle contient des particules.**
- Après la première injection, la cartouche doit demeurer dans le stylo injecteur et au réfrigérateur entre 2 et 8 °C pendant une durée maximale de 28 jours.

INSTRUCTIONS D'UTILISATION POUR OMNITROPE 15,0 mg/1,5 mL (Somatropine pour injection)

Comment injecter Omnitrope 15,0 mg/1,5 mL

Les instructions suivantes expliquent comment Omnitrope 15,0 mg/1,5 mL par vous-même. Lisez attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre médecin ou d'autres professionnels de la santé dûment qualifiés vous montreront comment injecter Omnitrope. N'essayez pas d'injecter Omnitrope à moins d'être sûr de comprendre la procédure et les consignes d'injection.

- Omnitrope est administré par une injection sous-cutanée (juste sous la peau).
- Examiner attentivement la solution avant de l'injecter et ne l'utiliser que si elle est limpide et incolore.
- Faire la rotation des points d'injection afin de minimiser le risque de lipoatrophie locale (diminution locale du tissu adipeux sous la peau).

Préparation

Rassembler les éléments nécessaires avant de commencer :

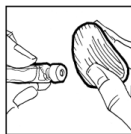
- une cartouche de Omnitrope en solution injectable, 15,0 mg/1,5 mL;
- le stylo injecteur Omnitrope® Surepal 15, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec la solution Omnitrope 15,0 mg/1,5 mL pour injection (non fourni dans l'emballage; voir les instructions d'utilisation fournies avec le stylo injecteur Omnitrope® Surepal 15);
- une aiguille de stylo injecteur pour une injection sous-cutanée (juste sous la peau).
- deux tampons d'alcool (non fournis dans l'emballage).



Se laver les mains avant de poursuivre avec les prochaines étapes.

Injection de Omnitrope

- Désinfecter la membrane en caoutchouc de la cartouche avec un tampon imbibé d'alcool.
- Le contenu doit être limpide et incolore.



- Insérer la cartouche dans le stylo injecteur. Suivre les instructions d'utilisation du stylo injecteur. Sélectionner la dose pour ajuster le stylo.
- Choisir le point d'injection. Les meilleurs points d'injection sont les tissus avec une couche de graisse entre la peau et le muscle comme les cuisses, les fesses ou l'abdomen (sauf le nombril et la taille).
- Injecter à au moins 1 cm du dernier point d'injection et alterner les endroits où l'injection est effectuée, comme on vous l'a enseigné.
- Nettoyer la peau avec un tampon d'alcool avant de procéder à l'injection. Attendre que la surface sèche.



- Insérer l'aiguille dans la peau comme votre médecin vous l'a enseigné.

Après l'injection

- Appuyer sur le point d'injection avec un petit pansement ou une gaze stérile pendant quelques secondes après l'injection. Ne pas masser le point d'injection.
- Enlever l'aiguille du stylo en utilisant le capuchon extérieur de l'aiguille et jeter l'aiguille. Cela permettra de garder la solution Omnitrope stérile et empêchera les fuites. Cela empêchera également l'entrée d'air dans le stylo injecteur et l'obstruction de l'aiguille. Ne pas partager les aiguilles. Ne pas partager le stylo injecteur.
- Laisser la cartouche dans le stylo, remettre le capuchon sur le stylo et le conserver au réfrigérateur.
- La solution doit être limpide à sa sortie du réfrigérateur. **Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou si elle contient des particules.**
- Après la première injection, la cartouche doit demeurer dans le stylo injecteur et au réfrigérateur entre 2 et 8 °C pendant une durée maximale de 28 jours.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Omnitrope?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Omnitrope. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme c'est le cas de tous les médicaments, Omnitrope peut provoquer des effets secondaires; ce n'est cependant pas toutes les personnes qui les subissent.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquents			
Troubles généraux et réactions au point d'injection. Chez les enfants : réactions cutanées locales temporaires.		✓	
Système musculo-squelettique, tissus conjonctifs, os. Chez les adultes : rigidité des membres et douleurs articulaires et musculaires.		✓	
Système nerveux. Chez les adultes : engourdissements, picotements ou douleurs dans les bras, les jambes ou le visage, ou troubles de la vision.		✓	
Augmentation de la glycémie : chez les adultes : léger œdème (gonflement des tissus).		✓	
Troubles du système immunitaire comme le développement d'anticorps.		✓	
Peu fréquents			
Système musculo-squelettique, tissus conjonctifs, os. Chez les enfants : rigidité des membres et douleurs articulaires et musculaires.		✓	
Système nerveux Chez les enfants : engourdissements, picotements ou douleurs dans les bras, les jambes ou le visage, ou troubles de la vision. Chez les adultes : syndrome du canal carpien.		✓	
Augmentation de la glycémie. chez les enfants : léger œdème (gonflement des tissus).		✓	
Rares			
Troubles du système nerveux comme : hypertension intracrânienne bénigne.		✓	
Hyperglycémie comme : diabète sucré.		✓	
Réactions allergiques.		✓	
Très rares			
Leucémie – cancers bénins et malins.		✓	

Si vous éprouvez un malaise ou une douleur à la hanche ou au genou durant le traitement par Omnitrope, votre médecin pourrait considérer qu'il s'agit d'une épiphysiolyse fémorale supérieure ou de la maladie de Legg-Calvé-Perthes (ostéochondrite primitive de la hanche).

Certains patients traités par Omnitrope depuis sa commercialisation ont subi de graves réactions, y compris de très fortes réactions allergiques pouvant causer une difficulté à respirer et une enflure du visage et des lèvres. Si une réaction allergique se produit, les patients et les aidants doivent consulter immédiatement un médecin.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- 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 courriel, 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.

Entreposage :

- Omnitrope **doit** être réfrigéré entre 2 et 8 °C.
- La solution Omnitrope doit être utilisée dans les 28 jours qui suivent la première injection.
- Ne PAS congeler.
- Omnitrope est sensible à la lumière et doit être entreposé dans l'emballage original.
- Ne PAS utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte.
- Ne PAS utiliser Omnitrope si la solution est trouble ou si elle contient des particules.
- Après la première injection, la cartouche doit demeurer dans le stylo injecteur et le tout doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (voir les instructions d'utilisation du stylo injecteur).
- Tenir hors de portée et hors de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Omnitrope :

- 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits->

pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant www.sandoz.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada

Inc. Dernière révision 23 mai 2024.