

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME

GENOTONORM MINIQUICK®
0,6mg - 0,8mg - 1mg - 1,2mg - 1,4mg- 1,6mg - 1,8mg et 2mg
poudre et solvant pour solution injectable

GENOTONORM®
5,3mg - 12 mg
poudre et solvant pour solution injectable

DENOMINATION : GENOTONORM MINIQUICK® 0,6 mg, GENOTONORM MINIQUICK® 0,8 mg, GENOTONORM MINIQUICK® 1 mg, GENOTONORM MINIQUICK® 1,2 mg, GENOTONORM MINIQUICK® 1,4 mg, GENOTONORM MINIQUICK® 1,6 mg, GENOTONORM MINIQUICK® 1,8 mg, GENOTONORM MINIQUICK® 2 mg - GENOTONORM® 5,3 mg, GENOTONORM® 12 mg : poudre et solvant pour solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Somatotropine, hormone de croissance humaine produite par la technique de l'ADN recombinant sur Escherichia Coli. **GENOTONORM MINIQUICK** : Une cartouche contient 0,6 mg ; 0,8 mg ; 1 mg ; 1,2 mg ; 1,4 mg ; 1,6 mg ; 1,8 mg et 2 mg de somatotropine. Après reconstitution, une cartouche contient 0,6 mg ; 0,8 mg ; 1 mg ; 1,2 mg ; 1,4 mg ; 1,6 mg ; 1,8 mg et 2 mg de somatotropine dans 0,25 ml. **GENOTONORM** : Une cartouche contient 5,3 mg ou 12 mg de somatotropine. Après reconstitution, une cartouche contient 5,3 mg ou 12 mg de somatotropine dans 1 ml. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique «Liste des excipients». **FORME PHARMACEUTIQUE** : Poudre et solvant pour solution injectable. Cartouche à double compartiment contenant une poudre blanche dans le compartiment avant et une solution limpide dans le compartiment arrière. **DONNEES CLINIQUES** : • **Indications thérapeutiques** : **Chez l'enfant** : Retard de croissance lié à un déficit somatotrope. Retard de croissance lié à un syndrome de Turner. Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique. Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille parentale ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus. Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié. **Chez l'adulte** : Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère. **Déficit acquis à l'âge adulte** : Les patients qui présentent un déficit somatotrope sévère associé à des déficits hormonaux multiples résultant d'une pathologie hypothalamique ou hypophysaire connue et ayant au moins un autre déficit hormonal hypophysaire, excepté la prolactine. Un test dynamique approprié sera pratiqué afin de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en hormone de croissance. **Déficit acquis dans l'enfance** : Chez les patients qui présentent un déficit somatotrope acquis dans l'enfance d'origine congénitale, génétique, acquise ou idiopathique. La capacité de sécrétion en hormone de croissance doit être réévaluée chez les patients ayant un déficit acquis dans l'enfance une fois leur croissance staturale achevée. Chez les patients présentant une forte probabilité de déficit somatotrope persistant, c'est-à-dire d'origine congénitale ou secondaire à une pathologie hypothalamo-hypophysaire ou un traumatisme hypothalamo-hypophysaire, un dosage d'IGF-I < -2DS, mesuré au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance, doit être considéré comme une preuve suffisante d'un déficit somatotrope sévère. Tous les autres patients auront besoin d'un dosage d'IGF-I et d'un test de stimulation à l'hormone de croissance. • **Posologie et mode d'administration** : La posologie et le schéma d'administration doivent être adaptés à chaque patient. L'injection doit être sous-cutanée et le point d'injection devra varier pour éviter l'apparition de lipoatrophies. *Retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant* : en général, la posologie recommandée est de 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel par jour ou de 0,7 à 1,0 mg/m² de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées peuvent être utilisées. Lorsque le déficit somatotrope acquis dans l'enfance persiste à l'adolescence, le traitement doit être continué jusqu'au développement somatique complet (concernant la composition corporelle, la densité osseuse). Pour le suivi, l'atteinte d'un pic normal de densité osseuse définie par un T-score > -1 (c'est-à-dire standardisé pour un pic normal de densité osseuse mesuré par absorptiométrie à rayons X en double énergie prenant en compte le sexe et l'ethnie) est un des objectifs thérapeutiques durant la période de transition. Pour des recommandations sur le dosage, voir ci-dessous la rubrique adulte. *Syndrome de Prader-Willi, afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle chez l'enfant* : en général, la posologie

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME

GENOTONORM MINIQUICK®
0,6mg - 0,8mg - 1mg - 1,2mg - 1,4mg- 1,6mg - 1,8mg et 2mg
poudre et solvant pour solution injectable

GENOTONORM®
5,3mg - 12 mg
poudre et solvant pour solution injectable

recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour soit 1,0 mg/m² de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Les enfants dont la vitesse de croissance est inférieure à 1 cm par an et dont les épiphyses sont presque soudées ne devront pas être traités. *Retard de croissance dans le syndrome de Turner* : la posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, soit 1,4 mg/m² de surface corporelle par jour. *Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique* : la posologie recommandée est de 1,4 mg/m² de surface corporelle par jour (environ 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour). Des doses plus élevées peuvent être utilisées si la vitesse de croissance est trop faible. Il est possible qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire après 6 mois de traitement. *Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel* : la posologie habituellement recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (1 mg/m² de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (voir section "Propriétés pharmacodynamiques"). Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à +1 DS. Le traitement devra être interrompu si la vitesse de croissance est < 2 cm/an et, si une confirmation est nécessaire, l'âge osseux est > 14 ans (pour les filles) et > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

Doses recommandées chez l'enfant :

Indication	mg/kg de poids corporel (dose par jour)	mg/m² de surface corporelle (dose par jour)
Déficit en hormone de croissance	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Syndrome de Prader-Willi	0,035	1,0
Syndrome de Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insuffisance rénale chronique	0,045 - 0,050	1,4
Enfants nés petits pour l'âge gestationnel	0,035	1,0

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte : Chez les patients qui continuent le traitement par hormone de croissance après un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la dose recommandée pour redémarrer est de 0,2 à 0,5 mg/jour. La dose doit être progressivement augmentée ou diminuée en fonction des besoins individuels du patient, déterminés par le taux d'IGF-I. Chez les patients qui ont un déficit somatotrope acquis à l'âge adulte, le traitement doit débuter avec une faible dose, de 0,15 à 0,3 mg par jour. La dose peut être augmentée progressivement en fonction des besoins individuels du patient, déterminés par le taux d'IGF-I. Dans les deux cas, le traitement doit conduire à obtenir des concentrations d'IGF-I, en fonction de l'âge, ne dépassant pas la limite de 2 DS. Les patients dont le taux d'IGF-I est normal au début du traitement devront recevoir de l'hormone de croissance jusqu'à atteindre un taux d'IGF-I dans les limites supérieures de la normale, sans excéder 2 DS. La réponse clinique, de même que les effets indésirables peuvent également guider l'adaptation de la posologie. Certains patients qui ont un déficit somatotrope ne normalisent pas leur taux d'IGF-I, malgré une bonne réponse clinique. Ils n'ont donc pas besoin d'une escalade de dose. La dose d'entretien quotidienne excède rarement 1,0 mg par jour. Les femmes peuvent avoir besoin de doses plus élevées que les hommes ; les hommes présentant une augmentation de la sensibilité de l'IGF-I au cours du temps. Il existe donc un risque que les femmes, en particulier celles ayant un traitement substitutif oral par les œstrogènes, soient sous-dosées alors que les hommes seraient sur-dosés. Par conséquent, la bonne adaptation de la dose d'hormone somatotrope devra être contrôlée tous les 6 mois. La sécrétion physiologique d'hormone de croissance diminuant avec l'âge, une réduction de la posologie est nécessaire. Chez les patients de plus de 60 ans, le traitement doit être initié à une dose de 0,1 à 0,2 mg

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME

GENOTONORM MINIQUICK®
0,6mg - 0,8mg - 1mg - 1,2mg - 1,4mg- 1,6mg - 1,8mg et 2mg
poudre et solvant pour solution injectable

GENOTONORM®
5,3mg - 12 mg
poudre et solvant pour solution injectable

par jour. Cette posologie doit être augmentée progressivement en fonction des besoins individuels du patient. La dose minimale efficace devra être utilisée. La dose d'entretien quotidienne chez ces patients excède rarement 0,5 mg par jour. • **Contre-indications** : GENOTONORM ne doit pas être utilisé en cas de tumeur en activité et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer le traitement. GENOTONORM ne doit pas être utilisé pour améliorer la croissance des enfants dont les épiphyses sont soudées. Les patients présentant un état critique aigu, souffrant de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme, une insuffisance respiratoire aiguë ou à une situation similaire ne doivent pas être traités par GENOTONORM (pour les patients recevant un traitement de substitution, se reporter à "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi"). Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. • **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi** : Le diagnostic et le traitement par GENOTONORM doivent être réalisés et suivis par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients dans les indications thérapeutiques. L'apparition d'une myosite constitue un effet secondaire très rare qui peut être lié à la présence du conservateur métacrésol. En cas de myalgie ou de douleur exagérée au niveau du site d'injection une myosite doit être suspectée et si elle est confirmée, une spécialité GENOTONORM ne contenant pas de métacrésol doit être utilisée (NB. uniquement pour **GENOTONORM 5,3 mg - 12 mg / 1 ml avec conservateur**). La somatropine peut induire une insulino-résistance ainsi qu'une hyperglycémie chez certains patients. En conséquence, une intolérance au glucose devra être recherchée. Dans de rares cas, le diagnostic de diabète de type 2 a pu être établi à la suite d'un traitement par somatropine. Toutefois, des facteurs de risque tels qu'une obésité (y compris celle observée chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi), des antécédents familiaux, une corticothérapie ou une intolérance au glucose pré-existante étaient présents, dans la majorité des cas, lors de la survenue de cet effet indésirable. En cas de diabète pré-existant, on pourra être amené à modifier le traitement antidiabétique en début de traitement par la somatropine. Au cours d'un traitement par la somatropine une augmentation de la conversion de T4 en T3 a été observée ce qui entraîne une diminution de la concentration sérique en T4 et une augmentation de la concentration sérique en T3. En général, les taux périphériques d'hormones thyroïdiennes restent dans les fourchettes de référence des sujets sains. Les effets de la somatropine sur le taux d'hormones thyroïdiennes peuvent avoir une conséquence clinique chez les patients atteints d'une hypothyroïdie infraclinique centrale chez qui une hypothyroïdie peut en théorie se développer. Inversement, chez les patients recevant un traitement substitutif par la thyroxine, une hyperthyroïdie modérée peut apparaître. Il est donc particulièrement conseillé de contrôler la fonction thyroïdienne après la mise en place d'un traitement par la somatropine et après ajustement de la posologie. En cas de déficit somatotrope secondaire à un traitement antitumoral, il est recommandé de surveiller les signes éventuels de récurrence du processus tumoral. Chez les patients présentant des troubles endocriniens y compris ceux relatifs à un déficit en hormone de croissance, la survenue d'une épiphysiolyse de la hanche peut être plus fréquente que dans la population générale. Tout enfant présentant une claudication au cours du traitement par la somatropine devra être examiné. En cas de céphalées sévères ou répétées, de troubles visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est recommandé d'effectuer un fond d'œil afin de dépister un éventuel œdème papillaire. Si celui-ci est confirmé, un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne devra être considéré et s'il y a lieu, le traitement par la somatropine devra être interrompu. L'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander la poursuite du traitement par l'hormone de croissance chez des patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Cependant, l'expérience clinique a montré que la ré-introduction du traitement était souvent possible sans récurrence de l'hypertension intracrânienne. Si le traitement par l'hormone de croissance est ré-instauré, une surveillance attentive de la survenue de symptômes d'hypertension intracrânienne est nécessaire. Chez les patients âgés de plus de 80 ans, l'expérience est limitée. Les patients peuvent être plus sensibles à l'action de GENOTONORM, et peuvent donc être

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME

GENOTONORM MINIQUICK®
0,6mg - 0,8mg - 1mg - 1,2mg - 1,4mg- 1,6mg - 1,8mg et 2mg
poudre et solvant pour solution injectable

GENOTONORM®
5,3mg - 12 mg
poudre et solvant pour solution injectable

plus sujets à l'apparition d'effets indésirables. Chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi, le traitement devra toujours être associé à un régime hypocalorique. Des cas de décès associés à l'utilisation de l'hormone de croissance ont été rapportés chez des enfants atteints d'un syndrome de Prader-Willi et qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère (c'est-à-dire les enfants dont le rapport poids/taille excède 200%), antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non spécifiée. Les patients avec un ou plusieurs de ces facteurs pourraient présenter un risque accru. Avant de débiter le traitement par la somatropine chez les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi, une recherche des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures, d'apnée du sommeil ou d'infection respiratoire devra être effectuée. Si lors de la recherche d'obstruction des voies aériennes supérieures, des anomalies sont observées, alors les enfants devront être orientés vers un spécialiste ORL pour le traitement et l'éradication des troubles respiratoires avant d'initier le traitement par l'hormone de croissance. La recherche d'apnée du sommeil devra être effectuée avant l'instauration du traitement par l'hormone de croissance par des méthodes reconnues telles que la polysomnographie ou l'oxymétrie durant la nuit, et surveillée si celle-ci est suspectée. Si lors du traitement par l'hormone de croissance, les patients présentent des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures (incluant la survenue ou l'aggravation d'un ronflement), le traitement devra être interrompu, et un nouvel examen ORL devra être réalisé. Tous les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi devront être suivis si une apnée du sommeil est suspectée. Les patients devront être suivis pour les signes d'infections respiratoires, qui devront être diagnostiqués aussi précocement que possible et traités efficacement. Tous les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi devront également faire l'objet d'un contrôle pondéral efficace avant et pendant le traitement par l'hormone de croissance. Une scoliose est fréquemment observée chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi. Chez tous les enfants, la scoliose est susceptible d'évoluer lors d'une croissance rapide. Les signes de scoliose devront être recherchés au cours du traitement. Toutefois, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'incidence ou de la sévérité de la scoliose au cours de traitement par l'hormone de croissance. L'expérience d'un traitement au long cours par l'hormone de croissance chez l'adulte et les patients présentant un syndrome de Prader-Willi est limitée. Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être exclus avant de commencer le traitement. Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement puis annuellement. Chez les patients ayant un risque accru de diabète (antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, acanthosis nigricans), un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale doit être réalisé. Si un diabète clinique apparaît, l'hormone de croissance ne devra pas être administrée. Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-I avant d'initier le traitement, et par la suite 2 fois par an. Si sur des mesures répétées, les taux d'IGF-I sont supérieurs à + 2 DS comparés aux valeurs standard pour l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-I/IGFBP-3 devrait être pris en considération pour l'ajustement de la dose. L'expérience en ce qui concerne l'initiation du traitement juste avant la puberté chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'initier le traitement juste avant la puberté. L'expérience chez les patients atteints du syndrome de Silver-Russell est limitée. Une partie du gain de taille chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel traités par l'hormone de croissance pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte. Dans le cas d'une insuffisance rénale chronique, la fonction rénale devra être diminuée de 50 % par rapport à la normale. Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance aura dû être suivie au préalable pendant 1 an avant de mettre en route le traitement. Au cours de cette période, un traitement de l'insuffisance rénale chronique (incluant le contrôle de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et de l'état nutritionnel) devra avoir été instauré au préalable et devra être maintenu pendant la durée du traitement. Le traitement devra être interrompu en cas de transplantation rénale. Il n'existe pas à ce jour, de

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME

GENOTONORM MINIQUICK®
0,6mg - 0,8mg - 1mg - 1,2mg - 1,4mg- 1,6mg - 1,8mg et 2mg
poudre et solvant pour solution injectable

GENOTONORM®
5,3mg - 12 mg
poudre et solvant pour solution injectable

données disponibles sur la taille définitive des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par GENOTONORM. Les effets de GENOTONORM sur l'évolution d'un état critique ont été étudiés dans deux études contrôlées versus placebo chez 522 patients adultes présentant des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme ou une insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité était plus élevée chez les patients traités par 5,3 ou 8 mg de GENOTONORM par jour par rapport aux patients recevant le placebo, soit 42 % contre 19 %. Compte tenu de ces résultats, ces patients ne devront pas être traités par GENOTONORM. Etant donné l'absence d'information disponible sur la sécurité d'un traitement substitutif par l'hormone de croissance chez les patients présentant un état critique aigu, les bénéfices de la poursuite du traitement dans cette situation doivent être mis en balance avec les risques potentiels. Chez tous les patients qui développent un état critique aigu autre ou similaire, le bénéfice possible d'un traitement par GENOTONORM doit être mis en balance avec le risque potentiel.

- **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Selon les résultats d'une étude d'interaction réalisée chez des adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance, l'administration de somatropine peut augmenter la clairance des composés métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. En particulier, la clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (exemples : hormones sexuelles stéroïdes, corticostéroïdes, anticonvulsivants et ciclosporine) peut être augmentée entraînant une diminution des taux plasmatiques de ces composés. La conséquence clinique de cet effet est inconnue. Se reporter au chapitre "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi" concernant le diabète et les troubles thyroïdiens et au chapitre "Posologie et Mode d'administration" pour l'information concernant le traitement substitutif oral par les œstrogènes.
- **Grossesse et allaitement :** Il n'y a pas d'expérience clinique du traitement chez la femme enceinte. Les données expérimentales sont incomplètes chez l'animal. Le traitement par GENOTONORM devra être interrompu en cas de grossesse. Lors d'une grossesse normale les taux d'hormone de croissance hypophysaire diminuent de façon importante après 20 semaines de gestation, ceux-ci étant remplacés presque entièrement par l'hormone de croissance placentaire à environ 30 semaines. En conséquence, une substitution par la somatropine ne devrait pas être nécessaire en cas de carence en hormone de croissance chez la femme dans le troisième trimestre de la grossesse. On ne sait si la somatropine passe dans le lait maternel ; cependant, l'absorption gastro-intestinale de la protéine chez l'enfant est très improbable.
- **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** La somatropine n'a aucune influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
- **Effets indésirables :** Une diminution du volume extracellulaire est observée chez les patients atteints d'un déficit en hormone de croissance. Lorsqu'un traitement par la somatropine est initié, cette diminution est rapidement corrigée. Les effets indésirables liés à la rétention hydrique, tels que œdème périphérique, rigidité des extrémités, arthralgies, myalgies, paresthésies sont fréquents chez les patients adultes. En général, ces effets indésirables sont peu sévères à modérés, ils surviennent dans les premiers mois du traitement et diminuent spontanément ou après une diminution de dose. La fréquence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée et à l'âge des patients ; elle peut être inversement liée à l'âge des patients lors de l'apparition du déficit en hormone de croissance. Chez les enfants de tels effets indésirables ne sont pas fréquents. Des réactions cutanées transitoires au point d'injection chez les enfants sont fréquentes. De rares cas de diabète de type 2 ont été rapportés. De rares cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été rapportés. Le syndrome du canal carpien est un effet peu fréquent chez l'adulte. Chez environ 1 % des patients la somatropine a entraîné la formation d'anticorps. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et aucune modification clinique n'a été associée à leur présence.

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME

GENOTONORM MINIQUICK®
0,6mg - 0,8mg - 1mg - 1,2mg - 1,4mg- 1,6mg - 1,8mg et 2mg
poudre et solvant pour solution injectable

GENOTONORM®
5,3mg - 12 mg
poudre et solvant pour solution injectable

	Fréquent (> 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100)	Rare (> 1/10 000, < 1/1000)	Très rare (< 1/10 000)
Néoplasmes, bénins et malins				Leucémies
Désordres du système immunitaire	Formation d'anticorps			
Troubles endocriniens			Diabète de type 2	
Troubles du système nerveux	Paresthésies chez l'adulte	Syndrome du canal carpien chez l'adulte ; paresthésies chez l'enfant	Hypertension intracrânienne bénigne	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Réactions cutanées locales transitoires chez l'enfant			
Affections des muscles squelettiques, des tissus conjonctifs et des os	Rigidité des extrémités, arthralgies, myalgies chez l'adulte	Rigidité des extrémités, arthralgies ; myalgies chez l'enfant		
Manifestations générales et manifestations au point d'injection	Oedèmes périphériques chez l'adulte	Oedèmes périphériques chez l'enfant		

Une diminution des taux de cortisol sérique a été rapportée avec la somatropine ; cette diminution peut être liée à la modification des protéines de transport ou à une augmentation de la clairance hépatique. Il est possible que la signification clinique de ces observations soit limitée. Toutefois, la corticothérapie de substitution devra être optimisée avant d'instaurer le traitement par GENOTONORM. De très rares cas de leucémies ont été rapportés chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et traités par la somatropine ; cependant la fréquence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance. Lors de la surveillance après commercialisation, de rares cas de mort subite ont été rapportés chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi et traités par la somatropine, bien que la relation de causalité n'ait pas été démontrée. • **Surdosage** : Aucun cas de surdosage ni d'intoxication n'a été rapporté. Le surdosage aigu peut conduire initialement à une hypoglycémie, puis secondairement à une hyperglycémie. Un surdosage peut, à long terme, conduire à des signes et symptômes similaires aux effets connus de l'excès d'hormone de croissance chez l'homme. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : • **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Hormones de l'anté-hypophyse et analogues. Code ATC : H01AC01. La somatropine est une hormone métabolique puissante jouant un rôle important dans le métabolisme des lipides, des glucides et des protéines. La somatropine stimule la croissance linéaire et augmente la vitesse de croissance chez les enfants présentant un déficit en hormone de croissance. Chez les adultes, comme chez les enfants, la somatropine maintient la composition corporelle normale en augmentant la rétention azotée, en stimulant la croissance du muscle squelettique, et en mobilisant les graisses

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME

GENOTONORM MINIQUICK®
0,6mg - 0,8mg - 1mg - 1,2mg - 1,4mg- 1,6mg - 1,8mg et 2mg
poudre et solvant pour solution injectable

GENOTONORM®
5,3mg - 12 mg
poudre et solvant pour solution injectable

corporelles. Le tissu adipeux viscéral est très sensible à la somatropine. La somatropine augmente la lipolyse et diminue l'entrée des triglycérides dans les réserves lipidiques de l'organisme. La somatropine augmente les concentrations sériques de IGF-I (Insulin-like Growth Factor I), et IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3). Par ailleurs, les actions suivantes ont été mises en évidence : • Métabolisme lipidique : La somatropine est un inducteur des récepteurs hépatiques du LDL cholestérol, et modifie le profil des lipides et des lipoprotéines sériques. En général l'administration de somatropine chez les patients ayant un déficit en hormone de croissance entraîne une diminution des LDL et des apolipoprotéines B sériques. Une diminution du cholestérol total sérique peut aussi être observée. • Métabolisme glucidique : La somatropine augmente le taux d'insuline mais la glycémie à jeun est généralement inchangée. Les enfants ayant un hypopituitarisme ont parfois des épisodes d'hypoglycémie lorsqu'ils sont à jeun qui peuvent être corrigés par l'administration de somatropine. • Métabolisme hydroélectrolytique : Le déficit en hormone de croissance s'accompagne d'une diminution des volumes plasmatique et extracellulaire, qui augmentent rapidement avec un traitement par la somatropine. La somatropine entraîne une rétention sodée, potassique et du phosphore. • Métabolisme osseux : La somatropine stimule le renouvellement osseux. Le contenu minéral osseux et la densité osseuse au niveau des sites de charge corporelle augmentent après une administration à long terme de somatropine à des patients ayant un déficit en hormone de croissance et ayant une ostéopénie. • Capacité physique : La force musculaire et la capacité à l'exercice physique sont améliorées après un traitement à long terme avec la somatropine. La somatropine augmente aussi le débit cardiaque, mais le mécanisme n'a pas encore été élucidé. Une diminution de la résistance périphérique vasculaire peut contribuer à cet effet. Lors d'études cliniques sur des enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les dosages de 0,033 et 0,067 mg/kg/jour ont été utilisés jusqu'à la taille finale. Pour 56 patients traités en continu et qui ont atteint (ou presque) leur taille finale, la variation moyenne de taille depuis le début du traitement est + 1,90 DS (0,033 mg/kg/jour) et + 2,19 DS (0,067 mg/kg/jour). Les données de la littérature suggèrent une croissance tardive de 0,5 DS chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel non traités et sans rattrapage spontané précoce de croissance. Les données de sécurité à long terme sont encore limitées. • **Propriétés pharmacocinétiques** : **Absorption** : La biodisponibilité de GENOTONORM administré par voie sous-cutanée est environ de 80 % à la fois chez les sujets sains et les patients ayant un déficit en hormone de croissance. Le taux plasmatique des valeurs de C_{max} et t_{max} est de 13 à 35 ng/ml et 3 à 6 heures respectivement après une dose sous-cutanée de 0,035 mg/kg de GENOTONORM. **Elimination** : La demi-vie terminale moyenne de GENOTONORM après administration intraveineuse chez des patients adultes ayant un déficit en hormone de croissance est d'environ 0,4 heure. Cependant, après une administration sous-cutanée, la demi-vie est de 2 à 3 heures. La différence observée est probablement liée à une absorption lente à partir du site d'injection après administration sous-cutanée. **Sous-populations** : La biodisponibilité absolue de GENOTONORM semble similaire chez l'homme et la femme après administration sous-cutanée. Les informations concernant la pharmacocinétique de la somatropine chez des populations âgées et chez des enfants, dans différentes races et chez des patients atteints d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sont soit inexistantes soit incomplètes. • **Données de sécurité précliniques** : Dans les études de toxicité générale, de tolérance locale et de toxicité sur la fonction de reproduction, aucun effet pertinent cliniquement n'a pu être observé. Les résultats des études de génotoxicité *in-vivo* et *in-vitro* portant sur des mutations génétiques et l'induction d'aberrations chromosomiques ont été négatives. Une augmentation de la fragilité des chromosomes a été observée dans une étude *in-vitro* sur des lymphocytes prélevés chez des patients après un traitement de longue durée par la somatropine et après addition d'un médicament radiomimétique, la bléomycine. La signification clinique de cette observation n'est pas connue. Dans une autre étude, aucune augmentation d'anomalies chromosomiques n'a été retrouvée dans les lymphocytes des patients traités au long cours par la somatropine. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : • **Liste des excipients** : Poudre (compartiment avant) : glycine (E640),

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME

GENOTONORM MINIQUICK®
0,6mg - 0,8mg - 1mg - 1,2mg - 1,4mg- 1,6mg - 1,8mg et 2mg
poudre et solvant pour solution injectable

GENOTONORM®
5,3mg - 12 mg
poudre et solvant pour solution injectable

phosphate monosodique anhydre (E339), phosphate disodique anhydre (E339), mannitol (E421). Solvant (compartiment arrière) : mannitol (E421), eau pour préparations injectables (**GENOTONORM MINIQUICK**). Solvant : métacrésol, mannitol (E421), eau pour préparations injectables (**GENOTONORM 5,3 mg - 12 mg**). • **Incompatibilités** : Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ». • **Durée de conservation** : 3 ans. La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant : - 24 heures (**GENOTONORM MINIQUICK**), - 4 semaines (**GENOTONORM 5,3 mg - 12 mg**), entre 2°C et 8°C. D'un point de vue microbiologique, une fois reconstitué, peut être conservé pendant : - 24 heures (**GENOTONORM MINIQUICK**), - 4 semaines (**GENOTONORM 5,3 - 12 mg**), entre 2°C et 8°C. Toutes autres durées et condition de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur. • **Précautions particulières de conservation** : **GENOTONORM MINIQUICK Avant reconstitution** : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Dans le cas d'une utilisation ambulatoire, le produit peut être conservé à une température ne dépassant pas 25°C par l'utilisateur final pendant une période unique de 6 mois maximum. Pendant et/ou à la fin de la période de 6 mois, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur. **Après reconstitution** : Ne pas congeler. Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. **GENOTONORM 5,3 mg - 12 mg** Avant reconstitution, à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et jusqu'à 1 mois à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Après reconstitution, à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir rubrique « Durée de conservation ». • **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : **GENOTONORM MINIQUICK** Poudre et 0,275 ml de solvant en cartouche à double compartiment (verre de type I) séparée par un piston en caoutchouc (bromobutyl), fournis dans une seringue dose unique. La cartouche est scellée à ses deux extrémités par des bouchons en caoutchouc (bromobutyl) dans une seringue (plastique) avec un piston (bromobutyl) et un dispositif de préhension ; boîte de 7 ou 28 (4x7). **GENOTONORM 5,3 mg - 12 mg** Poudre et 1,15 ml de solvant en cartouche à double compartiments (verre de type I) séparés par un piston en caoutchouc (bromobutyl). La cartouche est scellée à une extrémité par un disque en caoutchouc (bromobutyl) et une capsule en aluminium et à l'autre extrémité par un bouchon en caoutchouc (bromobutyl). La cartouche à double compartiment est destinée à être utilisée avec le dispositif d'injection GENOTONORM Pen. : boîte de 1 ou 5. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. • **Précautions particulières d'élimination et de manipulation** : L'aiguille doit être mise en place avant reconstitution. Ne reconstituer la poudre qu'avec le solvant fourni. **GENOTONORM MINIQUICK** : La solution est préparée en vissant à fond le piston vers l'intérieur de sorte que le solvant se mélange à la poudre dans la cartouche à double compartiment. **GENOTONORM 5,3 mg - 12 mg** : La solution est préparée en vissant le dispositif de reconstitution ou d'injection de sorte que le solvant se mélange à la poudre dans la cartouche à double compartiment. Dissoudre lentement la poudre par retournement lent. Ne pas agiter vigoureusement car ceci peut entraîner la dénaturation de la substance active. La solution reconstituée est incolore ou légèrement opalescente. La solution injectable reconstituée doit être examinée avant toute utilisation et seules les solutions exemptes de particules doivent être utilisées. **GENOTONORM MINIQUICK** est destiné à un usage unique seulement. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : GENOTONORM MINIQUICK 0,6 mg, boîte de 7 : n° 343 844-1 ou 34009 343 844 1 7, GENOTONORM MINIQUICK 0,8 mg, boîte de 7 : n° 343 845-8 ou 34009 343 845 8 5, GENOTONORM MINIQUICK 1 mg, boîte de 7 : n° 343 846-4 ou 34009 343 846 4 6, GENOTONORM MINIQUICK 1,2 mg, boîte de 7 : n° 343 847-0 ou 34009 343 847 0 7, GENOTONORM MINIQUICK 1,4 mg, boîte de 7 : n° 343 848-7 ou 34009 343 848 7 5,

MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME

GENOTONORM MINIQUICK®
0,6mg - 0,8mg - 1mg - 1,2mg - 1,4mg- 1,6mg - 1,8mg et 2mg
poudre et solvant pour solution injectable

GENOTONORM®
5,3mg - 12 mg
poudre et solvant pour solution injectable

GENOTONORM MINIQUICK 1,6 mg, boîte de 7 : n° 343 849-3 ou 34009 343 849 3 6,
GENOTONORM MINIQUICK 1,8 mg, boîte de 7 : n° 343 850-1 ou 34009 343 850 1 8,
GENOTONORM MINIQUICK 2 mg, boîte de 7 : n° 343 851-8 ou 34009 343 851 8 6,
GENOTONORM 5,3 mg, boîte de 1 : n° 349 755-0 ou 34009 349 755 0 9, GENOTONORM 12 mg,
boîte de 1 : n° 341 996-9 ou 34009 341 996 9 1. **PRIX** : GENOTONORM MINIQUICK 0,6 mg :
143,31 €, GENOTONORM MINIQUICK 0,8 mg : 188,90 €, GENOTONORM MINIQUICK 1 mg :
231,75 €, GENOTONORM MINIQUICK 1,2 mg : 274,61 €, GENOTONORM MINIQUICK 1,4 mg :
317,47 €, GENOTONORM MINIQUICK 1,6 mg : 360,33 €, GENOTONORM MINIQUICK 1,8 mg :
403,18 €, GENOTONORM MINIQUICK 2 mg : 446,04 €, GENOTONORM 5,3 mg : 180,61 €,
GENOTONORM 12 mg : 385,04 €. **CTJ** : *Retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez
l'enfant* : 0,85 à 1,19 €/kg (5,3mg) et 0,80 à 1,12 €/kg (12mg) ; *Syndrome de Prader-Willi, afin
d'améliorer la croissance et la composition corporelle chez l'enfant* : 1,19 €/kg (5,3mg) et 1,12 €/kg
(12mg) ; *Retard de croissance dans le syndrome de Turner* : 1,53 à 1,70 €/kg (5,3mg) et 1,44 à 1,60
€/kg (12mg) ; *Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique* : 1,53 à 1,70 €/kg (5,3mg) et
1,44 à 1,60 €/kg (12mg) ; *Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel* : 1,19
€/kg (5,3mg) et 1,12 €/kg (12mg) ; *Déficit en hormone de croissance chez l'adulte* : 5,11 à 10,23 €
(5,3mg) et 4,81 à 9,63 € (12mg). **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE** : **Liste I.**
Remb. Sec. Soc. à 100 %. Collect. Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en
pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en
pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

MEDICAMENT D'EXCEPTION

Prescription sur une ordonnance de médicament d'exception, dans le respect des mentions de la
fiche d'information thérapeutique

EXPLOITANT : PFIZER – 23-25 avenue du Dr Lannelongue – 75014 Paris – Tél. (information
médicale) : 01 58 07 34 40. ® : marque déposée. **Date de révision d'AMM** : 23 juin 2009 Version n°
002-06/09.