ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Omnitrope 1,3 mg/ ml poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, un flacon contient 1,3 mg de somatropine* (correspondant à 4 UI) par ml.

*produit dans *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.
La poudre est blanche.
Le solvant est limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nourrissons, enfants et adolescents

- Retard de croissance lié à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance (déficit somatotrope).
- Retard de croissance lié à un syndrome de Turner
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique.
- Retard de croissance (SDS (score de déviation standard) de la taille actuelle < - 2,5 et SDS de la taille parentale ajustée < - 1) chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < - 2 déviations standard (DS), n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (SDS de la vitesse de croissance (VC) < 0 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.

Adultes

- Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère.
- *Déficit acquis à l'âge adulte :* Patients présentant un déficit somatotrope sévère associé à des déficits hormonaux multiples résultant d'une pathologie hypothalamique ou hypophysaire connue et présentant 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 chez ces patients.
- *Déficit acquis dans l'enfance :* Patients ayant développé un déficit somatotrope pendant l'enfance d'origine congénitale, génétique, acquise ou idiopathique. Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la capacité de sécrétion de l'hormone de croissance doit être réévaluée une fois leur croissance staturale achevée. En cas de forte probabilité d'un déficit somatotrope persistant (cause congénitale ou déficit secondaire à une pathologie ou une lésion hypothalamo-hypophysaire), un SDS du taux d'IGF-I < -2 au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance devra être considéré comme une preuve suffisante d'un déficit somatotrope sévère.

Chez tous les autres patients, un dosage de l'IGF-I et un test de stimulation par l'hormone de croissance seront nécessaires.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le diagnostic et le traitement par la somatropine doivent être réalisés et suivis par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients présentant des troubles de la croissance.

Posologie

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

Retard de croissance lié à un déficit de sécrétion en hormone de croissance chez le patient pédiatrique
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/m^2 de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées ont été utilisées.

Lorsque le déficit somatotrope acquis dans l'enfance persiste à l'adolescence, le traitement doit être poursuivi afin d'atteindre un développement somatique complet (composition corporelle, masse osseuse, p. ex.). Pour le suivi, l'obtention d'un pic normal de masse osseuse définie comme un score T > -1 (c.-à-d. standardisé d'après le pic de masse osseuse moyen de l'adulte mesuré par absorptiométrie biphotonique à rayons X en tenant compte du sexe et de l'origine ethnique) constitue l'un des objectifs thérapeutiques lors de la période de transition. Pour les recommandations posologiques, voir la rubrique ci-dessous relative aux adultes.

Syndrome de Prader-Willi, afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle chez le patient pédiatrique
En général, la posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour, soit 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Les patients pédiatriques 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/m^2 de surface corporelle par jour.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique
La posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour (1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour). Des doses plus élevées peuvent être nécessaires si la vitesse de croissance est trop faible. Il est possible qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire après 6 mois de traitement (voir rubrique 4.4).

Retard de croissance chez les enfants/adolescents de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel
La posologie habituellement recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (1 mg/m^2 de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (voir rubrique 5.1). Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement si le SDS de la vitesse de croissance est inférieur à + 1. 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) ou > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des cartilages de conjugaison épiphysaires.

Doses recommandées chez les patients pédiatriques

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

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte
Chez les patients poursuivant un traitement par l'hormone de croissance après un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la dose recommandée pour la réinstauration est de 0,2 - 0,5 mg par jour. La dose doit être progressivement augmentée ou diminuée en fonction des besoins propres du patient, déterminés par le taux d'IGF-1.

Chez les patients adultes présentant 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 du patient, déterminés par le taux d'IGF-1.

Dans les deux cas, l'objectif du traitement doit être d'obtenir des concentrations d'IGF-1, corrigées en fonction de l'âge, ne dépassant pas la limite de 2 DS. Les patients dont le taux d'IGF-1 est normal au début du traitement devront recevoir de l'hormone de croissance jusqu'à atteindre un taux d'IGF-1 dans les la partie supérieure de l'intervalle des valeurs normales, sans excéder 2 DS. La réponse clinique de même que les effets secondaires peuvent également guider l'adaptation de la posologie. Il est reconnu que, chez certains patients présentant un déficit somatotrope, les taux d'IGF-1 ne se normalisent pas en dépit d'une bonne réponse clinique ; dans ce cas, l'augmentation de la dose n'est pas requise. La dose d'entretien excède rarement 1,0 mg par jour. Les femmes peuvent avoir besoin de doses plus élevées que les hommes, les hommes présentant une augmentation de la sensibilité de l'IGF-1 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 surdosés. 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 possible.

Populations particulières

Personnes âgées
Chez les patients âgés de plus de 60 ans, le traitement doit être initié à la dose de 0,1 – 0,2 mg par jour. Cette posologie doit être augmentée progressivement en fonction des besoins propres du patient. La dose minimale efficace devra être utilisée. La dose d'entretien, chez ces patients, excède rarement 0,5 mg par jour.

Mode d'administration

L'injection doit être sous-cutanée et il est nécessaire d'alterner les sites d'injection pour éviter l'apparition de lipoatrophies.

Pour les instructions concernant l'utilisation et la manipulation, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de preuve d'activité d'une tumeur. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer le traitement par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en cas de signes de croissance de la tumeur.

La somatropine ne doit pas être utilisée 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 de l'hormone de croissance (pour les patients recevant un traitement de substitution, se reporter à la rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Insuffisance surrénale

L'initiation du traitement par la somatropine peut entraîner une inhibition de la 11βHSD-1 et réduire les concentrations sériques de cortisol. Chez les patients traités par la somatropine, une insuffisance surrénale centrale (secondaire) non diagnostiquée auparavant peut être découverte et un traitement substitutif par glucocorticoïde peut être nécessaire. De plus, les patients traités par glucocorticoïde pour une insuffisance surrénalienne préalablement diagnostiquée peuvent nécessiter une augmentation de leurs doses d'entretien ou de stress, après le début du traitement par la somatropine (voir rubrique 4.5).

Utilisation avec un traitement oestrogénique oral

Si une femme traitée par somatropine débute un traitement oestrogénique par voie orale, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de somatropine pour maintenir les taux sériques d'IGF-1 dans l'intervalle normal pour l'âge. Inversement, si une femme sous somatropine interrompt un traitement oestrogénique oral, il se peut que la dose de somatropine doive être réduite pour éviter un excès d'hormone de croissance et / ou des effets indésirables (voir rubrique 4.5).

Sensibilité à l'insuline

La somatropine peut réduire la sensibilité à l'insuline. Chez les patients atteints de diabète sucré, un ajustement de la dose d'insuline peut être nécessaire après l'instauration du traitement par la somatropine. Les patients présentant un diabète, une intolérance au glucose ou tout autre facteur de risque de diabète doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par la somatropine.

Fonction thyroïdienne

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3, ce qui entraîne une diminution de la concentration sérique en T4 et une augmentation de la concentration sérique en T3. Bien que les taux périphériques d'hormones thyroïdiennes soient restés dans les normes de référence des sujets sains, une hypothyroïdie peut en théorie se développer chez les sujets présentant une hypothyroïdie infraclinique. Par conséquent, la fonction thyroïdienne doit être surveillée chez tous les patients. Chez les patients présentant une insuffisance hypophysaire et recevant un traitement substitutif standard, l'effet potentiel du traitement par l'hormone de croissance sur la fonction thyroïdienne doit être étroitement surveillé.

Tumeurs
En cas de déficit somatotrope secondaire à un traitement antitumoral, il est recommandé de surveiller les signes éventuels de récidive du processus tumoral. Parmi les patients ayant survécu à un cancer pendant l'enfance, un risque accru de développer une seconde tumeur a été signalé chez les patients qui ont été traités par la somatropine après leur première tumeur. Les tumeurs secondaires les plus fréquentes étaient des tumeurs intracrâniennes, en particulier des méningiomes, chez les patients ayant reçu une radiothérapie cérébrale pour traiter leur première tumeur.

Épiphysiolyse fémorale supérieure
Chez les patients présentant des affections endocriniennes, y compris celles relatives 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 patient présentant une claudication au cours du traitement par la somatropine devra être examiné.

Hypertension intracrânienne bénigne

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

Leucémie

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un nombre restreint de patients présentant un déficit en hormone de croissance, certains d'entre eux ayant été traités par la somatotropine. Toutefois, il n'a pas été démontré que l'incidence des leucémies soit augmentée chez les patients sans facteurs de risque receveurs d'hormone de croissance.

Anticorps
Un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps contre Omnitrope. Omnitrope a provoqué la formation d'anticorps chez environ 1 % des patients. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et il n'y a pas d'effet sur le taux de croissance. La recherche d'anticorps à la somatropine doit être réalisée chez tout patient présentant un manque de réponse au traitement autrement inexpliqué.

Pancréatite

Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les patients traités par la somatropine présentant des douleurs abdominales, notamment chez les enfants.

Scoliose
La scoliose est connue être plus fréquente dans certains des groupes de patients traités par somatropine. En outre, chez tous les enfants, la scoliose est susceptible d'évoluer lors d'une croissance rapide. Il n'a pas été démontré que la somatropine augmente l'incidence ou la gravité de la scoliose. Les signes de scoliose devront être surveillés au cours du traitement.

État critique aigu

Les effets de la somatropine sur l'évolution d'un état critique ont été étudiés dans 2 études contrôlées versus placebo chez 522 patients adultes en état critique présentant des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme ou une insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité était plus élevée chez les patients

traités par 5,3 mg ou 8 mg de somatropine par jour comparée aux patients recevant le placebo, soit 42 % contre 19 %. Compte tenu de ces résultats, ce type de patients ne devront pas être traités par de la somatropine. Étant donné l'absence d'information disponible sur la sécurité d'un traitement substitutif par l'hormone de croissance chez les patients présentant un état critique aigu, les bénéfices de la poursuite du traitement dans cette situation doivent être mis en balance avec les risques potentiels.
Chez tous les patients qui développent un état critique aigu autre ou similaire, le bénéfice possible d'un traitement par de la somatropine doit être mis en balance avec le risque potentiel.

Personnes âgées
Chez les patients âgés de plus de 80 ans, l'expérience est limitée. Les personnes âgées peuvent être plus sensibles à l'action d'Omnitrope et être par conséquent plus susceptibles de développer des effets indésirables.

Syndrome de Prader-Willi

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

Des cas de décès associés à l'utilisation de l'hormone de croissance ont été rapportés chez des enfants présentant un syndrome de Prader-Willi et un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère (poids/taille dépassant 200 %), antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non spécifiée. Les patients présentant un SPW ayant un ou plusieurs de ces facteurs présenteraient un risque accru.

Avant de débuter 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 en Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) pour le traitement et l'éradication des troubles respiratoires avant d'initier le traitement par l'hormone de croissance.

L'apnée du sommeil devra être évaluée 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 elle est suspectée.

Si lors du traitement par la somatropine, 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 une nouvelle évaluation du système ORL devra être effectuée.

Tous les patients présentant un syndrome de Prader-Willi devront être évalués en ce qui concerne l'apnée du sommeil, et 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.

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

Enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel

Chez les enfants/adolescents de petite taille 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/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de déterminer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement puis annuellement. Chez les patients ayant un risque accru de diabète sucré (antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, *Acanthosis nigricans*), un test d'hyperglycémie provoqué par voie orale doit être réalisé. Si un diabète clinique apparaît, l'hormone de croissance ne devra pas être administrée.

Chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-l avant d'initier le traitement, et par la suite 2 fois par an. Si sur des mesures répétées, les taux d'IGF-l sont supérieurs à + 2 DS comparés aux valeurs standards pour l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-l/IGFBP-3 pourra 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 présentant un syndrome de Silver Russel est limitée.

Une partie du gain de taille chez les enfants/adolescents 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.

Insuffisance rénale chronique

Dans le cas d'une insuffisance rénale chronique, la fonction rénale devra être inférieure à 50 % par rapport à la normale avant l'initiation du traitement. Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance devra être suivie au préalable pendant un an avant de mettre en route le traitement. Au cours de cette période, un traitement conservateur de l'insuffisance rénale (incluant le contrôle de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et de l'état nutritionnel) devra avoir été instauré 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 données disponibles sur la taille définitive des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par Omnitrope.

Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Un traitement concomitant par des glucocorticoïdes inhibe les effets stimulants de la croissance de Omnitrope. Le traitement substitutif par glucocorticoïdes des patients présentant un déficit en ACTH doit être ajusté avec précaution afin d'éviter tout effet inhibiteur sur la croissance.

L'hormone de croissance diminue la conversion de la cortisone en cortisol et peut mettre en évidence une insuffisance surrénale centrale non encore diagnostiquée ou rendre inefficaces de faibles doses de leur traitement de remplacement par les glucocorticoïdes (voir rubrique 4.4).

Chez les femmes sous traitement oestrogénique substitutif par voie orale, une dose plus élevée d'hormone de croissance peut être nécessaire pour atteindre l'objectif du traitement (voir rubrique 4.4).

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 à la rubrique 4.4 pour les informations concernant le diabète sucré et les troubles thyroïdiens, et à la rubrique 4.2 pour l'information concernant le traitement substitutif oral par les œstrogènes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la somatropine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La somatropine n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec des produits contenant de la somatropine chez des femmes qui allaitent. On ne sait pas si la somatropine est excrétée dans le lait maternel ; cependant l'absorption gastro-intestinale de la protéine intacte chez l'enfant est très improbable. Par conséquent, une attention particulière doit être apportée lorsqu'Omnitrope est administré à des femmes qui allaitent.

Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets d'Omnitrope sur la fertilité.

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

Omnitrope n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

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 l'œdème périphérique et les arthralgies sont très fréquents, la rigidité musculo-squelettique, les myalgies et les paresthésies sont fréquents.
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.

Omnitrope a provoqué la formation d'anticorps chez environ 1 % des patients. Le potentiel de liaison de ces anticorps est demeuré faible, et leur formation ne s'est accompagnée d'aucune manifestation clinique ; voir rubrique 4.4.

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour chacune des affections indiquées.

Tableau 1

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Peu fréquent : leucémie†[1] Fréquence indéterminée : leucémie†[2,3,4,5]
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée : hypothyroïdie**
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée : diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux	Fréquent : paresthésies*, hypertension intracrânienne bénigne[5], syndrome du canal carpien[6] Fréquence indéterminée : hypertension intracrânienne bénigne[1,2,3,4,6] Fréquence indéterminée : céphalées**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : éruption cutanée**, urticaire** Peu fréquent : prurit**
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent : arthralgies* Fréquent : myalgies*, rigidité musculo-squelettique*
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent : gynécomastie**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : réaction au site d'injection[$], œdème périphérique* Fréquence indéterminée : œdème facial*
Investigations	Fréquence indéterminée : diminution du cortisol sanguin‡

[1] Essais cliniques chez des enfants atteints d'un déficit somatotrope
[2] Essais cliniques chez des enfants atteints d'un syndrome de Turner
[3] Essais cliniques chez des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique
[4] Essais cliniques chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel
[5] Essais cliniques chez des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi
[6] Essais cliniques chez des adultes atteints d'un déficit somatotrope

* En général, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois du traitement et disparaissent spontanément ou après une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et elle est peut-être inversement proportionnelle à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.
** Effet indésirable médicamenteux (EIM) identifié après la mise sur le marché.

$ Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez les enfants.

‡ La signification clinique n'est pas connue.

† Rapportée chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et traités par somatotropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.

c. Description de certains effets indésirables particuliers

Diminution des taux de cortisol sérique

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 Omnitrope.

Syndrome de Prader-Willi

Lors de la surveillance après commercialisation, de rares cas de mort subite ont été rapportés chez des patients présentant un syndrome de Prader-Willi et traités par la somatropine, bien que la relation de causalité n'ait pas été démontrée.

Leucémie

Des cas de leucémies (rares ou très rares) ont été rapportés chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance traités par somatotropine, et cet effet indésirable a été inclus dans la pharmacovigilance post-commercialisation. Toutefois, aucun élément ne permet de mettre en évidence un risque accru de leucémie en l'absence de facteurs de prédisposition, tels qu'une radiothérapie du cerveau ou de la tête.

Épiphysiolyse fémorale supérieure et maladie de Legg-Calvé-Perthes

Des cas d'épiphysiolyse fémorale supérieure et de maladie de Legg-Calvé-Perthes ont été rapportés chez des enfants traités par hormone de croissance. L'épiphysiolyse fémorale supérieure survient plus fréquemment en cas de troubles endocriniens et la maladie de Legg-Calvé-Perthes survient plus fréquemment en cas de petite taille. Mais il n'est pas déterminé si ces deux pathologies sont, ou non, plus fréquentes lorsque les enfants sont traités par la somatropine. Le diagnostic doit être envisagé lorsqu'un enfant présente une gêne ou une douleur au niveau de la hanche ou du genou.

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables peuvent être considérés comme des effets de classe de la somatropine, telle qu'une possible hyperglycémie provoquée par une diminution de la sensibilité à l'insuline, une baisse du taux de thyroxine libre et une hypertension intracrânienne bénigne.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes :
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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones de l'antéhypophyse et analogues, code ATC : H01AC01.

Omnitrope est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Mécanisme d'action

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 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 d'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) et IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3). Par ailleurs, les propriétés suivantes ont été mises en évidence.

Effets pharmacodynamiques

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 phosphorique.

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.

Efficacité et sécurité cliniques

Lors d'études cliniques sur des enfants/adolescents de petite taille 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 de + 1,90 SDS (0,033 mg/kg/jour) et + 2,19 SDS (0,067 mg/kg/jour). Les données de

la littérature suggèrent une croissance tardive de 0,5 SDS chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel non traités et sans rattrapage spontané précoce de croissance.

Expérience post-commercialisation :

Une étude PASS internationale, non interventionnelle, non contrôlée, longitudinale, en ouvert et multicentrique, volontaire, de catégorie 3, conçue pour rassembler les données de sécurité et d'efficacité de 7 359 patients pédiatriques traités par Omnitrope dans différentes indications, a été menée par Sandoz entre 2006 et 2020 dans 11 pays européens, en Amérique du Nord, au Canada, en Australie et à Taiwan.
Les principales indications pédiatriques étaient : déficit somatotrope (DS) (57,9 %), enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) (26,6 %), syndrome de Turner (ST) (4,9 %), ISS (3,3 %), syndrome de Prader-Willi (SPW) (3,2 %) et insuffisance rénale chronique (IRC) (1,0 %). La plupart des patients étaient naïfs de traitement par une hormone de croissance recombinante (rhGH) (86,0 %). Parmi toutes les indications, les EI les plus fréquents dont une relation causale avec le traitement par Omnitrope était suspectée, étaient céphalées (1,6 %), douleur au site d'injection (1,1 %), hématome au site d'injection (1,1 %) et arthralgies (0,6 %), évalués chez les 7 359 patients pédiatriques (population de sécurité : SAF). La majorité des EI évalués comme liés au traitement par Omnitrope étaient attendus sur base du RCP et connus pour ce type de classe de molécule (hormone de croissance : GH). La gravité de la plupart des EI était légère à modérée.
Les résultats d'efficacité, évalués chez 6 589 patients pédiatriques (population d'efficacité : EFF) comprenant 5 671 naïfs, 915 déjà traités par une rhGH et 3 patients dont les informations concernant le traitement antérieur étaient manquantes), ont montré que le traitement par Omnitrope est efficace et qu'il entraîne une importante croissance compensatoire, cohérente avec ce qui a été décrit dans les études observationnelles pour d'autres médicaments de type rhGH approuvés : le H SDS (variation de la taille) médian est passé de -2,64 à la référence à -1,97 après 1 an et à -0,98 après 5 ans de traitement par Omnitrope chez les patients prétraités. 1 628 patients sur les 6 589 (24,7 %) de l'EFF ont atteint une taille définitive, de l'avis du médecin (naïfs : 1 289/5 671, 22,7 % ; prétraités par une rhGH : 338/915, 36,9 %). Le H SDS final médian (intervalle) chez les patients naïfs est de -1,51 (-9,3 à 2,7) et de -1,43 (-8,7 à 2,1) chez les patients prétraités.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La biodisponibilité de l'administration sous-cutanée de somatropine est d'environ 80 % chez les sujets sains et les patients déficitaires en hormone de croissance. Après administration par voie sous- cutanée d'une dose de 5 mg d'Omnitrope poudre et solvant pour solution injectable à des adultes sains, la valeur C_{max} plasmatique est de 71 ± 24 µg/l (moyenne ± DS) et la valeur t_{max} médiane est de 4 heures (plage allant de 2 à 8 heures).

Élimination
La demi-vie moyenne terminale de la somatropine est d'environ 0,4 heure après administration intra-veineuse à des adultes déficitaires en hormone de croissance. Cependant après administration sous-cutanée d'Omnitrope poudre et solvant pour solution injectable, la demi-vie atteint 3 heures.
La différence observée est probablement due à l'absorption lente au site d'injection après l'administration sous-cutanée.

Populations particulières
La biodisponibilité absolue de la somatropine semble être identique chez les patients de sexe masculin et féminin après administration sous-cutanée.

Les données sur la pharmacocinétique de la somatropine en gériatrie, pédiatrie, dans les différentes races et chez les insuffisants rénaux, hépatiques ou cardiaques sont soit manquantes soit incomplètes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données issues des études de toxicité subaiguë et de tolérance locale avec Omnitrope n'ont pas révélé de risque cliniquement pertinent pour l'homme.

Les données issues d'autres études de toxicité générale, de tolérance locale et des fonctions de reproduction avec la somatropine n'ont pas révélé d'effet cliniquement pertinent.

Les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* sur la mutation génétique et l'induction d'aberrations chromosomiques se sont révélées négatives avec la somatropine.

Il a été observé une fragilité chromosomique accrue dans une étude *in vitro* sur les lymphocytes prélevés chez des patients après un traitement à long terme par la somatropine et suivant l'ajout du médicament radiomimétique bléomycine. La signification clinique de cette donnée est peu claire.

Dans une autre étude, il n'a pas été trouvé d'augmentation des cas d'anomalie chromosomique dans les lymphocytes des patients qui avaient été traités par la somatropine à long terme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :
glycine
Hydrogénophosphate disodique heptahydraté
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté

Solvant :
eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans

Durée de conservation après reconstitution
Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité en cours d'utilisation a été démontrée jusqu'à 24h entre 2°C et 8°C dans l'emballage d'origine. A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon fermé
A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc laminé en butyl fluoro-résine), d'un film (aluminium) et d'un capuchon (polypropylène violet, de type flip-off), et 1 ml de solvant

dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (élastomère laminé en chloro-butyl fluoro résine), d'un film (aluminium laqué) et d'un capuchon (polypropylène blanc, de type flip-off).
Boîte de 1.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Omnitrope 1,3 mg/ml est fourni dans un flacon contenant la substance active sous forme de poudre et le solvant est contenu dans un flacon à usage unique. Chaque flacon doit être reconstitué uniquement avec le solvant correspondant.
La solution reconstituée doit être administrée avec des seringues stériles, jetables.
Le texte ci-dessous est une description générale des processus de reconstitution et d'administration. La reconstitution doit être effectuée conformément aux règles de bonne pratique, en particulier en ce qui concerne l'asepsie.

1. Se laver les mains.
2. Enlever les capuchons de protection en plastique des flacons.
3. Le dessus des flacons doit être essuyé avec une solution antiseptique pour éviter la contamination des contenus.
4. Utiliser une seringue stérile jetable, (une seringue de 2 ml) et une aiguille (0,33 mm x 12,7 mm), pour prélever tout le solvant du flacon.
5. Prendre le flacon avec la poudre, pousser l'aiguille à travers le bouchon en caoutchouc et injecter le solvant lentement dans le flacon en faisant couler le liquide contre la paroi en verre afin d'éviter la mousse.
6. Agiter doucement le flacon plusieurs fois jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissout. Ne pas secouer : cela peut dénaturer la substance active.
7. Si la solution est trouble ou contient des particules, elle ne doit pas être utilisée. Le contenu doit être limpide et incolore après reconstitution.
8. Retourner le flacon et en utilisant une autre seringue stérile jetable de taille appropriée (une seringue d'1 ml) et une aiguille d'injection (0,25 mm x 8 mm), prélever dans la seringue un peu plus que la dose nécessaire. Retirer les bulles d'air de la seringue. Ajuster la seringue à la dose nécessaire.
9. Nettoyer le site avec un tampon d'alcool et administrer Omnitrope par injection sous-cutanée.

La solution est à usage unique seulement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/332/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12 avril 2006
Date de dernier renouvellement : 28 février 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

<{MM/AAAA}>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Omnitrope 5 mg/ ml poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, un flacon contient 5 mg de somatropine * (correspondant à 15 UI) par ml.

*produit dans *Escherichia* coli par la technique de l'ADN recombinant

Excipient(s) à effet notoire :
Après reconstitution, ce médicament contient 15 mg d'alcool benzylique par ml.
L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.
La poudre est blanche.
Le solvant est limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nourrissons, enfants et adolescents
- Retard de croissance lié à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance (déficit somatotrope).
- Retard de croissance lié à un syndrome de Turner
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique.
- Retard de croissance (SDS (score de déviation standard) de la taille actuelle < - 2,5 et SDS de la taille parentale ajustée < - 1) chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < - 2 déviations standard (DS), n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (SDS de la vitesse de croissance (VC) < 0 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.

Adultes
- Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère.
- *Déficit acquis à l'âge adulte :* Patients présentant un déficit somatotrope sévère associé à des déficits hormonaux multiples résultant d'une pathologie hypothalamique ou hypophysaire connue et présentant 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 chez ces patients.
- *Déficit acquis dans l'enfance :* Patients ayant développé un déficit somatotrope pendant l'enfance d'origine congénitale, génétique, acquise ou idiopathique. Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la capacité de sécrétion de l'hormone de croissance doit être réévaluée une fois leur croissance staturale achevée. En cas de forte probabilité d'un déficit somatotrope persistant (cause congénitale ou déficit secondaire à une pathologie ou une lésion hypothalamo-hypophysaire), un SDS du taux d'IGF-I < -2 au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance devra être considéré comme une preuve suffisante d'un déficit somatotrope sévère.

Chez tous les autres patients, un dosage de l'IGF-I et un test de stimulation par l'hormone de croissance seront nécessaires.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le diagnostic et le traitement par la somatropine doivent être réalisés et suivis par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients présentant des troubles de la croissance.

Posologie

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

Retard de croissance lié à un déficit de sécrétion en hormone de croissance chez le patient pédiatrique
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/m^2 de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées ont été utilisées.

Lorsque le déficit somatotrope acquis dans l'enfance persiste à l'adolescence, le traitement doit être poursuivi afin d'atteindre un développement somatique complet (composition corporelle, masse osseuse, p. ex.). Pour le suivi, l'obtention d'un pic normal de masse osseuse définie comme un score T > -1 (c.-à-d. standardisé d'après le pic de masse osseuse moyen de l'adulte mesuré par absorptiométrie biphotonique à rayons X en tenant compte du sexe et de l'origine ethnique) constitue l'un des objectifs thérapeutiques lors de la période de transition. Pour les recommandations posologiques, voir la rubrique ci-dessous relative aux adultes.

Syndrome de Prader-Willi, afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle chez le patient pédiatrique
En général, la posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour, soit 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Les patients pédiatriques 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/m^2 de surface corporelle par jour.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique
La posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour (1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour). Des doses plus élevées peuvent être nécessaires si la vitesse de croissance est trop faible. Il est possible qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire après 6 mois de traitement (voir rubrique 4.4).

Retard de croissance chez les enfants/adolescents de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel
La posologie habituellement recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (1 mg/m^2 de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (voir rubrique 5.1). Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement si le SDS de la vitesse de croissance est inférieur à + 1. 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) ou > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des cartilages de conjugaison épiphysaires.

Doses recommandées chez les patients pédiatriques

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

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte
Chez les patients poursuivant un traitement par l'hormone de croissance après un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la dose recommandée pour la réinstauration est de 0,2 - 0,5 mg par jour. La dose doit être progressivement augmentée ou diminuée en fonction des besoins propres du patient, déterminés par le taux d'IGF-1.

Chez les patients adultes présentant 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 du patient, déterminés par le taux d'IGF-1.

Dans les deux cas, l'objectif du traitement doit être d'obtenir des concentrations d'IGF-1, corrigées en fonction de l'âge, ne dépassant pas la limite de 2 DS. Les patients dont le taux d'IGF-1 est normal au début du traitement devront recevoir de l'hormone de croissance jusqu'à atteindre un taux d'IGF-1 dans la partie supérieure de l'intervalle de confiance des valeurs normales, sans excéder 2 DS. La réponse clinique de même que les effets secondaires peuvent également guider l'adaptation de la posologie. Il est reconnu que, chez certains patients présentant un déficit somatotrope, les taux d'IGF-1 ne se normalisent pas en dépit d'une bonne réponse clinique ; dans ce cas, l'augmentation de la dose n'est pas requise. La dose d'entretien excède rarement 1,0 mg par jour. Les femmes peuvent avoir besoin de doses plus élevées que les hommes, les hommes présentant une augmentation de la sensibilité de l'IGF-1 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 surdosés. 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 possible.

Populations particulières

Personnes âgées
Chez les patients âgés de plus de 60 ans, le traitement doit être initié à la dose de 0,1 – 0,2 mg par jour. Cette posologie doit être augmentée progressivement en fonction des besoins propres du patient. La dose minimale efficace devra être utilisée. La dose d'entretien, chez ces patients, excède rarement 0,5 mg par jour.

Mode d'administration

L'injection doit être sous-cutanée et il est nécessaire d'alterner les sites d'injection pour éviter l'apparition de lipoatrophies.

Pour les instructions concernant l'utilisation et la manipulation, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de preuve d'activité d'une tumeur. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer le traitement par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en cas de signes de croissance de la tumeur.

La somatropine ne doit pas être utilisée 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 de l'hormone de croissance (pour les patients recevant un traitement de substitution, se reporter à la rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Insuffisance surrénale

L'initiation du traitement par la somatropine peut entraîner une inhibition de la 11βHSD-1 et réduire les concentrations sériques de cortisol. Chez les patients traités par la somatropine, une insuffisance surrénale centrale (secondaire) non diagnostiquée auparavant peut être découverte et un traitement substitutif par glucocorticoïde peut être nécessaire. De plus, les patients traités par glucocorticoïde pour une insuffisance surrénalienne préalablement diagnostiquée peuvent nécessiter une augmentation de leurs doses d'entretien ou de stress, après le début du traitement par la somatropine (voir rubrique 4.5).

Utilisation avec un traitement oestrogénique oral

Si une femme traitée par somatropine débute un traitement oestrogénique par voie orale, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de somatropine pour maintenir les taux sériques d'IGF-1 dans l'intervalle normal pour l'âge. Inversement, si une femme sous somatropine interrompt un traitement oestrogénique oral, il se peut que la dose de somatropine doive être réduite pour éviter un excès d'hormone de croissance et / ou des effets indésirables (voir rubrique 4.5).

Sensibilité à l'insuline

La somatropine peut réduire la sensibilité à l'insuline. Chez les patients atteints de diabète sucré, un ajustement de la dose d'insuline peut être nécessaire après l'instauration du traitement par la somatropine. Les patients présentant un diabète, une intolérance au glucose ou tout autre facteur de risque de diabète doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par la somatropine.

Fonction thyroïdienne

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3, ce qui entraîne une diminution de la concentration sérique en T4 et une augmentation de la concentration sérique en T3. Bien que les taux périphériques d'hormones thyroïdiennes soient restés dans les normes de référence des sujets sains, une hypothyroïdie peut en théorie se développer chez les sujets présentant une hypothyroïdie infraclinique. Par conséquent, la fonction thyroïdienne doit être surveillée chez tous les patients. Chez les patients présentant une insuffisance hypophysaire et recevant un traitement substitutif standard, l'effet potentiel du traitement par l'hormone de croissance sur la fonction thyroïdienne doit être étroitement surveillé.

Tumeurs
En cas de déficit somatotrope secondaire à un traitement antitumoral, il est recommandé de surveiller les signes éventuels de récidive du processus tumoral. Parmi les patients ayant survécu à un cancer pendant l'enfance, un risque accru de développer une seconde tumeur a été signalé chez les patients qui ont été traités par la somatropine après leur première tumeur. Les tumeurs secondaires les plus fréquentes étaient des tumeurs intracrâniennes, en particulier des méningiomes, chez les patients ayant reçu une radiothérapie cérébrale pour traiter leur première tumeur.

Épiphysiolyse fémorale supérieure
Chez les patients présentant des affections endocriniennes, y compris celles relatives 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 patient présentant une claudication au cours du traitement par la somatropine devra être examiné.

Hypertension intracrânienne bénigne

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

Leucémie

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un nombre restreint de patients présentant un déficit en hormone de croissance, certains d'entre eux ayant été traités par la somatotropine. Toutefois, il n'a pas été démontré que l'incidence des leucémies soit augmentée chez les patients sans facteurs de risque receveurs d'hormone de croissance.

Anticorps

Un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps contre Omnitrope. Omnitrope a provoqué la formation d'anticorps chez environ 1 % des patients. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et il n'y a pas d'effet sur le taux de croissance. La recherche d'anticorps à la somatropine doit être réalisée chez tout patient présentant un manque de réponse au traitement autrement inexpliqué.

Pancréatite

Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les patients traités par la somatropine présentant des douleurs abdominales, notamment chez les enfants.

Scoliose
La scoliose est connue être plus fréquente dans certains des groupes de patients traités par somatropine. En outre, chez tous les enfants, la scoliose est susceptible d'évoluer lors d'une croissance rapide. Il n'a pas été démontré que la somatropine augmente l'incidence ou la gravité de la scoliose. Les signes de scoliose devront être surveillés au cours du traitement.

État critique aigu

Les effets de la somatropine sur l'évolution d'un état critique ont été étudiés dans 2 études contrôlées versus placebo chez 522 patients adultes en état critique présentant des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un

polytraumatisme ou une insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité était plus élevée chez les patients traités par 5,3 mg ou 8 mg de somatropine par jour comparée aux patients recevant le placebo, soit 42 % contre 19 %. Compte tenu de ces résultats, ce type de patients ne devront pas être traités par de la somatropine. Étant donné l'absence d'information disponible sur la sécurité d'un traitement substitutif par l'hormone de croissance chez les patients présentant un état critique aigu, les bénéfices de la poursuite du traitement dans cette situation doivent être mis en balance avec les risques potentiels.

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

Personnes âgées
Chez les patients âgés de plus de 80 ans, l'expérience est limitée. Les personnes âgées peuvent être plus sensibles à l'action d'Omnitrope et être par conséquent plus susceptibles de développer des effets indésirables.

Syndrome de Prader-Willi

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

Des cas de décès associés à l'utilisation de l'hormone de croissance ont été rapportés chez des enfants présentant un syndrome de Prader-Willi et un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère (poids/taille dépassant 200 %), antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non spécifiée. Les patients présentant un SPW ayant un ou plusieurs de ces facteurs présenteraient un risque accru.

Avant de débuter 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 en Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) pour le traitement et l'éradication des troubles respiratoires avant d'initier le traitement par l'hormone de croissance.

L'apnée du sommeil devra être évaluée 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 elle est suspectée.

Si lors du traitement par la somatropine, 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 une nouvelle évaluation du système ORL devra être effectuée.

Tous les patients présentant un syndrome de Prader-Willi devront être évalués en ce qui concerne l'apnée du sommeil, et 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.

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

Enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel

Chez les enfants/adolescents de petite taille 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/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de déterminer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement puis annuellement. Chez les patients ayant un risque accru de diabète sucré (antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, *Acanthosis nigricans*), un test d'hyperglycémie provoqué par voie orale doit être réalisé. Si un diabète clinique apparaît, l'hormone de croissance ne devra pas être administrée.

Chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-l avant d'initier le traitement, et par la suite 2 fois par an. Si sur des mesures répétées, les taux d'IGF-l sont supérieurs à + 2 DS comparés aux valeurs standards pour l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-l/IGFBP-3 pourra 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 présentant un syndrome de Silver Russel est limitée.

Une partie du gain de taille chez les enfants/adolescents 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.

Insuffisance rénale chronique

Dans le cas d'une insuffisance rénale chronique, la fonction rénale devra être inférieure à 50 % par rapport à la normale avant l'initiation du traitement. Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance devra être suivie au préalable pendant un an avant de mettre en route le traitement. Au cours de cette période, un traitement conservateur de l'insuffisance rénale (incluant le contrôle de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et de l'état nutritionnel) devra avoir été instauré 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 données disponibles sur la taille définitive des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par Omnitrope.

Omnitrope contient de l'alcool benzylique :
Après reconstitution, ce médicament contient 15 mg d'alcool benzylique par ml.
L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entrainer une toxicité n'est pas connue.

Il convient d'informer les parents ou le tuteur légal de ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (âgés de moins de 3 ans) sans l'autorisation d'un médecin ou d'un pharmacien.

Il convient d'informer les femmes enceintes et allaitantes que de grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans leur corps et entrainer des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

Il convient d'informer les patients atteints d'une affection hépatique ou rénale que de grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans leur corps et entrainer des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Un traitement concomitant par des glucocorticoïdes inhibe les effets stimulants de la croissance de Omnitrope. Le traitement substitutif par glucocorticoïdes des patients présentant un déficit en ACTH doit être ajusté avec précaution afin d'éviter tout effet inhibiteur sur la croissance.

L'hormone de croissance diminue la conversion de la cortisone en cortisol et peut mettre en évidence une insuffisance surrénale centrale non encore diagnostiquée ou rendre inefficaces de faibles doses de traitement de remplacement par les glucocorticoïdes (voir rubrique 4.4).

Chez les femmes sous traitement oestrogénique substitutif par voie orale, une dose plus élevée d'hormone de croissance peut être nécessaire pour atteindre l'objectif du traitement (voir rubrique 4.4).

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 à la rubrique 4.4 pour les informations concernant le diabète sucré et les troubles thyroïdiens, et à la rubrique 4.2 pour l'information concernant le traitement substitutif oral par les œstrogènes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la somatropine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La somatropine n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec des produits contenant de la somatropine chez des femmes qui allaitent On ne sait pas si la somatropine est excrétée dans le lait maternel ; cependant l'absorption gastro-intestinale de la protéine intacte chez l'enfant est très improbable. Par conséquent, une attention particulière doit être apportée lorsqu'Omnitrope est administré à des femmes qui allaitent.

Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets d'Omnitrope sur la fertilité.

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

Omnitrope n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

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 l'œdème périphérique et les arthralgies sont très fréquents, la rigidité musculo-squelettique, les myalgies et les paresthésies sont fréquents.
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.

Omnitrope a provoqué la formation d'anticorps chez environ 1 % des patients. Le potentiel de liaison de ces anticorps est demeuré faible, et leur formation ne s'est accompagnée d'aucune manifestation clinique ; voir rubrique 4.4.

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour chacune des affections indiquées.

Tableau 1

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Peu fréquent : leucémie †[1] Fréquence indéterminée : leucémie †[2,3,4,5]
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée : hypothyroïdie**
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée : diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux	Fréquent : paresthésies*, hypertension intracrânienne bénigne[5], syndrome du canal carpien[6] Fréquence indéterminée : hypertension intracrânienne bénigne[1,2,3,4,6] Fréquence indéterminée : céphalées**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : éruption cutanée**, urticaire** Peu fréquent : prurit**,
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent : arthralgies* Fréquent : myalgies*, rigidité musculo-squelettique*
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent : gynécomastie**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : réaction au site d'injection[$], œdème périphérique* Fréquence indéterminée : œdème facial*
Investigations	Fréquence indéterminée : diminution du cortisol sanguin‡

[1] Essais cliniques chez des enfants atteints d'un déficit somatotrope
[2] Essais cliniques chez des enfants atteints d'un syndrome de Turner
[3] Essais cliniques chez des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique
[4] Essais cliniques chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel
[5] Essais cliniques chez des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi
[6] Essais cliniques chez des adultes atteints d'un déficit somatotrope

* En général, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois du traitement et disparaissent spontanément ou après une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et elle est peut-être inversement proportionnelle à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.
** Effet indésirable médicamenteux (EIM) identifié après la mise sur le marché.

$ Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez les enfants.

‡ La signification clinique n'est pas connue.

† Rapportée chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et traités par somatotropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.

c. Description de certains effets indésirables particuliers

Diminution des taux de cortisol sérique

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 Omnitrope.

Syndrome de Prader-Willi

Lors de la surveillance après commercialisation, de rares cas de mort subite ont été rapportés chez des patients présentant un syndrome de Prader-Willi et traités par la somatropine, bien que la relation de causalité n'ait pas été démontrée.

Leucémie

Des cas de leucémies (rares ou très rares) ont été rapportés chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance traités par somatotropine, et cet effet indésirable a été inclus dans la pharmacovigilance post-commercialisation. Toutefois, aucun élément ne permet de mettre en évidence un risque accru de leucémie en l'absence de facteurs de prédisposition, tels qu'une radiothérapie du cerveau ou de la tête.

Épiphysiolyse fémorale supérieure et maladie de Legg-Calvé-Perthes

Des cas d'épiphysiolyse fémorale supérieure et de maladie de Legg-Calvé-Perthes ont été rapportés chez des enfants traités par hormone de croissance. L'épiphysiolyse fémorale supérieure survient plus fréquemment en cas de troubles endocriniens et la maladie de Legg-Calvé-Perthes survient plus fréquemment en cas de petite taille. Mais il n'est pas déterminé si ces deux pathologies sont, ou non, plus fréquentes lorsque les enfants sont traités par la somatropine. Le diagnostic doit être envisagé lorsqu'un enfant présente une gêne ou une douleur au niveau de la hanche ou du genou.

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables peuvent être considérés comme des effets de classe de la somatropine, telle qu'une possible hyperglycémie provoquée par une diminution de la sensibilité à l'insuline, une baisse du taux de thyroxine libre et une hypertension intracrânienne bénigne.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes :
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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones de l'antéhypophyse et analogues, code ATC : H01AC01.

Omnitrope est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Mécanisme d'action

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 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 d'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) et IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3). Par ailleurs, les propriétés suivantes ont été mises en évidence.

Effets pharmacodynamiques

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 phosphorique.

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.

Efficacité et sécurité cliniques

Lors d'études cliniques sur des enfants/adolescents de petite taille 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 de + 1,90 SDS (0,033 mg/kg/jour) et + 2,19 SDS (0,067 mg/kg/jour). Les données de

la littérature suggèrent une croissance tardive de 0,5 SDS chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel non traités et sans rattrapage spontané précoce de croissance.

Expérience post-commercialisation :

Une étude PASS internationale, non interventionnelle, non contrôlée, longitudinale, en ouvert et multicentrique, volontaire, de catégorie 3, conçue pour rassembler les données de sécurité et d'efficacité de 7 359 patients pédiatriques traités par Omnitrope dans différentes indications, a été menée par Sandoz entre 2006 et 2020 dans 11 pays européens, en Amérique du Nord, au Canada, en Australie et à Taiwan.
Les principales indications pédiatriques étaient : déficit somatotrope (DS) (57,9 %), enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) (26,6 %), syndrome de Turner (ST) (4,9 %), ISS (3,3 %), syndrome de Prader-Willi (SPW) (3,2 %) et insuffisance rénale chronique (IRC) (1,0 %). La plupart des patients étaient naïfs de traitement par une hormone de croissance recombinante (rhGH) (86,0 %). Parmi toutes les indications, les EI les plus fréquents dont une relation causale avec le traitement par Omnitrope était suspectée, étaient céphalées (1,6 %), douleur au site d'injection (1,1 %), hématome au site d'injection (1,1 %) et arthralgies (0,6 %), évalués chez les 7 359 patients pédiatriques (population de sécurité : SAF). La majorité des EI évalués comme liés au traitement par Omnitrope étaient attendus sur base du RCP et connus pour ce type de classe de molécule (hormone de croissance : GH). La gravité de la plupart des EI était légère à modérée.
Les résultats d'efficacité, évalués chez 6 589 patients pédiatriques (population d'efficacité : EFF) comprenant 5 671 naïfs, 915 déjà traités par une rhGH et 3 patients dont les informations concernant le traitement antérieur étaient manquantes), ont montré que le traitement par Omnitrope est efficace et qu'il entraîne une importante croissance compensatoire, cohérente avec ce qui a été décrit dans les études observationnelles pour d'autres médicaments de type rhGH approuvés : le H SDS (variation de la taille) médian est passé de -2,64 à la référence à -1,97 après 1 an et à -0,98 après 5 ans de traitement par Omnitrope chez les patients prétraités. 1 628 patients sur les 6 589 (24,7 %) de l'EFF ont atteint une taille définitive, de l'avis du médecin (naïfs : 1 289/5 671, 22,7 % ; prétraités par une rhGH : 338/915, 36,9 %). Le H SDS final médian (intervalle) chez les patients naïfs est de -1,51 (-9,3 à 2,7) et de -1,43 (-8,7 à 2,1) chez les patients prétraités.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La biodisponibilité de l'administration sous-cutanée de somatropine est d'environ 80 % chez les sujets sains et les patients déficitaires en hormone de croissance. Après administration par voie sous-cutanée d'une dose de 5 mg d'Omnitrope poudre et solvant pour solution injectable à des adultes sains, la valeur C_{max} plasmatique est de 71 ± 24 µg/l (moyenne ± DS) et la valeur t_{max} médiane est de 4 heures (plage allant de 2 à 8 heures).

Élimination
La demi-vie moyenne terminale de la somatropine est d'environ 0,4 heure après administration intra-veineuse à des adultes déficitaires en hormone de croissance. Cependant après administration sous-cutanée d'Omnitrope, la demi-vie atteint 3 heures.
La différence observée est probablement due à l'absorption lente au site d'injection après l'administration sous-cutanée.

Populations particulières
La biodisponibilité absolue de la somatropine semble être identique chez les patients de sexe masculin et féminin après administration sous-cutanée.

Les données sur la pharmacocinétique de la somatropine en gériatrie, pédiatrie, dans les différentes races et chez les insuffisants rénaux, hépatiques ou cardiaques sont soit manquantes soit incomplètes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données issues des études de toxicité subaiguë et de tolérance locale avec Omnitrope n'ont pas révélé de risque cliniquement pertinent pour l'homme.

Les données issues d'autres études de toxicité générale, de tolérance locale et des fonctions de reproduction avec la somatropine n'ont pas révélé d'effet cliniquement pertinent.

Les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* sur la mutation génétique et l'induction d'aberrations chromosomiques se sont révélées négatives avec la somatropine.

Il a été observé une fragilité chromosomique accrue dans une étude *in vitro* sur les lymphocytes prélevés chez des patients après un traitement à long terme par la somatropine et suivant l'ajout du médicament radiomimétique bléomycine. La signification clinique de cette donnée est peu claire.

Dans une autre étude, il n'a pas été trouvé d'augmentation des cas d'anomalie chromosomique dans les lymphocytes des patients qui avaient été traités par la somatropine à long terme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :
glycine
Hydrogénophosphate disodique heptahydraté
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté

Solvant :
eau pour préparations injectables
alcool benzylique

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans

Durée de conservation après reconstitution
Après reconstitution et première injection, la cartouche doit demeurer dans le stylo et est à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant un maximum de 21 jours. A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans le stylo d'origine à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon fermé
A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de type 1), muni d'un bouchon (caoutchouc laminé en butyl fluoro-résine), un film (aluminium) et d'un capuchon (en polypropylène vert, de type flip-off), et 1 ml de solvant dans

une cartouche (verre de type 1) munie d'un bouchon (caoutchouc laminé en butyl fluoro-résine), d'un film (aluminium laqué) et d'un capuchon (en polypropylène blanc, de type flip-off).
Boîtes de 1 et 5.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Omnitrope 5 mg/ml est conditionné dans un flacon contenant la substance active sous forme de poudre et le solvant est contenu dans une cartouche. Il doit être reconstitué avec le matériel de transfert recommandé dans la notice du matériel de transfert.

Cette présentation est destinée à un usage multiple. Il doit être administré uniquement avec Omnitrope Pen L, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope 5 mg/ml, solution reconstituée injectable. Il doit être administré avec les aiguilles pour stylos stériles jetables. Les patients et les soignants doivent recevoir une formation et des instructions appropriées sur l'utilisation correcte des flacons d'Omnitrope, des cartouches avec solvant, du matériel de transfert et du stylo par le médecin ou autre professionnel de santé qualifié.

Ci-dessous figure une description générale du procédé de reconstitution et d'administration. Les instructions du fabricant avec chaque ensemble de matériel de transfert et de stylo doivent être suivies pour la reconstitution de la poudre pour solution injectable d'Omnitrope 5 mg/ml, le remplissage de la cartouche, la mise en place de l'aiguille d'injection et l'administration.

1. Se laver les mains.
2. Enlever le capuchon de protection en plastique du flacon. Le dessus du flacon doit être essuyé avec une solution antiseptique pour éviter la contamination des contenus.
3. Utiliser le matériel de transfert pour transférer le solvant de la cartouche dans le flacon.
4. Agiter doucement le flacon plusieurs fois jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissout. Ne pas secouer : cela peut dénaturer la substance active.
5. Si la solution est trouble ou contient des particules, elle ne doit pas être utilisée. Le contenu doit être limpide et incolore après reconstitution.
6. Transférer la solution dans la cartouche en utilisant le matériel de transfert.
7. Assembler le stylo selon les instructions d'utilisation.
8. Eliminer les bulles d'air si nécessaire.
9. Nettoyer le site d'injection avec un tampon d'alcool.
10. Administrer la dose adéquate par injection sous-cutanée en utilisant une aiguille à stylo stérile. Retirer l'aiguille du stylo et l'éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/332/002
EU/1/06/332/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12 avril 2006
Date de dernier renouvellement : 28 février 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

<{MM/AAAA}>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche
Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable
Chaque ml de solution contient 3,3 mg de somatropine* (correspondant à 10 UI).
Une cartouche contient 1,5 ml correspondant à 5 mg de somatropine* (15 UI).

Excipient(s) à effet notoire :
Ce médicament contient 9 mg d'alcool benzylique par ml.
L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable
Chaque ml de solution contient 6,7 mg de somatropine* (correspondant à 20 UI).
Une cartouche contient 1,5 ml correspondant à 10 mg de somatropine* (30 UI).

* produit dans *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
La solution est limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nourrissons, enfants et adolescents
- Retard de croissance lié à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance (déficit somatotrope).
- Retard de croissance lié à un syndrome de Turner
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique.
- Retard de croissance (SDS (score de déviation standard) de la taille actuelle < - 2,5 et SDS de la taille parentale ajustée < - 1) chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < - 2 déviations standard (DS), n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (SDS de la vitesse de croissance (VC) < 0 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.

Adultes
- Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère.
- *Déficit acquis à l'âge adulte :* Patients présentant un déficit somatotrope sévère associé à des déficits hormonaux multiples résultant d'une pathologie hypothalamique ou hypophysaire connue et présentant 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 chez ces patients.
- *Déficit acquis dans l'enfance :* Patients ayant développé un déficit somatotrope pendant l'enfance d'origine congénitale, génétique, acquise ou idiopathique. Chez les patients présentant

un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la capacité de sécrétion de l'hormone de croissance doit être réévaluée une fois leur croissance staturale achevée. En cas de forte probabilité d'un déficit somatotrope persistant (cause congénitale ou déficit secondaire à une pathologie ou une lésion hypothalamo-hypophysaire), un SDS du taux d'IGF-I < -2au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance devra être considéré comme une preuve suffisante d'un déficit somatotrope sévère.

Chez tous les autres patients, un dosage de l'IGF-I et un test de stimulation par l'hormone de croissance seront nécessaires.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le diagnostic et le traitement par la somatropine doivent être réalisés et suivis par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients présentant des troubles de la croissance.

Posologie

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

Retard de croissance lié à un déficit de sécrétion en hormone de croissance chez le patient pédiatrique
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/m^2 de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées ont été utilisées.

Lorsque le déficit somatotrope acquis dans l'enfance persiste à l'adolescence, le traitement doit être poursuivi afin d'atteindre un développement somatique complet (composition corporelle, masse osseuse, p. ex.). Pour le suivi, l'obtention d'un pic normal de masse osseuse définie comme un score T > -1 (c.-à-d. standardisé d'après le pic de masse osseuse moyen de l'adulte mesuré par absorptiométrie biphotonique à rayons X en tenant compte du sexe et de l'origine ethnique) constitue l'un des objectifs thérapeutiques lors de la période de transition. Pour les recommandations posologiques, voir la rubrique ci-dessous relative aux adultes.

Syndrome de Prader-Willi, afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle chez le patient pédiatrique
En général, la posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour, soit 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Les patients pédiatriques 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/m^2 de surface corporelle par jour.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique
La posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour (1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour). Des doses plus élevées peuvent être nécessaires si la vitesse de croissance est trop faible. Il est possible qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire après 6 mois de traitement (voir rubrique 4.4).

Retard de croissance chez les enfants/adolescents de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel
La posologie habituellement recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (1 mg/m^2 de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (voir rubrique 5.1). Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement si le SDS de la vitesse de croissance est inférieur à + 1. 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) ou > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des cartilages de conjugaison épiphysaires.

Doses recommandées chez les patients pédiatriques

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

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte
Chez les patients poursuivant un traitement par l'hormone de croissance après un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la dose recommandée pour la réinstauration est de 0,2 - 0,5 mg par jour. La dose doit être progressivement augmentée ou diminuée en fonction des besoins propres du patient, déterminés par le taux d'IGF-1.

Chez les patients adultes présentant 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 du patient, déterminés par le taux d'IGF-1.

Dans les deux cas, l'objectif du traitement doit être d'obtenir des concentrations d'IGF-1, corrigées en fonction de l'âge, ne dépassant pas la limite de 2 DS. Les patients dont le taux d'IGF-1 est normal au début du traitement devront recevoir de l'hormone de croissance jusqu'à atteindre un taux d'IGF-1 dans la partie supérieure de l'intervalle des valeurs normales, sans excéder 2 DS. La réponse clinique de même que les effets secondaires peuvent également guider l'adaptation de la posologie. Il est reconnu que, chez certains patients présentant un déficit somatotrope, les taux d'IGF-1 ne se normalisent pas en dépit d'une bonne réponse clinique ; dans ce cas, l'augmentation de la dose n'est pas requise. La dose d'entretien excède rarement 1,0 mg par jour. Les femmes peuvent avoir besoin de doses plus élevées que les hommes, les hommes présentant une augmentation de la sensibilité de l'IGF-1 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 surdosés. 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 possible.

Populations particulières

Personnes âgées
Chez les patients âgés de plus de 60 ans, le traitement doit être initié à la dose de 0,1 – 0,2 mg par jour. Cette posologie doit être augmentée progressivement en fonction des besoins propres du patient. La dose minimale efficace devra être utilisée. La dose d'entretien, chez ces patients, excède rarement 0,5 mg par jour.

Mode d'administration

L'injection doit être sous-cutanée et il est nécessaire d'alterner les sites d'injection pour éviter l'apparition de lipoatrophies.

Pour les instructions concernant l'utilisation et la manipulation, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de preuve d'activité d'une tumeur. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer le traitement par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en cas de signes de croissance de la tumeur.

La somatropine ne doit pas être utilisée 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 de l'hormone de croissance (pour les patients recevant un traitement de substitution, se reporter à la rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Insuffisance surrénale

L'initiation du traitement par la somatropine peut entraîner une inhibition de la 11βHSD-1 et réduire les concentrations sériques de cortisol. Chez les patients traités par la somatropine, une insuffisance surrénale centrale (secondaire) non diagnostiquée auparavant peut être découverte et un traitement substitutif par glucocorticoïde peut être nécessaire. De plus, les patients traités par glucocorticoïde pour une insuffisance surrénalienne préalablement diagnostiquée peuvent nécessiter une augmentation de leurs doses d'entretien ou de stress, après le début du traitement par la somatropine (voir rubrique 4.5).

Utilisation avec un traitement oestrogénique oral

Si une femme traitée par somatropine débute un traitement oestrogénique par voie orale, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de somatropine pour maintenir les taux sériques d'IGF-1 dans l'intervalle normal pour l'âge. Inversement, si une femme sous somatropine interrompt un traitement oestrogénique oral, il se peut que la dose de somatropine doive être réduite pour éviter un excès d'hormone de croissance et / ou des effets indésirables (voir rubrique 4.5).

Sensibilité à l'insuline

La somatropine peut réduire la sensibilité à l'insuline. Chez les patients atteints de diabète sucré, un ajustement de la dose d'insuline peut être nécessaire après l'instauration du traitement par la somatropine. Les patients présentant un diabète, une intolérance au glucose ou tout autre facteur de risque de diabète doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par la somatropine.

Fonction thyroïdienne

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3, ce qui entraîne une diminution de la concentration sérique en T4 et une augmentation de la concentration sérique en T3. Bien que les taux périphériques d'hormones thyroïdiennes soient restés dans les normes de référence des sujets sains, une hypothyroïdie peut en théorie se développer chez les sujets présentant une hypothyroïdie infraclinique. Par conséquent, la fonction thyroïdienne doit être surveillée chez tous les patients. Chez les patients présentant une insuffisance hypophysaire et recevant un traitement substitutif standard, l'effet potentiel du traitement par l'hormone de croissance sur la fonction thyroïdienne doit être étroitement surveillé.

Tumeurs

En cas de déficit somatotrope secondaire à un traitement antitumoral, il est recommandé de surveiller les signes éventuels de récidive du processus tumoral. Parmi les patients ayant survécu à un cancer pendant l'enfance, un risque accru de développer une seconde tumeur a été signalé chez les patients qui ont été traités par la somatropine après leur première tumeur. Les tumeurs secondaires les plus fréquentes étaient des tumeurs intracrâniennes, en particulier des méningiomes, chez les patients ayant reçu une radiothérapie cérébrale pour traiter leur première tumeur.

Épiphysiolyse fémorale supérieure

Chez les patients présentant des affections endocriniennes, y compris celles relatives 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 patient présentant une claudication au cours du traitement par la somatropine devra être examiné.

Hypertension intracrânienne bénigne

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

Leucémie

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un nombre restreint de patients présentant un déficit en hormone de croissance, certains d'entre eux ayant été traités par la somatotropine. Toutefois, il n'a pas été démontré que l'incidence des leucémies soit augmentée chez les patients sans facteurs de risque receveurs d'hormone de croissance.

Anticorps

Un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps contre Omnitrope. Omnitrope a provoqué la formation d'anticorps chez environ 1 % des patients. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et il n'y a pas d'effet sur le taux de croissance. La recherche d'anticorps à la somatropine doit être réalisée chez tout patient présentant un manque de réponse au traitement autrement inexpliqué.

Pancréatite

Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les patients traités par la somatropine présentant des douleurs abdominales, notamment chez les enfants.

Scoliose
La scoliose est connue être plus fréquente dans certains des groupes de patients traités par somatropine. En outre, chez tous les enfants, la scoliose est susceptible d'évoluer lors d'une croissance rapide. Il n'a pas été démontré que la somatropine augmente l'incidence ou la gravité de la scoliose. Les signes de scoliose devront être surveillés au cours du traitement

État critique aigu

Les effets de la somatropine sur l'évolution d'un état critique ont été étudiés dans 2 études contrôlées versus placebo chez 522 patients adultes en état critique présentant des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme ou une insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité était plus élevée chez les patients traités par 5,3 mg ou 8 mg de somatropine par jour comparée aux patients recevant le placebo, soit 42 % contre 19 %. Compte tenu de ces résultats, ce type de patients ne devront pas être traités par de la somatropine. Étant donné l'absence d'information disponible sur la sécurité d'un traitement substitutif par l'hormone de croissance chez les patients présentant un état critique aigu, les bénéfices de la poursuite du traitement dans cette situation doivent être mis en balance avec les risques potentiels.

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

Personnes âgées
Chez les patients âgés de plus de 80 ans, l'expérience est limitée. Les personnes âgées peuvent être plus sensibles à l'action d'Omnitrope et être par conséquent plus susceptibles de développer des effets indésirables.

Syndrome de Prader-Willi

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

Des cas de décès associés à l'utilisation de l'hormone de croissance ont été rapportés chez des enfants présentant un syndrome de Prader-Willi et un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère (poids/taille dépassant 200 %), antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non spécifiée. Les patients présentant un SPW ayant un ou plusieurs de ces facteurs présenteraient un risque accru.

Avant de débuter 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 en Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) pour le traitement et l'éradication des troubles respiratoires avant d'initier le traitement par l'hormone de croissance.

L'apnée du sommeil devra être évaluée 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 elle est suspectée.

Si lors du traitement par la somatropine, 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 une nouvelle évaluation du système ORL devra être effectuée.

Tous les patients présentant un syndrome de Prader-Willi devront être évalués en ce qui concerne l'apnée du sommeil, et 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.

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

Enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel

Chez les enfants/adolescents de petite taille 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/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de déterminer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement puis annuellement. Chez les patients ayant un risque accru de diabète sucré (antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, *Acanthosis nigricans*), un test d'hyperglycémie provoqué par voie orale doit être réalisé. Si un diabète clinique apparaît, l'hormone de croissance ne devra pas être administrée.

Chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-l avant d'initier le traitement, et par la suite 2 fois par an. Si sur des mesures répétées, les taux d'IGF-l sont supérieurs à + 2 DS comparés aux valeurs standards pour l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-l/IGFBP-3 pourra 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 présentant un syndrome de Silver Russel est limitée.

Une partie du gain de taille chez les enfants/adolescents 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.

Insuffisance rénale chronique

Dans le cas d'une insuffisance rénale chronique, la fonction rénale devra être inférieure à 50 % par rapport à la normale avant l'initiation du traitement. Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance devra être suivie au préalable pendant un an avant de mettre en route le traitement. Au cours de cette période, un traitement conservateur de l'insuffisance rénale (incluant le contrôle de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et de l'état nutritionnel) devra avoir été instauré 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 données disponibles sur la taille définitive des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par Omnitrope.

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable contient de l'alcool benzylique :
Ce médicament contient 9 mg d'alcool benzylique par ml.
L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entrainer une toxicité n'est pas connue.

Il convient d'informer les parents ou le tuteur légal de ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (âgés de moins de 3 ans) sans l'autorisation d'un médecin ou d'un pharmacien.

Il convient d'informer les femmes enceintes et allaitantes que de grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans leur corps et entrainer des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

Il convient d'informer les patients atteints d'une affection hépatique ou rénale que de grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans leur corps et entrainer des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Un traitement concomitant par des glucocorticoïdes inhibe les effets stimulants de la croissance de Omnitrope. Le traitement substitutif par glucocorticoïdes des patients présentant un déficit en ACTH doit être ajusté avec précaution afin d'éviter tout effet inhibiteur sur la croissance.

L'hormone de croissance diminue la conversion de la cortisone en cortisol et peut mettre en évidence une insuffisance surrénale centrale non encore diagnostiquée ou rendre inefficaces de faibles doses de traitement de remplacement par les glucocorticoïdes (voir rubrique 4.4).

Chez les femmes sous traitement oestrogénique substitutif par voie orale, une dose plus élevée d'hormone de croissance peut être nécessaire pour atteindre l'objectif du traitement (voir rubrique 4.4).

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 à la rubrique 4.4 pour les informations concernant le diabète sucré et les troubles thyroïdiens, et à la rubrique 4.2 pour l'information concernant le traitement substitutif oral par les œstrogènes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la somatropine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La somatropine n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec des produits contenant de la somatropine chez des femmes qui allaitent. On ne sait pas si la somatropine est excrétée dans le lait maternel ; cependant l'absorption gastro-intestinale de la protéine intacte chez l'enfant est très improbable. Par conséquent, une attention particulière doit être apportée lorsqu'Omnitrope est administré à des femmes qui allaitent.

Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets d'Omnitrope sur la fertilité.

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

Omnitrope n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

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 l'œdème périphérique, et les arthralgies sont très fréquents, la rigidité musculo-squelettique, les myalgies et les paresthésies sont fréquents.
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.

Omnitrope a provoqué la formation d'anticorps chez environ 1 % des patients. Le potentiel de liaison de ces anticorps est demeuré faible, et leur formation ne s'est accompagnée d'aucune manifestation clinique ; voir rubrique 4.4.

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour chacune des affections indiquées.

Tableau 1

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Peu fréquent : leucémie †[1] Fréquence indéterminée : leucémie †[2,3,4,5]
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée : hypothyroïdie**
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée : diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux	Fréquent : paresthésies*, hypertension intracrânienne bénigne[5], syndrome du canal carpien[6] Fréquence indéterminée : hypertension intracrânienne bénigne[1,2,3,4,6] Fréquence indéterminée : céphalées**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : éruption cutanée**, urticaire** Peu fréquent : prurit**
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent : arthralgies* Fréquent : myalgies*, rigidité musculo-squelettique*
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent : gynécomastie**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : réaction au site d'injection[$], œdème périphérique* Fréquence indéterminée : œdème facial*
Investigations	Fréquence indéterminée : diminution du cortisol sanguin[‡]

[1] Essais cliniques chez des enfants atteints d'un déficit somatotrope
[2] Essais cliniques chez des enfants atteints d'un syndrome de Turner
[3] Essais cliniques chez des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique
[4] Essais cliniques chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel
[5] Essais cliniques chez des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi
[6] Essais cliniques chez des adultes atteints d'un déficit somatotrope

* En général, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois du traitement et disparaissent spontanément ou après une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et elle est peut-être inversement proportionnelle à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.
** Effet indésirable médicamenteux (EIM) identifié après la mise sur le marché.

$ Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez les enfants.

‡ La signification clinique n'est pas connue.

† Rapportée chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et traités par somatotropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.

c. Description de certains effets indésirables particuliers

Diminution des taux de cortisol sérique

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 Omnitrope.

Syndrome de Prader-Willi

Lors de la surveillance après commercialisation, de rares cas de mort subite ont été rapportés chez des patients présentant un syndrome de Prader-Willi et traités par la somatropine, bien que la relation de causalité n'ait pas été démontrée.

Leucémie

Des cas de leucémies (rares ou très rares) ont été rapportés chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance traités par somatotropine, et cet effet indésirable a été inclus dans la pharmacovigilance post-commercialisation. Toutefois, aucun élément ne permet de mettre en évidence un risque accru de leucémie en l'absence de facteurs de prédisposition, tels qu'une radiothérapie du cerveau ou de la tête.

Épiphysiolyse fémorale supérieure et maladie de Legg-Calvé-Perthes

Des cas d'épiphysiolyse fémorale supérieure et de maladie de Legg-Calvé-Perthes ont été rapportés chez des enfants traités par hormone de croissance. L'épiphysiolyse fémorale supérieure survient plus fréquemment en cas de troubles endocriniens et la maladie de Legg-Calvé-Perthes survient plus fréquemment en cas de petite taille. Mais il n'est pas déterminé si ces deux pathologies sont, ou non, plus fréquentes lorsque les enfants sont traités par la somatropine. Le diagnostic doit être envisagé lorsqu'un enfant présente une gêne ou une douleur au niveau de la hanche ou du genou.

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables peuvent être considérés comme des effets de classe de la somatropine, telle qu'une possible hyperglycémie provoquée par une diminution de la sensibilité à l'insuline, une baisse du taux de thyroxine libre et une hypertension intracrânienne bénigne.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes :

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones de l'antéhypophyse et analogues, code ATC : H01AC01.

Omnitrope est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Mécanisme d'action

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 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 d'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) et IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3). Par ailleurs, les propriétés suivantes ont été mises en évidence.

Effets pharmacodynamiques

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 phosphorique.

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.

Efficacité et sécurité cliniques

Lors d'études cliniques sur des enfants/adolescents de petite taille 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 de + 1,90 SDS (0,033 mg/kg/jour) et + 2,19 SDS (0,067 mg/kg/jour). Les données de la littérature suggèrent une croissance tardive de 0,5 SDS chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel non traités et sans rattrapage spontané précoce de croissance.

Expérience post-commercialisation :

Une étude PASS internationale, non interventionnelle, non contrôlée, longitudinale, en ouvert et multicentrique, volontaire, de catégorie 3, conçue pour rassembler les données de sécurité et d'efficacité de 7 359 patients pédiatriques traités par Omnitrope dans différentes indications, a été

menée par Sandoz entre 2006 et 2020 dans 11 pays européens, en Amérique du Nord, au Canada, en Australie et à Taiwan.
Les principales indications pédiatriques étaient : déficit somatotrope (DS) (57,9 %), enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) (26,6 %), syndrome de Turner (ST) (4,9 %), ISS (3,3 %), syndrome de Prader-Willi (SPW) (3,2 %) et insuffisance rénale chronique (IRC) (1,0 %). La plupart des patients étaient naïfs de traitement par une hormone de croissance recombinante (rhGH) (86,0 %). Parmi toutes les indications, les EI les plus fréquents dont une relation causale avec le traitement par Omnitrope était suspectée, étaient céphalées (1,6 %), douleur au site d'injection (1,1 %), hématome au site d'injection (1,1 %) et arthralgies (0,6 %), évalués chez les 7 359 patients pédiatriques (population de sécurité : SAF). La majorité des EI évalués comme liés au traitement par Omnitrope étaient attendus sur base du RCP et connus pour ce type de classe de molécule (hormone de croissance : GH). La gravité de la plupart des EI était légère à modérée.
Les résultats d'efficacité, évalués chez 6 589 patients pédiatriques (population d'efficacité : EFF) comprenant 5 671 naïfs, 915 déjà traités par une rhGH et 3 patients dont les informations concernant le traitement antérieur étaient manquantes), ont montré que le traitement par Omnitrope est efficace et qu'il entraîne une importante croissance compensatoire, cohérente avec ce qui a été décrit dans les études observationnelles pour d'autres médicaments de type rhGH approuvés : le H SDS (variation de la taille) médian est passé de -2,64 à la référence à -1,97 après 1 an et à -0,98 après 5 ans de traitement par Omnitrope chez les patients prétraités. 1 628 patients sur les 6 589 (24,7 %) de l'EFF ont atteint une taille définitive, de l'avis du médecin (naïfs : 1 289/5 671, 22,7 % ; prétraités par une rhGH : 338/915, 36,9 %). Le H SDS final médian (intervalle) chez les patients naïfs est de -1,51 (-9,3 à 2,7) et de -1,43 (-8,7 à 2,1) chez les patients prétraités.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La biodisponibilité de l'administration sous-cutanée de somatropine est d'environ 80 % chez les sujets sains et les patients déficitaires en hormone de croissance.

Après administration par voie sous-cutanée d'une dose de 5 mg d'Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable à des adultes sains les valeurs des C_{max} et t_{max} plasmatiques sont respectivement de 72 ± 28 µg/l et 4,0 ± 2,0 heures.

Après administration par voie sous-cutanée d'une dose de 5 mg d'Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable à des adultes sains les valeurs des C_{max} et t_{max} plasmatiques sont respectivement de 74 ± 22 µg/l et 3,9 ± 1,2 heures.

Élimination
La demi-vie moyenne terminale de la somatropine est d'environ 0,4 heure après administration intra-veineuse à des adultes déficitaires en hormone de croissance. Cependant après administration sous-cutanée d'Omnitrope 5 mg/1,5 ml, d'Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable, la demi-vie atteint 3 heures.
La différence observée est probablement due à l'absorption lente au site d'injection après l'administration sous-cutanée.

Populations particulières
La biodisponibilité absolue de la somatropine semble être identique chez les patients de sexe masculin et féminin après administration sous-cutanée.

Les données sur la pharmacocinétique de la somatropine en gériatrie, pédiatrie, dans les différentes races et chez les insuffisants rénaux, hépatiques ou cardiaques sont soit manquantes soit incomplètes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données issues des études de toxicité subaiguë et de tolérance locale avec Omnitrope n'ont pas révélé de risque cliniquement pertinent pour l'homme.

Les données issues d'autres études de toxicité générale, de tolérance locale et des fonctions de reproduction avec la somatropine n'ont pas révélé d'effet cliniquement pertinent.

Les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* sur la mutation génétique et l'induction d'aberrations chromosomiques se sont révélées négatives avec la somatropine.

Il a été observé une fragilité chromosomique accrue dans une étude *in vitro* sur les lymphocytes prélevés chez des patients après un traitement à long terme par la somatropine et suivant l'ajout du médicament radiomimétique bléomycine. La signification clinique de cette donnée est peu claire.

Dans une autre étude, il n'a pas été trouvé d'augmentation des cas d'anomalie chromosomique dans les lymphocytes des patients qui avaient été traités par la somatropine à long terme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable
Hydrogénophosphate disodique heptahydraté
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
mannitol
poloxamère 188
alcool benzylique
eau pour préparations injectables

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable
Hydrogénophosphate disodique heptahydraté
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
glycine
poloxamère 188
phénol
eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable
2 ans

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable
18 mois.

Durée de conservation après première utilisation
Après la première utilisation, la cartouche doit demeurer dans le stylo et être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant un maximum de 28 jours. A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans le stylo d'origine à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

Cartouche fermée
A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,5 ml de solution en cartouche (verre incolore de type I) munie d'un piston (silicone bromobutyl) d'un côté, d'un disque (bromobutyl) et d'un opercule (aluminium) de l'autre côté.
Boîtes de 1, 5 et 10.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable est une solution stérile, prête à l'emploi pour injection sous-cutanée contenue dans une cartouche en verre.

Cette présentation est destinée à un usage multiple. Elle doit être administrée uniquement avec Omnitrope Pen 5, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope 5 mg/1,5 ml, solution injectable. Elle doit être administrée en utilisant des aiguilles à stylo stériles jetables. Les patients et les soignants doivent recevoir une formation appropriée et des instructions sur l'utilisation correcte des cartouches d'Omnitrope, et du stylo par le médecin ou autre professionnel de santé qualifié.

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable est une solution stérile, prête à l'emploi pour injection sous-cutanée contenue dans une cartouche en verre.

Cette présentation est destinée à un usage multiple. Elle doit être administrée uniquement avec Omnitrope Pen 10, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope 10 mg/1,5 ml, solution injectable. Elle doit être administrée en utilisant des aiguilles à stylo stériles jetables. Les patients et les soignants doivent recevoir une formation appropriée et des instructions sur l'utilisation correcte des cartouches d'Omnitrope, et du stylo par le médecin ou autre professionnel de santé qualifié.

Ci-dessous figure une description générale du procédé d'administration. Les instructions du fabricant avec chaque stylo doivent être suivies pour le chargement de la cartouche, la mise en place de l'aiguille d'injection et l'administration.

1. Se laver les mains.
2. Si la solution est trouble ou contient des particules, elle ne doit pas être utilisée. Le contenu doit être limpide et incolore.
3. Désinfecter la membrane en caoutchouc de la cartouche avec un tampon de nettoyage.
4. Insérer la cartouche dans le stylo Omnitrope Pen en suivant les instructions d'utilisation fournies avec le stylo.
5. Nettoyer le site d'injection avec un tampon d'alcool.
6. Administrer la dose adéquate par injection sous-cutanée en utilisant une aiguille à stylo stérile. Retirer l'aiguille du stylo et la jeter conformément à la réglementation en vigueur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable
EU/1/06/332/004
EU/1/06/332/005
EU/1/06/332/006

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable
EU/1/06/332/007
EU/1/06/332/008
EU/1/06/332/009

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12 avril 2006
Date de dernier renouvellement : 28 février 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

<{MM/AAAA}>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche
Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche
Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable
Chaque ml de solution contient 3,3 mg de somatropine* (correspondant à 10 UI).
Une cartouche contient 1,5 ml correspondant à 5 mg de somatropine* (15 UI).

Excipient(s) à effet notoire :
Ce médicament contient 9 mg d'alcool benzylique par ml.
L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable
Chaque ml de solution contient 6,7 mg de somatropine* (correspondant à 20 UI).
Une cartouche contient 1,5 ml correspondant à 10 mg de somatropine* (30 UI).

Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable
Chaque ml de solution contient 10 mg de somatropine* (correspondant à 30 UI).
Une cartouche contient 1,5 ml correspondant à 15 mg de somatropine* (45 UI).

* produit dans *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable dans une cartouche pour SurePal 5, SurePal 10, SurePal 15.
La solution est limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Nourrissons, enfants et adolescents
- Retard de croissance lié à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance (déficit somatotrope).
- Retard de croissance lié à un syndrome de Turner
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique.
- Retard de croissance (SDS (score de déviation standard) de la taille actuelle < - 2,5 et SDS de la taille parentale ajustée < - 1) chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < - 2 déviations standard (DS), n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (SDC de la vitesse de croissance (VC) < 0 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.

Adultes
- Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère.
- *Déficit acquis à l'âge adulte :* Patients présentant un déficit somatotrope sévère associé à des déficits hormonaux multiples résultant d'une pathologie hypothalamique ou hypophysaire

connue et présentant 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 chez ces patients.

- *Déficit acquis dans l'enfance :* Patients ayant développé un déficit somatotrope pendant l'enfance d'origine congénitale, génétique, acquise ou idiopathique. Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la capacité de sécrétion de l'hormone de croissance doit être réévaluée une fois leur croissance staturale achevée. En cas de forte probabilité d'un déficit somatotrope persistant (cause congénitale ou déficit secondaire à une pathologie ou une lésion hypothalamo-hypophysaire), un SDS du taux d'IGF-I < -2 au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance devra être considéré comme une preuve suffisante d'un déficit somatotrope sévère.

Chez tous les autres patients, un dosage de l'IGF-I et un test de stimulation par l'hormone de croissance seront nécessaires.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le diagnostic et le traitement par la somatropine doivent être réalisés et suivis par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients présentant des troubles de la croissance.

Posologie

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

Retard de croissance lié à un déficit de sécrétion en hormone de croissance chez le patient pédiatrique
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/m^2 de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées ont été utilisées.

Lorsque le déficit somatotrope acquis dans l'enfance persiste à l'adolescence, le traitement doit être poursuivi afin d'atteindre un développement somatique complet (composition corporelle, masse osseuse, p. ex.). Pour le suivi, l'obtention d'un pic normal de masse osseuse définie comme un score T > -1 (c.-à-d. standardisé d'après le pic de masse osseuse moyen de l'adulte mesuré par absorptiométrie biphotonique à rayons X en tenant compte du sexe et de l'origine ethnique) constitue l'un des objectifs thérapeutiques lors de la période de transition. Pour les recommandations posologiques, voir la rubrique ci-dessous relative aux adultes.

Syndrome de Prader-Willi, afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle chez le patient pédiatrique
En général, la posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour, soit 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Les patients pédiatriques 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/m^2 de surface corporelle par jour.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique
La posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour (1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour). Des doses plus élevées peuvent être nécessaires si la vitesse de croissance est trop faible. Il est possible qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire après 6 mois de traitement (voir rubrique 4.4).

Retard de croissance chez les enfants/adolescents de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel
La posologie habituellement recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (1 mg/m^2 de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (voir rubrique 5.1). Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement si le SDS la vitesse de croissance est inférieur à + 1. 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) ou > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des cartilages de conjugaison épiphysaires.

Doses recommandées chez les patients pédiatriques

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

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte
Chez les patients poursuivant un traitement par l'hormone de croissance après un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la dose recommandée pour la réinstauration est de 0,2 - 0,5 mg par jour. La dose doit être progressivement augmentée ou diminuée en fonction des besoins propres du patient, déterminés par le taux d'IGF-1.

Chez les patients adultes présentant 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 du patient, déterminés par le taux d'IGF-1.

Dans les deux cas, l'objectif du traitement doit être d'obtenir des concentrations d'IGF-1, corrigées en fonction de l'âge, ne dépassant pas la limite de 2 DS. Les patients dont le taux d'IGF-1 est normal au début du traitement devront recevoir de l'hormone de croissance jusqu'à atteindre un taux d'IGF-1 dans la partie supérieure de l'intervalle des valeurs normales, sans excéder 2 DS. La réponse clinique de même que les effets secondaires peuvent également guider l'adaptation de la posologie. Il est reconnu que, chez certains patients présentant un déficit somatotrope, les taux d'IGF-1 ne se normalisent pas en dépit d'une bonne réponse clinique ; dans ce cas, l'augmentation de la dose n'est pas requise. La dose d'entretien excède rarement 1,0 mg par jour. Les femmes peuvent avoir besoin de doses plus élevées que les hommes, les hommes présentant une augmentation de la sensibilité de l'IGF-1 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 surdosés. 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 possible.

Populations particulières

Personnes âgées
Chez les patients âgés de plus de 60 ans, le traitement doit être initié à la dose de 0,1 – 0,2 mg par jour. Cette posologie doit être augmentée progressivement en fonction des besoins propres du patient. La dose minimale efficace devra être utilisée. La dose d'entretien, chez ces patients, excède rarement 0,5 mg par jour.

Mode d'administration

L'injection doit être sous-cutanée et il est nécessaire d'alterner les sites d'injection pour éviter l'apparition de lipoatrophies.

Pour les instructions concernant l'utilisation et la manipulation, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de preuve d'activité d'une tumeur. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer le traitement par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en cas de signes de croissance de la tumeur.

La somatropine ne doit pas être utilisée 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 de l'hormone de croissance (pour les patients recevant un traitement de substitution, se reporter à la rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Insuffisance surrénale

L'initiation du traitement par la somatropine peut entraîner une inhibition de la 11βHSD-1 et réduire les concentrations sériques de cortisol. Chez les patients traités par la somatropine, une insuffisance surrénale centrale (secondaire) non diagnostiquée auparavant peut être découverte et un traitement substitutif par glucocorticoïde peut être nécessaire. De plus, les patients traités par glucocorticoïde pour une insuffisance surrénalienne préalablement diagnostiquée peuvent nécessiter une augmentation de leurs doses d'entretien ou de stress, après le début du traitement par la somatropine (voir rubrique 4.5).

Utilisation avec un traitement oestrogénique oral

Si une femme traitée par somatropine débute un traitement oestrogénique par voie orale, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de somatropine pour maintenir les taux sériques d'IGF-1 dans l'intervalle normal pour l'âge. Inversement, si une femme sous somatropine interrompt un traitement oestrogénique oral, il se peut que la dose de somatropine doive être réduite pour éviter un excès d'hormone de croissance et / ou des effets indésirables (voir rubrique 4.5).

Sensibilité à l'insuline

La somatropine peut réduire la sensibilité à l'insuline. Chez les patients atteints de diabète sucré, un ajustement de la dose d'insuline peut être nécessaire après l'instauration du traitement par la somatropine. Les patients présentant un diabète, une intolérance au glucose ou tout autre facteur de risque de diabète doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par la somatropine.

Fonction thyroïdienne

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3, ce qui entraîne une diminution de la concentration sérique en T4 et une augmentation de la concentration sérique en T3. Bien que les taux périphériques d'hormones thyroïdiennes soient restés dans les normes de référence des sujets sains, une hypothyroïdie peut en théorie se développer chez les sujets présentant une hypothyroïdie infraclinique. Par conséquent, la fonction thyroïdienne doit être surveillée chez tous les patients. Chez les patients présentant une insuffisance hypophysaire et recevant un traitement substitutif standard, l'effet potentiel du traitement par l'hormone de croissance sur la fonction thyroïdienne doit être étroitement surveillé.

Tumeurs

En cas de déficit somatotrope secondaire à un traitement antitumoral, il est recommandé de surveiller les signes éventuels de récidive du processus tumoral. Parmi les patients ayant survécu à un cancer pendant l'enfance, un risque accru de développer une seconde tumeur a été signalé chez les patients qui ont été traités par la somatropine après leur première tumeur. Les tumeurs secondaires les plus fréquentes étaient des tumeurs intracrâniennes, en particulier des méningiomes, chez les patients ayant reçu une radiothérapie cérébrale pour traiter leur première tumeur.

Épiphysiolyse fémorale supérieure

Chez les patients présentant des affections endocriniennes, y compris celles relatives 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 patient présentant une claudication au cours du traitement par la somatropine devra être examiné.

Hypertension intracrânienne bénigne

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

Leucémie

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un nombre restreint de patients présentant un déficit en hormone de croissance, certains d'entre aux ayant traités par la somatotropine. Toutefois, il n'a pas été démontré que l'incidence des leucémies soit augmentée chez les patients sans facteurs de risque receveurs d'hormone de croissance.

Anticorps

Un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps contre Omnitrope. Omnitrope a provoqué la formation d'anticorps chez environ 1 % des patients. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et il n'y a pas d'effet sur le taux de croissance. La recherche d'anticorps à la somatropine doit être réalisée chez tout patient présentant un manque de réponse au traitement autrement inexpliqué.

Pancréatite

Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les patients traités par la somatropine présentant des douleurs abdominales, notamment chez les enfants.

Scoliose
La scoliose est connue être plus fréquente dans certains des groupes de patients traités par somatropine. En outre, chez tous les enfants, la scoliose est susceptible d'évoluer lors d'une croissance rapide. Il n'a pas été démontré que la somatropine augmente l'incidence ou la gravité de la scoliose. Les signes de scoliose devront être surveillés au cours du traitement

État critique aigu

Les effets de la somatropine sur l'évolution d'un état critique ont été étudiés dans 2 études contrôlées versus placebo chez 522 patients adultes en état critique présentant des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme ou une insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité était plus élevée chez les patients traités par 5,3 mg ou 8 mg de somatropine par jour comparée aux patients recevant le placebo, soit 42 % contre 19 %. Compte tenu de ces résultats, ce type de patients ne devront pas être traités par de la somatropine. Étant donné l'absence d'information disponible sur la sécurité d'un traitement substitutif par l'hormone de croissance chez les patients présentant un état critique aigu, les bénéfices de la poursuite du traitement dans cette situation doivent être mis en balance avec les risques potentiels.

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

Personnes âgées
Chez les patients âgés de plus de 80 ans, l'expérience est limitée. Les personnes âgées peuvent être plus sensibles à l'action d'Omnitrope et être par conséquent plus susceptibles de développer des effets indésirables.

Syndrome de Prader-Willi

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

Des cas de décès associés à l'utilisation de l'hormone de croissance ont été rapportés chez des enfants présentant un syndrome de Prader-Willi et un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère (poids/taille dépassant 200 %), antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non spécifiée. Les patients présentant un SPW ayant un ou plusieurs de ces facteurs présenteraient un risque accru.

Avant de débuter 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 en Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) pour le traitement et l'éradication des troubles respiratoires avant d'initier le traitement par l'hormone de croissance.

L'apnée du sommeil devra être évaluée 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 elle est suspectée.

Si lors du traitement par la somatropine, 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 une nouvelle évaluation du système ORL devra être effectuée.

Tous les patients présentant un syndrome de Prader-Willi devront être évalués en ce qui concerne l'apnée du sommeil, et 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.

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

Enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel

Chez les enfants/adolescents de petite taille 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/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de déterminer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement puis annuellement. Chez les patients ayant un risque accru de diabète sucré (antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, *Acanthosis nigricans*), un test d'hyperglycémie provoqué par voie orale doit être réalisé. Si un diabète clinique apparaît, l'hormone de croissance ne devra pas être administrée.

Chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-l avant d'initier le traitement, et par la suite 2 fois par an. Si sur des mesures répétées, les taux d'IGF-l sont supérieurs à + 2 DS comparés aux valeurs standards pour l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-l/IGFBP-3 pourra 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 présentant un syndrome de Silver Russel est limitée.

Une partie du gain de taille chez les enfants/adolescents 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.

Insuffisance rénale chronique

Dans le cas d'une insuffisance rénale chronique, la fonction rénale devra être inférieure à 50 % par rapport à la normale avant l'initiation du traitement. Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance devra être suivie au préalable pendant un an avant de mettre en route le traitement. Au cours de cette période, un traitement conservateur de l'insuffisance rénale (incluant le contrôle de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et de l'état nutritionnel) devra avoir été instauré 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 données disponibles sur la taille définitive des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par Omnitrope.

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable contient de l'alcool benzylique :
Ce médicament contient 9 mg d'alcool benzylique par ml.
L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entrainer une toxicité n'est pas connue.

Il convient d'informer les parents ou le tuteur légal de ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (âgés de moins de 3 ans) sans l'autorisation d'un médecin ou d'un pharmacien.

Il convient d'informer les femmes enceintes et allaitantes que de grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans leur corps et entrainer des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

Il convient d'informer les patients atteints d'une affection hépatique ou rénale que de grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans leur corps et entrainer des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

Teneur en sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Un traitement concomitant par des glucocorticoïdes inhibe les effets stimulants de la croissance de Omnitrope. Le traitement substitutif par glucocorticoïdes des patients présentant un déficit en ACTH doit être ajusté avec précaution afin d'éviter tout effet inhibiteur sur la croissance.

L'hormone de croissance diminue la conversion de la cortisone en cortisol et peut mettre en évidence une insuffisance surrénale centrale non encore diagnostiquée ou rendre inefficaces de faibles doses de traitement de remplacement par les glucocorticoïdes (voir rubrique 4.4).

Chez les femmes sous traitement oestrogénique substitutif par voie orale, une dose plus élevée d'hormone de croissance peut être nécessaire pour atteindre l'objectif du traitement (voir rubrique 4.4).

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 à la rubrique 4.4 pour l'information concernant le diabète sucré et les troubles thyroïdiens, et à la rubrique 4.2 pour l'information concernant le traitement substitutif oral par les œstrogènes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la somatropine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La somatropine n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Aucune étude clinique n'a été réalisée avec des produits contenant de la somatropine chez des femmes qui allaitent. On ne sait pas si la somatropine est excrétée dans le lait maternel ; cependant l'absorption gastro-intestinale de la protéine intacte chez l'enfant est très improbable. Par conséquent, une attention particulière doit être apportée lorsqu'Omnitrope est administré à des femmes qui allaitent.

Fertilité

Aucune étude n’a été réalisée concernant les effets d’Omnitrope sur la fertilité.

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

Omnitrope n’a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

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 l’œdème périphérique et les arthralgies sont très fréquents, la rigidité musculo-squelettique, les myalgies et les paresthésies sont fréquents.

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.

Omnitrope a provoqué la formation d’anticorps chez environ 1 % des patients. Le potentiel de liaison de ces anticorps est demeuré faible, et leur formation ne s’est accompagnée d’aucune manifestation clinique ; voir rubrique 4.4.

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour chacune des affections indiquées.

Tableau 1

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Peu fréquent : leucémie[†1] Fréquence indéterminée : leucémie[†2,3,4,5]
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée : hypothyroïdie**
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée : diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux	Fréquent : paresthésies*, hypertension intracrânienne bénigne[5], syndrome du canal carpien[6] Fréquence indéterminée : hypertension intracrânienne bénigne[1,2,3,4,6] Fréquence indéterminée : céphalées**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : éruption cutanée**, urticaire** Peu fréquent : prurit**
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent : arthralgies* Fréquent : myalgies*, rigidité musculo-squelettique*
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent : gynécomastie**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : réaction au site d'injection[$], œdème périphérique* Fréquence indéterminée : œdème facial*
Investigations	Fréquence indéterminée : diminution du cortisol sanguin[‡]

[1] Essais cliniques chez des enfants atteints d'un déficit somatotrope
[2] Essais cliniques chez des enfants atteints d'un syndrome de Turner
[3] Essais cliniques chez des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique
[4] Essais cliniques chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel
[5] Essais cliniques chez des enfants atteints du syndrome de Prader-Willi
[6] Essais cliniques chez des adultes atteints d'un déficit somatotrope

* En général, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois du traitement et disparaissent spontanément ou après une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et elle est peut-être inversement proportionnelle à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.
** Effet indésirable médicamenteux (EIM) identifié après la mise sur le marché.

$ Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez les enfants.

‡ La signification clinique n'est pas connue.

† Rapportée chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et traités par somatotropine ; cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.

c. Description de certains effets indésirables particuliers

Diminution des taux de cortisol sérique

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 Omnitrope.

Syndrome de Prader-Willi

Lors de la surveillance après commercialisation, de rares cas de mort subite ont été rapportés chez des patients présentant un syndrome de Prader-Willi et traités par la somatropine, bien que la relation de causalité n'ait pas été démontrée.

Leucémie

Des cas de leucémies (rares ou très rares) ont été rapportés chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance traités par somatotropine, et cet effet indésirable a été inclus dans la pharmacovigilance post-commercialisation. Toutefois, aucun élément ne permet de mettre en évidence un risque accru de leucémie en l'absence de facteurs de prédisposition, tels qu'une radiothérapie du cerveau ou de la tête.

Épiphysiolyse fémorale supérieure et maladie de Legg-Calvé-Perthes

Des cas d'épiphysiolyse fémorale supérieure et de maladie de Legg-Calvé-Perthes ont été rapportés chez des enfants traités par hormone de croissance. L'épiphysiolyse fémorale supérieure survient plus fréquemment en cas de troubles endocriniens et la maladie de Legg-Calvé-Perthes survient plus fréquemment en cas de petite taille. Mais il n'est pas déterminé si ces deux pathologies sont, ou non, plus fréquentes lorsque les enfants sont traités par la somatropine. Le diagnostic doit être envisagé lorsqu'un enfant présente une gêne ou une douleur au niveau de la hanche ou du genou.

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables peuvent être considérés comme des effets de classe de la somatropine, telle qu'une possible hyperglycémie provoquée par une diminution de la sensibilité à l'insuline, une baisse du taux de thyroxine libre et une hypertension intracrânienne bénigne.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes :
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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones de l'antéhypophyse et analogues, code ATC : H01AC01.

Omnitrope est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Mécanisme d'action

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 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 d'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) et IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3). Par ailleurs, les propriétés suivantes ont été mises en évidence.

Effets pharmacodynamiques

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 phosphorique.

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.

Efficacité et sécurité cliniques

Lors d'études cliniques sur des enfants/adolescents de petite taille 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 de + 1,90 SDS (0,033 mg/kg/jour) et + 2,19 SDS (0,067 mg/kg/jour). Les données de la littérature suggèrent une croissance tardive de 0,5 SDS chez les enfants/adolescents nés petits pour l'âge gestationnel non traités et sans rattrapage spontané précoce de croissance.

Expérience post-commercialisation :

Une étude PASS internationale, non interventionnelle, non contrôlée, longitudinale, en ouvert et multicentrique, volontaire, de catégorie 3, conçue pour rassembler les données de sécurité et d'efficacité de 7 359 patients pédiatriques traités par Omnitrope dans différentes indications, a été menée par Sandoz entre 2006 et 2020 dans 11 pays européens, en Amérique du Nord, au Canada, en Australie et à Taiwan.
Les principales indications pédiatriques étaient : déficit somatotrope (DS) (57,9 %), enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) (26,6 %), syndrome de Turner (ST) (4,9 %), ISS (3,3 %), syndrome de Prader-Willi (SPW) (3,2 %) et insuffisance rénale chronique (IRC) (1,0 %). La plupart des patients étaient naïfs de traitement par une hormone de croissance recombinante (rhGH) (86,0 %). Parmi toutes les indications, les EI les plus fréquents dont une relation causale avec le traitement par Omnitrope était suspectée, étaient céphalées (1,6 %), douleur au site d'injection (1,1 %), hématome au site d'injection (1,1 %) et arthralgies (0,6 %), évalués chez les 7 359 patients pédiatriques (population de sécurité : SAF). La majorité des EI évalués comme liés au traitement par Omnitrope étaient attendus sur base du RCP et connus pour ce type de classe de molécule (hormone de croissance : GH). La gravité de la plupart des EI était légère à modérée.
Les résultats d'efficacité, évalués chez 6 589 patients pédiatriques (population d'efficacité : EFF) comprenant 5 671 naïfs, 915 déjà traités par une rhGH et 3 patients dont les informations concernant le traitement antérieur étaient manquantes), ont montré que le traitement par Omnitrope est efficace et qu'il entraîne une importante croissance compensatoire, cohérente avec ce qui a été décrit dans les études observationnelles pour d'autres médicaments de type rhGH approuvés : le H SDS (variation de la taille) médian est passé de -2,64 à la référence à -1,97 après 1 an et à -0,98 après 5 ans de traitement par Omnitrope chez les patients prétraités. 1 628 patients sur les 6 589 (24,7 %) de l'EFF ont atteint une taille définitive, de l'avis du médecin (naïfs : 1 289/5 671, 22,7 % ; prétraités par une rhGH : 338/915, 36,9 %). Le H SDS final médian (intervalle) chez les patients naïfs est de -1,51 (-9,3 à 2,7) et de -1,43 (-8,7 à 2,1) chez les patients prétraités.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La biodisponibilité de l'administration sous-cutanée de somatropine est d'environ 80 % chez les sujets sains et les patients déficitaires en hormone de croissance.

Après administration par voie sous-cutanée d'une dose de 5 mg d'Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable à des adultes sains, les valeurs des C_{max} et t_{max} plasmatiques sont respectivement de 72 ± 28 µg/l et 4,0 ± 2,0 heures.

Après administration par voie sous-cutanée d'une dose de 5 mg d'Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable à des adultes sains, les valeurs des C_{max} et t_{max} plasmatiques sont respectivement de 74 ± 22 µg/l et 3,9 ± 1,2 heures.

Après administration par voie sous-cutanée d'une dose de 5 mg d'Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable à des adultes sains, les valeurs des C_{max} et t_{max} plasmatiques sont respectivement de 52 ± 19 µg/l et 3,7 ± 1,2 heures.

Élimination
La demi-vie moyenne terminale de la somatropine est d'environ 0,4 heure après administration intra-veineuse à des adultes déficitaires en hormone de croissance. Cependant après administration sous-cutanée d'Omnitrope 5 mg/1,5 ml, d'Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable, la demi-vie atteint 3 heures. Cependant après administration sous-cutanée d'Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable, la demi-vie atteint 2,76 heures.
La différence observée est probablement due à l'absorption lente au site d'injection après l'administration sous-cutanée.

Populations particulières
La biodisponibilité absolue de la somatropine semble être identique chez les patients de sexe masculin et féminin après administration sous-cutanée.

Les données sur la pharmacocinétique de la somatropine en gériatrie, pédiatrie, dans les différentes races et chez les insuffisants rénaux, hépatiques ou cardiaques sont soit manquantes soit incomplètes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données issues des études de toxicité subaiguë et de tolérance locale avec Omnitrope n'ont pas révélé de risque cliniquement pertinent pour l'homme.

Les données issues d'autres études de toxicité générale, de tolérance locale et des fonctions de reproduction avec la somatropine n'ont pas révélé d'effet cliniquement pertinent.

Les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* sur la mutation génétique et l'induction d'aberrations chromosomiques se sont révélées négatives avec la somatropine.

Il a été observé une fragilité chromosomique accrue dans une étude *in vitro* sur les lymphocytes prélevés chez des patients après un traitement à long terme par la somatropine et suivant l'ajout du médicament radiomimétique bléomycine. La signification clinique de cette donnée est peu claire.

Dans une autre étude, il n'a pas été trouvé d'augmentation des cas d'anomalie chromosomique dans les lymphocytes des patients qui avaient été traités par la somatropine à long terme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable
Hydrogénophosphate disodique heptahydraté
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
mannitol
poloxamère 188
alcool benzylique
eau pour préparations injectables

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable
Hydrogénophosphate disodique heptahydraté
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
glycine
poloxamère 188
phénol
eau pour préparations injectables

Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable
Hydrogénophosphate disodique heptahydraté
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
chlorure de sodium
poloxamère 188
phénol
eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable
2 ans

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable
18 mois

Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable
18 mois

Durée de conservation après première utilisation
Après la première utilisation, la cartouche doit demeurer dans le stylo et être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant un maximum de 28 jours. A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans le stylo d'origine à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

Cartouche fermée
A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,5 ml de solution en cartouche (verre incolore de type I) munie d'un bouchon (silicone bromobutyl) et d'une bague bleue (pour Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable uniquement) d'un côté, d'un disque (bromobutyl) et d'un opercule (aluminium) de l'autre côté. La cartouche en verre est enserrée d'une façon irréversible dans un contenant transparent et fixée à un mécanisme en plastique avec une tige filetée à une extrémité.
Boîtes de 1, 5 et 10.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable est une solution stérile, prête à l'emploi pour injection sous-cutanée contenue dans une cartouche en verre.

Cette présentation est destinée à un usage multiple. Elle doit être administrée uniquement avec SurePal 5, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope 5 mg/1,5 ml, solution injectable. Elle doit être administrée en utilisant des aiguilles à stylo stériles jetables. Les patients et les soignants doivent recevoir une formation appropriée et des instructions sur l'utilisation correcte des cartouches d'Omnitrope, et du stylo par le médecin ou autre professionnel de santé qualifié.

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable est une solution stérile, prête à l'emploi pour injection sous-cutanée contenue dans une cartouche en verre.

Cette présentation est destinée à un usage multiple. Elle doit être administrée uniquement avec SurePal 10, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope 10 mg/1,5 ml, solution injectable. Elle doit être administrée en utilisant des aiguilles à stylo stériles jetables. Les patients et les soignants doivent recevoir une formation appropriée et des instructions sur

l'utilisation correcte des cartouches d'Omnitrope, et du stylo par le médecin ou autre professionnel de santé qualifié.

Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable est une solution stérile, prête à l'emploi pour injection sous-cutanée contenue dans une cartouche en verre.

Cette présentation est destinée à un usage multiple. Elle doit être administrée uniquement avec SurePal 15, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope 15 mg/1,5 ml, solution injectable. Elle doit être administrée en utilisant des aiguilles à stylo stériles jetables. Les patients et les soignants doivent recevoir une formation appropriée et des instructions sur l'utilisation correcte des cartouches d'Omnitrope, et du stylo par le médecin ou autre professionnel de santé qualifié.

Ci-dessous figure une description générale du procédé d'administration. Les instructions du fabricant avec chaque stylo doivent être suivies pour le chargement de la cartouche, la mise en place de l'aiguille et l'administration.

1. Se laver les mains.
2. Si la solution est trouble ou contient des particules, elle ne doit pas être utilisée. Le contenu doit être limpide et incolore.
3. Désinfecter la membrane en caoutchouc de la cartouche avec un tampon de nettoyage.
4. Insérer la cartouche dans le stylo SurePal en suivant les instructions d'utilisation fournies avec le stylo.
5. Nettoyer le site d'injection avec un tampon d'alcool.
6. Administrer la dose adéquate par injection sous-cutanée en utilisant une aiguille à stylo stérile. Retirer l'aiguille du stylo et la jeter conformément à la réglementation en vigueur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable
EU/1/06/332/013
EU/1/06/332/014
EU/1/06/332/015

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable
EU/1/06/332/016
EU/1/06/332/017
EU/1/06/332/018

Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable
EU/1/06/332/010
EU/1/06/332/011
EU/1/06/332/012

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12 avril 2006
Date du dernier renouvellement : 28 février 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

<{MM/AAAA}>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Autriche

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Autriche

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETAGE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Omnitrope 1,3 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable
somatropine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Un flacon de somatropine 1,3 mg (4 UI)/ml. Après reconstitution, un flacon contient 1,3 mg de somatropine (correspondant à 4 UI) par ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants :
Poudre : glycine, hydrogénophosphate disodique heptahydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté.
Solvant : eau pour préparation injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de 1,3 mg de poudre
1 flacon de 1 ml de solvant
Boîte de 1.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

A usage unique exclusivement. Utiliser seulement si la solution est limpide.
Lire la notice avant utilisation.
Utilisation sous-cutanée après reconstitution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après reconstitution, utiliser sous 24 heures.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver et transporter réfrigéré (2°C - 8°C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/332/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Omnitrope 1,3 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETAGE DU FLACON D'OMNITROPE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Omnitrope 1,3 mg/ml poudre pour solution injectable
somatropine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
A usage unique exclusivement.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETAGE DU FLACON DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Solvant pour Omnitrope (eau pour préparations injectables)
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
A usage unique exclusivement.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETAGE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Omnitrope 5 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable
somatropine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Somatropine 5 mg (15 UI)/ml dans un flacon. Après reconstitution, une cartouche contient 5 mg de somatropine (correspondant à 15 UI)/ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants:
Poudre : glycine. hydrogénophosphate disodique heptahydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté.
Solvant : alcool benzylique, eau pour préparations injectables
Contient de l'alcool benzylique ; Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de 5 mg de poudre
1 cartouche de 1 ml de solvant
5 flacons de 5 mg de poudre
5 cartouches de 1 ml de solvant

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Utiliser seulement si la solution est limpide. Utiliser uniquement avec Omnitrope Pen L.
Lire la notice avant utilisation.
Utilisation sous-cutanée après reconstitution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après reconstitution, utiliser dans les 21 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver et transporter réfrigéré (2°C - 8°C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/322/002
EU/1/06/332/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Omnitrope 5 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETAGE DU FLACON D'OMNITROPE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Omnitrope 5 mg/ml poudre pour solution injectable
somatropine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETAGE DE LA CARTOUCHE DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Solvant pour Omnitrope (eau pour préparations injectables avec 1,5 % d'alcool benzylique)
Voie sous-cutanée.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETAGE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche
somatropine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Somatropine 3,3 mg (10 UI)/ml.
Une cartouche contient 1,5 ml correspondant à 5 mg de somatropine (15 UI).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : hydrogénophosphate disodique heptahydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, mannitol, poloxamère 188, alcool benzylique, eau pour préparations injectables.
Contient de l'alcool benzylique ; voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 cartouche
5 cartouches
10 cartouches

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Utiliser seulement si la solution est limpide. Utiliser uniquement avec Omnitrope Pen 5.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après première ouverture, utiliser dans les 28 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver et transporter réfrigéré (2°C - 8°C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/332/004
EU/1/06/332/005
EU/1/06/332/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Omnitrope 5 mg/1,5 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETAGE DE LA CARTOUCHE D'OMNITROPE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche
somatropine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETAGE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche
somatropine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Somatropine 6,7 mg (20 UI)/ml.
Une cartouche contient 1,5 ml correspondant à 10 mg de somatropine (30 UI).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : hydrogénophosphate disodique heptahydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, glycine, poloxamère 188, phénol, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 cartouche
5 cartouches
10 cartouches

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Utiliser seulement si la solution est limpide. Utiliser uniquement avec Omnitrope Pen 10.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après première ouverture, utiliser dans les 28 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver et transporter réfrigéré (2°C - 8°C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/332/007
EU/1/06/332/008
EU/1/06/332/009

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Omnitrope 10 mg/1,5 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETAGE DE LA CARTOUCHE D'OMNITROPE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche
somatropine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETAGE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche
somatropine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Somatropine 3,3 mg (10 UI)/ml.
Une cartouche contient 1,5 ml correspondant à 5 mg de somatropine (15 UI).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : hydrogénophosphate disodique heptahydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, mannitol, poloxamère 188, alcool benzylique, eau pour préparations injectables.
Contient de l'alcool benzylique ; voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 cartouche pour SurePal 5
5 cartouches pour SurePal 5
10 cartouches pour SurePal 5

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Utiliser seulement si la solution est limpide. Utiliser uniquement avec SurePal 5.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après première ouverture, utiliser dans les 28 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver et transporter réfrigéré (2°C - 8°C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/332/013
EU/1/06/332/014
EU/1/06/332/015

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Omnitrope 5 mg/1,5 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETAGE DE LA CARTOUCHE D'OMNITROPE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche
somatropine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETAGE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche
somatropine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Somatropine 6,7 mg (20 UI)/ml.
Une cartouche contient 1,5 ml correspondant à 10 mg de somatropine (30 UI).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : hydrogénophosphate disodique heptahydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, glycine, poloxamère 188, phénol, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 cartouche pour SurePal 10
5 cartouches pour SurePal 10
10 cartouches pour SurePal 10

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Utiliser seulement si la solution est limpide. Utiliser uniquement avec SurePal 10.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après première ouverture, utiliser dans les 28 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver et transporter réfrigéré (2°C - 8°C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/332/016
EU/1/06/332/017
EU/1/06/332/018

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Omnitrope 10 mg/1,5 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETAGE DE LA CARTOUCHE D'OMNITROPE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche
somatropine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETAGE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche
somatropine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Somatropine 10 mg (30 UI)/ml.
Une cartouche contient 1,5 ml correspondant à 15 mg de somatropine (45 UI).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : hydrogénophosphate disodique heptahydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, poloxamère 188, phénol, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.
1 cartouche pour SurePal 15
5 cartouches pour SurePal 15
10 cartouches pour SurePal 15

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Utiliser seulement si la solution est limpide. Utiliser uniquement avec SurePal 15.
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après première ouverture, utiliser dans les 28 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver et transporter réfrigéré (2°C - 8°C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/06/332/010
EU/1/06/332/011
EU/1/06/332/012

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Omnitrope 15 mg/1,5 ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETAGE DE LA CARTOUCHE D'OMNITROPE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche
somatropine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Omnitrope 1,3 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable

somatropine

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Omnitrope et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Omnitrope
3. Comment utiliser Omnitrope
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Omnitrope
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Omnitrope et dans quels cas est-il utilisé

Omnitrope est de l'hormone de croissance humaine recombinante (également appelée somatropine). Sa structure est identique à celle de l'hormone de croissance humaine naturelle. Cette hormone est nécessaire à la croissance des os et des muscles. Elle aide également vos tissus graisseux et musculaires à se développer dans des proportions adéquates. Il s'agit d'une hormone recombinante, ce qui signifie qu'elle n'est pas fabriquée à partir de tissus humains ou animaux.

Chez l'enfant, Omnitrope est utilisé pour traiter les troubles suivants de la croissance :
- Si vous ne grandissez pas correctement et si vous n'avez pas suffisamment d'hormone de croissance naturelle.
- Si vous avez un syndrome de Turner. Le syndrome de Turner est une maladie génétique touchant les filles et pouvant affecter la croissance. Si vous avez cette maladie, votre médecin vous l'aura indiqué.
- Si vous avez une insuffisance rénale chronique. Lorsque les reins ne sont plus capables de fonctionner normalement, ceci peut affecter la croissance.
- Si vous étiez petit ou trop léger à la naissance. L'hormone de croissance peut vous aider à grandir si vous n'avez pas pu rattraper votre retard de croissance ou garder un rythme de croissance normal à l'âge de 4 ans ou plus.
- Si vous avez un syndrome de Prader-Willi (maladie chromosomique). L'hormone de croissance vous aidera à grandir si vous n'avez pas terminé votre croissance et améliorera également votre composition corporelle. Les graisses en excès seront réduites et la masse musculaire insuffisante sera améliorée.

Chez l'adulte, Omnitrope est utilisé pour
- traiter les personnes présentant un déficit prononcé en hormone de croissance. Dans ce cas, le traitement peut soit commencer à l'âge adulte, soit se poursuivre depuis l'enfance.
  Si vous avez été traité par Omnitrope pour un déficit en hormone de croissance pendant l'enfance, votre statut en hormone de croissance sera à nouveau testé à la fin de votre croissance. Si un déficit sévère en hormone de croissance est confirmé, votre médecin proposera de poursuivre le traitement par Omnitrope.

Ce médicament devra impérativement vous être prescrit par un médecin ayant l'expérience du traitement par l'hormone de croissance et ayant confirmé votre diagnostic.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Omnitrope

N'utilisez jamais Omnitrope

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la somatropine ou à l'un des autres composants contenus dans Omnitrope.
- informez votre médecin si vous avez une tumeur active (cancer). Les tumeurs doivent être inactives et votre traitement antitumoral doit être terminé avant que vous commenciez votre traitement par Omnitrope.
- informez votre médecin si Omnitrope vous a été prescrit pour stimuler votre croissance mais que vous avez déjà fini de grandir (épiphyses soudées).
- si vous êtes gravement malade (par exemple, en cas de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un traumatisme lié à un accident, une insuffisance respiratoire aiguë, ou à une situation similaire). Si vous devez subir ou avez subi une opération lourde, ou si vous êtes hospitalisé quelle qu'en soit la raison, prévenez votre médecin et rappelez aux autres médecins que vous verrez que vous utilisez de l'hormone de croissance.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Omnitrope :

- Si vous avez un traitement substitutif par des glucocorticoïdes, vous devez consulter votre médecin régulièrement, car la dose des glucocorticoïdes peut nécessiter un ajustement.
- Si vous avez un risque de diabète, votre médecin devra contrôler votre glycémie pendant le traitement par la somatropine.
- Si vous avez un diabète, vous devrez contrôler soigneusement votre glycémie pendant le traitement par la somatropine et discuter des résultats avec votre médecin afin de déterminer s'il est nécessaire de modifier la dose de votre traitement contre le diabète.
- Après avoir commencé un traitement par la somatropine, certains patients peuvent avoir besoin de débuter un traitement de substitution de l'hormone thyroïdienne.
- Si vous suivez déjà un traitement par des hormones thyroïdiennes, il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de votre hormone thyroïdienne.
- Si vous avez une hypertension intracrânienne (pouvant entraîner des symptômes tels que de forts maux de tête, des troubles visuels ou des vomissements), vous devez en informer votre médecin.
- Si vous boitez ou si vous vous mettez à boiter pendant le traitement par l'hormone de croissance, vous devez en informer votre médecin.
- Si vous recevez de la somatropine pour un déficit en hormone de croissance alors que vous avez eu précédemment une tumeur (cancer), vous devrez être examiné régulièrement afin de surveiller les signes de récidive de la tumeur ou d'apparition de tout autre cancer.
- Si vos douleurs abdominales empirent, vous devez en informer votre médecin.
- L'expérience chez les personnes âgées de plus de 80 ans est limitée. Les personnes âgées peuvent être plus sensibles à l'action de la somatropine et être par conséquent plus enclines à connaître des effets secondaires.
- Omnitrope peut provoquer une inflammation du pancréas (pancréatite), entraînant une douleur intense dans l'abdomen et dans le dos. Contactez votre médecin si vous ou votre enfant ressentez des maux d'estomac après la prise d'Omnitrope.
- Une augmentation de la déviation latérale de la colonne vertébrale (scoliose) est susceptible d'évoluer chez les enfants lors d'une croissance rapide. Pendant le traitement par somatropine, votre médecin effectuera un contrôle sur vous (ou votre enfant) afin de déceler tout signe de scoliose.

Enfants présentant une insuffisance rénale chronique

- Votre médecin devra surveiller le fonctionnement de vos reins et votre rythme de croissance avant le début du traitement par la somatropine. Le traitement médical pour vos reins devra être maintenu. Le traitement par la somatropine devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

Enfants présentant un syndrome de Prader-Willi

- Votre médecin vous indiquera le régime alimentaire à suivre pour contrôler votre poids.
- Votre médecin vous examinera afin d'évaluer les signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures, d'apnée du sommeil (interruption de la respiration pendant le sommeil) ou d'infection respiratoire avant que vous commenciez le traitement par la somatropine.
- Pendant le traitement par la somatropine, prévenez votre médecin si vous remarquez des signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures (y compris l'apparition ou l'aggravation d'un ronflement) ; votre médecin devra vous examiner et pourra décider d'interrompre le traitement par la somatropine.
- Pendant le traitement, votre médecin contrôlera les signes de scoliose (une déformation de la colonne vertébrale).
- Si, pendant le traitement, vous développez une infection pulmonaire, prévenez votre médecin afin qu'il/elle puisse traiter l'infection.

Enfants nés petits ou trop légers à la naissance

- Si vous étiez trop petit ou trop léger à la naissance et si vous êtes âgé de 9 à 12 ans, adressez-vous à votre médecin pour avoir des conseils spécifiques concernant la puberté et le traitement par ce médicament.
- Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que vous ayez fini de grandir.
- Votre médecin contrôlera votre glycémie (taux de sucre dans le sang) et votre taux d'insuline avant le début du traitement et tous les ans pendant le traitement.

Autres médicaments et Omnitrope

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment l'un des médicaments suivants. Votre médecin devra peut-être ajuster la dose d'Omnitrope ou des autres médicaments :

- des médicaments pour traiter le diabète,
- des hormones thyroïdiennes,
- des médicaments pour contrôler l'épilepsie (anticonvulsivants),
- de la ciclosporine (médicament affaiblissant le système immunitaire suite à une transplantation),
- Œstrogène pris par voie orale ou d'autres hormones sexuelles,
- des hormones surrénaliennes de synthèse (corticostéroïdes).

Votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de ces médicaments ou la posologie de la somatropine.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas utiliser Omnitrope si vous êtes enceinte ou si vous essayez de l'être.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Informations importantes concernant certains composants d'Omnitrope

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Omnitrope

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

La posologie dépend de votre taille, de la pathologie pour laquelle vous êtes traité et de l'efficacité de l'hormone de croissance chez vous. Chaque personne est différente. Votre médecin vous expliquera quelle dose spécifique d'Omnitrope sera utilisée chez vous, dose exprimée en milligrammes (mg) d'après votre masse corporelle en kilogrammes (kg) ou votre surface corporelle calculée selon votre taille et votre poids en mètres carrés (m^2), ainsi que votre calendrier de traitement. Ne modifiez pas la dose ou le calendrier de votre traitement sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin.

La dose recommandée est de :

Enfants présentant un déficit en hormone de croissance :
0,025–0,035 mg/kg de masse corporelle par jour ou 0,7–1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées pourront être utilisées. Lorsque le déficit en hormone de croissance persiste pendant l'adolescence, le traitement par Omnitrope doit être poursuivi jusqu'à la fin du développement physique.

Enfants présentant un syndrome de Turner :
0,045–0,050 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour.

Enfants présentant une insuffisance rénale chronique :
0,045–0,050 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées pourront être nécessaires si le rythme de croissance est trop faible. Un ajustement de la posologie pourra être nécessaire au bout de 6 mois de traitement.

Enfants présentant un syndrome de Prader-Willi :
0,035 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Le traitement ne doit pas être utilisé chez les enfants ayant pratiquement arrêté de grandir suite à la puberté.

Enfants nés avec une taille ou un poids trop faibles et présentant un trouble de la croissance :
0,035 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. Il est important de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la taille définitive soit atteinte. Le traitement devra être interrompu à la fin de la première année si vous ne répondez pas au traitement ou si vous avez atteint votre taille définitive et arrêté de grandir.

Adultes présentant un déficit en hormone de croissance :
Si vous poursuivez le traitement par Omnitrope après avoir été traité pendant l'enfance, vous devrez commencer à la dose de 0,2–0,5 mg par jour.
Cette posologie devra être progressivement augmentée ou diminuée selon les résultats des analyses de sang, ainsi que selon la réponse clinique et les effets secondaires.

Si votre déficit en hormone de croissance a débuté à l'âge adulte, vous devrez commencer à la dose de 0,15–0,3 mg par jour. Cette posologie devra être progressivement augmentée selon les résultats des analyses de sang, ainsi que selon la réponse clinique et les effets secondaires. La dose d'entretien quotidienne dépassera rarement 1,0 mg par jour. Des doses plus élevées peuvent être nécessaires chez les femmes que chez les hommes. La posologie devra être contrôlée tous les 6 mois. Chez les personnes âgées de plus de 60 ans, le traitement doit être initié à la dose de 0,1–0,2 mg par jour, puis la dose doit être augmentée progressivement en fonction de vos besoins individuels. La dose efficace minimale devra être utilisée. La dose d'entretien dépassera rarement 0,5 mg par jour. Respectez la posologie indiquée par votre médecin.

Injection d'Omnitrope

Injectez-vous votre dose d'hormone de croissance à peu près à la même heure chaque jour. Le faire au moment du coucher peut être une bonne idée car il vous sera facile de vous en souvenir. En outre, il est naturel que le taux d'hormone de croissance soit plus élevé la nuit.

Omnitrope doit être utilisé par voie sous-cutanée. Ceci signifie qu'il est injecté avec une petite aiguille dans le tissu graisseux juste sous la peau. La plupart des gens effectuent leurs injections dans la cuisse ou la fesse. Faites vos injections à l'endroit où votre médecin vous l'a montré. Le tissu graisseux de la peau peut diminuer au niveau du site d'injection. Pour éviter cela, faites vos injections à des endroits légèrement différents à chaque fois. Cela laisse à votre peau et à la zone située sous votre peau le temps de récupérer d'une injection avant que vous n'en fassiez une autre au même endroit.

Votre médecin doit déjà vous avoir montré comment utiliser Omnitrope. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

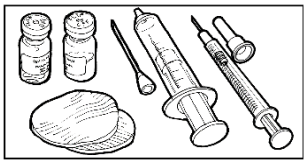
Comment injecter Omnitrope 1,3 mg/ml

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Omnitrope 1,3 mg/ml. Veuillez les lire attentivement et les suivre étape par étape. Votre médecin vous montrera comment injecter Omnitrope. N'essayez pas d'injecter tant que vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la procédure et les consignes d'injection.

- Après reconstitution, Omnitrope est administré par injection sous-cutanée.
- Examinez attentivement la solution avant l'injection et utilisez-la uniquement si elle est limpide et incolore.
- Changez les sites d'injection pour diminuer le risque de lipoatrophie locale (diminution locale du tissu graisseux sous la peau).

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :



- un flacon d'Omnitrope 1,3 mg/ml poudre pour solution injectable.
- un flacon de solvant (liquide) pour Omnitrope 1,3 mg/ml
- une seringue stérile, à usage unique (ex. une seringue de 2 ml) et une aiguille (ex. 0,33 mm x 12,7 mm) pour prélever le solvant du flacon (non fournie dans la boîte).
- une seringue stérile, à usage unique de taille appropriée (ex. une seringue d'1 ml) et une aiguille d'injection (ex. 0,25 mm x 8 mm) pour injection sous-cutanée (non fournie dans la boîte).
- 2 tampons de nettoyage (non fournis dans la boîte).

Lavez-vous les mains avant d'entreprendre les prochaines étapes.

Reconstitution d'Omnitrope

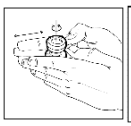
- Retirez les capsules de protection des deux flacons de la boîte. Avec le tampon de nettoyage, désinfectez les membranes en caoutchouc des flacons remplis de poudre et de solvant.

- Prenez le flacon de solvant et la seringue à usage unique (ex. une seringue de 2 ml) et l'aiguille (ex. 0,33 mm x 12,7 mm). Introduisez l'aiguille fixée à la seringue dans la membrane en caoutchouc.

- Retournez le flacon de solvant et retirez tout le solvant du flacon.

- Prenez le flacon de poudre et introduisez l'aiguille dans la membrane en caoutchouc du flacon. Injectez le solvant lentement en faisant couler le liquide contre la paroi en verre pour éviter la mousse. Retirez la seringue et l'aiguille.

- Agitez doucement le flacon de solution reconstituée sans le retourner jusqu'à complète dissolution. **Ne le secouez pas**.



- Si la solution est opaque (et que l'opacité ne disparaît pas dans les dix minutes) ou contient des particules, elle ne doit pas être utilisée. Le liquide doit être limpide et incolore.
- Utilisez la solution immédiatement

Détermination de la dose d'Omnitrope à injecter

- Prenez la seringue stérile, jetable de taille appropriée (ex. une seringue d'1 ml) et l'aiguille d'injection (ex. 0,25 mm x 8 mm).
- Introduisez l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc du flacon de solution reconstituée.
- Retournez le flacon et la seringue dans une main

- Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la solution d'Omnitrope reconstituée. Votre autre main sera disponible pour déplacer le piston.
- Tenez la seringue en maintenant l'aiguille pointée vers le haut et retirez-la du flacon.
- Tirez lentement le piston et prélevez dans la seringue juste un peu plus que la dose prescrite par votre médecin.
- Recherchez les bulles d'air dans la seringue. Si vous en voyez, tirez légèrement sur le piston. Tapotez doucement sur la seringue, l'aiguille pointée vers le haut jusqu'à disparition des bulles. Poussez lentement le piston jusqu'à ajustement de la dose correcte.
- Effectuez un contrôle visuel de la solution reconstituée avant l'administration. **N'utilisez pas la solution si elle est opaque ou avec des particules**. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

Injection d'Omnitrope

- Sélectionnez le site d'injection. Les meilleurs sites d'injection sont les tissus avec une couche graisseuse entre la peau et le muscle, comme la cuisse ou le ventre (sauf le nombril et la taille).
- Assurez-vous que vous injectez à au moins 1 cm du dernier site d'injection et que vous changez de site comme cela vous a été expliqué.
- Avant d'injecter, nettoyez bien votre peau avec un tampon d'alcool. Attendez que cette zone soit sèche.

- Avec une main, pincez un pli de peau. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous tenez un crayon. Introduisez la seringue dans la peau qui a été pincée avec un angle de 45° à 90°. Une fois que l'aiguille est en place, enlevez la main qui pinçait la peau et servez-vous en pour tenir le réservoir de la seringue. Poussez très doucement le piston avec une main. Si du sang est entré dans la seringue, l'aiguille est dans un vaisseau sanguin.

N'injectez pas à cet endroit ; retirez l'aiguille et répétez l'opération. Injectez la solution en poussant le piston toujours lentement.
- Retirez d'un coup l'aiguille de la peau.

Après l'injection
- Après l'injection, appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection.
- La solution résiduelle, les flacons et matériel à usage unique doivent être jetés. Jetez les seringues en toute sécurité dans un contenant fermé.

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

Si vous avez injecté beaucoup plus de médicament que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible. Votre glycémie (taux de sucre dans le sang) pourrait diminuer excessivement puis augmenter excessivement par la suite. Vous pourriez avoir des tremblements, une forte transpiration, des somnolences ou avoir l'impression de ne pas être dans votre état normal, et vous pourriez vous évanouir.

Si vous oubliez d'utiliser Omnitrope

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Il est préférable d'utiliser régulièrement votre hormone de croissance. Si vous avez oublié de prendre une dose, faites l'injection suivante à l'heure habituelle le lendemain. Notez les injections oubliées et indiquez-les à votre médecin lors de la visite de contrôle suivante.

Si vous arrêtez d'utiliser Omnitrope

Demandez l'avis de votre médecin avant d'arrêter le traitement par Omnitrope.
Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables très fréquents et fréquents chez l'adulte peuvent apparaître dans les premiers mois du traitement et disparaître soit spontanément, soit après réduction de la posologie.

Effets indésirables très fréquents (susceptibles de se produire chez plus de 1 patient sur 10) :

- Douleurs articulaires
- Rétention d'eau (se manifestant par des doigts gonflés ou des chevilles enflées, brièvement en début de traitement)
- Rougeurs, démangeaisons ou douleur au site d'injection

Effets indésirables fréquents (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 10) :

- Boursouflures sur la peau, accompagnées de démangeaisons
- Éruption cutanée
- Engourdissement/picotements
- Raideur des bras et des jambes, douleurs musculaires

Chez l'adulte
- Douleur ou sensation de brûlure dans les mains ou les avant-bras (appelé syndrome du canal carpien)

Effets indésirables peu fréquents (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 100) :

- Développement excessif de la poitrine (gynécomastie)
- Démangeaisons

Effets indésirables rares (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 1 000) :

Chez l'enfant
- Leucémie (Des cas de leucémie ont été signalés chez un petit nombre de patients présentant un déficit en hormone de croissance, certains d'entre eux ayant été traités par la somatotropine. Toutefois, aucun élément n'a permis de mettre en évidence une augmentation de l'incidence des leucémies en l'absence de facteurs de prédisposition chez les patients recevant l'hormone de croissance.)
- Augmentation de la pression intracrânienne (entraînant des symptômes tels que de forts maux de tête, des troubles visuels ou des vomissements)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Diabète de type 2
- Diminution des taux de cortisol (une hormone) dans le sang
- Gonflement du visage
- Maux de tête
- Hypothyroïdie

Chez l'adulte
- Augmentation de la pression intracrânienne (entraînant des symptômes tels que de forts maux de tête, des troubles visuels ou des vomissements)

Formation d'anticorps contre l'hormone de croissance injectée, ceux-ci ne semblant toutefois pas empêcher l'hormone de croissance de fonctionner.

Des irrégularités ou bosses peuvent se former sur la peau autour du site d'injection, mais ceci ne devrait pas se produire si vous faites l'injection à un endroit différent à chaque fois.

De rares cas de mort subite ont été rapportés chez des patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi. Cependant, aucun lien n'a été établi entre ces cas et le traitement par Omnitrope.

Votre médecin pourra envisager la présence d'une épiphysiolyse fémorale supérieure et d'une maladie de Legg-Calvé-Perthes en cas de gêne ou de douleur au niveau de la hanche ou du genou au cours du traitement par Omnitrope.

Il est possible que vous (ou votre enfant) ressentiez d'autres effets indésirables liés à votre traitement par l'hormone de croissance, parmi lesquels : un taux élevé de sucre dans le sang ou une réduction du taux d'hormone thyroïdienne. Votre médecin pourra faire effectuer des analyses et, si nécessaire, prescrire le traitement adapté. Dans de rares cas, une inflammation du pancréas a été rapportée chez des patients traités par l'hormone de croissance.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de

déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Omnitrope

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

- A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C).
- Ne pas congeler.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité en cours d'utilisation a été démontrée jusqu'à 24 heures entre 2°C et 8°C dans l'emballage d'origine.
- Usage unique seulement.

N'utilisez pas Omnitrope si vous remarquez que la solution est trouble.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Omnitrope

La substance active d'Omnitrope est la somatropine.
Un flacon contient 1,3 mg (correspondant à 4 UI) de somatropine après reconstitution avec 1 ml de solvant.

Les autres composants sont :
Poudre :
glycine
hydrogénophosphate disodique heptahydraté
dihydrogénophosphate de sodium dihydraté

Solvant :
eau pour préparations injectables

Comment se présente Omnitrope et contenu de l'emballage extérieur

Poudre et solvant pour solution injectable (poudre dans un flacon (1,3 mg), solvant dans un flacon (1 ml)) :
Boîte unitaire.
La poudre est blanche et le solvant est une solution limpide, incolore.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

Fabricant
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10

A-6336 Langkampfen
Autriche

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Autriche

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Notice : Information de l'utilisateur

Omnitrope 5 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable

Somatropine

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Omnitrope et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Omnitrope
3. Comment utiliser Omnitrope
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Omnitrope
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Omnitrope et dans quels cas est-il utilisé

Omnitrope est de l'hormone de croissance humaine recombinante (également appelée somatropine). Sa structure est identique à celle de l'hormone de croissance humaine naturelle. Cette hormone est nécessaire à la croissance des os et des muscles. Elle aide également vos tissus graisseux et musculaires à se développer dans des proportions adéquates. Il s'agit d'une hormone recombinante, ce qui signifie qu'elle n'est pas fabriquée à partir de tissus humains ou animaux.

Chez l'enfant, Omnitrope est utilisé pour traiter les troubles suivants de la croissance :
- Si vous ne grandissez pas correctement et si vous n'avez pas suffisamment d'hormone de croissance naturelle.
- Si vous avez un syndrome de Turner. Le syndrome de Turner est une maladie génétique touchant les filles et pouvant affecter la croissance. Si vous avez cette maladie, votre médecin vous l'aura indiqué.
- Si vous avez une insuffisance rénale chronique. Lorsque les reins ne sont plus capables de fonctionner normalement, ceci peut affecter la croissance.
- Si vous étiez petit ou trop léger à la naissance. L'hormone de croissance peut vous aider à grandir si vous n'avez pas pu rattraper votre retard de croissance ou garder un rythme de croissance normal à l'âge de 4 ans ou plus.
- Si vous avez un syndrome de Prader-Willi (maladie chromosomique). L'hormone de croissance vous aidera à grandir si vous n'avez pas terminé votre croissance et améliorera également votre composition corporelle. Les graisses en excès seront réduites et la masse musculaire insuffisante sera améliorée.

Chez l'adulte, Omnitrope est utilisé pour
- traiter les personnes présentant un déficit prononcé en hormone de croissance. Dans ce cas, le traitement peut soit commencer à l'âge adulte, soit se poursuivre depuis l'enfance.
  Si vous avez été traité par Omnitrope pour un déficit en hormone de croissance pendant l'enfance, votre statut en hormone de croissance sera à nouveau testé à la fin de votre croissance. Si un déficit sévère en hormone de croissance est confirmé, votre médecin proposera de poursuivre le traitement par Omnitrope.

Ce médicament devra impérativement vous être prescrit par un médecin ayant l'expérience du traitement par l'hormone de croissance et ayant confirmé votre diagnostic.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Omnitrope

N'utilisez jamais Omnitrope

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la somatropine ou à l'un des autres composants contenus dans Omnitrope.
- informez votre médecin si vous avez une tumeur active (cancer). Les tumeurs doivent être inactives et votre traitement antitumoral doit être terminé avant que vous commenciez votre traitement par Omnitrope.
- informez votre médecin si Omnitrope vous a été prescrit pour stimuler votre croissance mais que vous avez déjà fini de grandir (épiphyses soudées).
- si vous êtes gravement malade (par exemple, en cas de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un traumatisme lié à un accident, une insuffisance respiratoire aiguë, ou à une situation similaire). Si vous devez subir ou avez subi une opération lourde, ou si vous êtes hospitalisé quelle qu'en soit la raison, prévenez votre médecin et rappelez aux autres médecins que vous verrez que vous utilisez de l'hormone de croissance.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Omnitrope :

- Si vous avez un traitement substitutif par des glucocorticoïdes, vous devez consulter votre médecin régulièrement, car la dose des glucocorticoïdes peut nécessiter un ajustement.
- Si vous avez un risque de diabète, votre médecin devra contrôler votre glycémie pendant le traitement par la somatropine.
- Si vous avez un diabète, vous devrez contrôler soigneusement votre glycémie pendant le traitement par la somatropine et discuter des résultats avec votre médecin afin de déterminer s'il est nécessaire de modifier la dose de votre traitement contre le diabète.
- Après avoir commencé un traitement par la somatropine, certains patients peuvent avoir besoin de débuter un traitement de substitution de l'hormone thyroïdienne.
- Si vous suivez déjà un traitement par des hormones thyroïdiennes, il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de votre hormone thyroïdienne.
- Si vous avez une hypertension intracrânienne (pouvant entraîner des symptômes tels que de forts maux de tête, des troubles visuels ou des vomissements), vous devez en informer votre médecin.
- Si vous boitez ou si vous vous mettez à boiter pendant le traitement par l'hormone de croissance, vous devez en informer votre médecin.
- Si vous recevez de la somatropine pour un déficit en hormone de croissance alors que vous avez eu précédemment une tumeur (cancer), vous devrez être examiné régulièrement afin de surveiller les signes de récidive de la tumeur ou d'apparition de tout autre cancer.
- Si vos douleurs abdominales empirent, vous devez en informer votre médecin.
- L'expérience chez les personnes âgées de plus de 80 ans est limitée. Les personnes âgées peuvent être plus sensibles à l'action de la somatropine et être par conséquent plus enclines à connaître des effets secondaires.
- Omnitrope peut provoquer une inflammation du pancréas (pancréatite), entraînant une douleur intense dans l'abdomen et dans le dos. Contactez votre médecin si vous ou votre enfant ressentez des maux d'estomac après la prise d'Omnitrope.
- Une augmentation de la déviation latérale de la colonne vertébrale (scoliose) est susceptible d'évoluer chez les enfants lors d'une croissance rapide. Pendant le traitement par somatropine, votre médecin effectuera un contrôle sur vous (ou votre enfant) afin de déceler tout signe de scoliose.

Enfants présentant une insuffisance rénale chronique

- Votre médecin devra surveiller le fonctionnement de vos reins et votre rythme de croissance avant le début du traitement par la somatropine. Le traitement médical pour vos reins devra être maintenu. Le traitement par la somatropine devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

Enfants présentant un syndrome de Prader-Willi

- Votre médecin vous indiquera le régime alimentaire à suivre pour contrôler votre poids.
- Votre médecin vous examinera afin d'évaluer les signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures, d'apnée du sommeil (interruption de la respiration pendant le sommeil) ou d'infection respiratoire avant que vous commenciez le traitement par la somatropine.
- Pendant le traitement par la somatropine, prévenez votre médecin si vous remarquez des signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures (y compris l'apparition ou l'aggravation d'un ronflement) ; votre médecin devra vous examiner et pourra décider d'interrompre le traitement par la somatropine.
- Pendant le traitement, votre médecin contrôlera les signes de scoliose (une déformation de la colonne vertébrale).
- Si, pendant le traitement, vous développez une infection pulmonaire, prévenez votre médecin afin qu'il/elle puisse traiter l'infection.

Enfants nés petits ou trop légers à la naissance

- Si vous étiez trop petit ou trop léger à la naissance et si vous êtes âgé de 9 à 12 ans, adressez-vous à votre médecin pour avoir des conseils spécifiques concernant la puberté et le traitement par ce médicament.
- Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que vous ayez fini de grandir.
- Votre médecin contrôlera votre glycémie (taux de sucre dans le sang) et votre taux d'insuline avant le début du traitement et tous les ans pendant le traitement.

Autres médicaments et Omnitrope

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment l'un des médicaments suivants. Votre médecin devra peut-être ajuster la dose d'Omnitrope ou des autres médicaments :

- des médicaments pour traiter le diabète,
- des hormones thyroïdiennes,
- des médicaments pour contrôler l'épilepsie (anticonvulsivants),
- de la ciclosporine (médicament affaiblissant le système immunitaire suite à une transplantation),
- Œstrogène pris par voie orale ou d'autres hormones sexuelles,
- des hormones surrénaliennes de synthèse (corticostéroïdes).

Votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de ces médicaments ou la posologie de la somatropine.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas utiliser Omnitrope si vous êtes enceinte ou si vous essayez de l'être.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. L'alcool benzylique peut s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

Informations importantes concernant certains composants d'Omnitrope

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Après reconstitution, ce médicament contient 15 mg d'alcool benzylique par ml.
L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Ne pas utiliser chez le nouveau-né (jusqu'à 4 semaines) sauf recommandation contraire de votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament ne doit pas être administré aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), sauf avis contraire de votre médecin ou de votre pharmacien.

3. Comment utiliser Omnitrope

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

La posologie dépend de votre taille, de la pathologie pour laquelle vous êtes traité et de l'efficacité de l'hormone de croissance chez vous. Chaque personne est différente. Votre médecin vous expliquera quelle dose spécifique d'Omnitrope sera utilisée chez vous, dose exprimée en milligrammes (mg) d'après votre masse corporelle en kilogrammes (kg) ou votre surface corporelle calculée selon votre taille et votre poids en mètres carrés (m^2), ainsi que votre calendrier de traitement. Ne modifiez pas la dose ou le calendrier de votre traitement sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin.

La dose recommandée est de :

Enfants présentant un déficit en hormone de croissance :
0,025–0,035 mg/kg de masse corporelle par jour ou 0,7–1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées pourront être utilisées. Lorsque le déficit en hormone de croissance persiste pendant l'adolescence, le traitement par Omnitrope doit être poursuivi jusqu'à la fin du développement physique.

Enfants présentant un syndrome de Turner :
0,045–0,050 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour.

Enfants présentant une insuffisance rénale chronique :
0,045–0,050 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées pourront être nécessaires si le rythme de croissance est trop faible. Un ajustement de la posologie pourra être nécessaire au bout de 6 mois de traitement.

Enfants présentant un syndrome de Prader-Willi :
0,035 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Le traitement ne doit pas être utilisé chez les enfants ayant pratiquement arrêté de grandir suite à la puberté.

Enfants nés avec une taille ou un poids trop faibles et présentant un trouble de la croissance :
0,035 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. Il est important de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la taille définitive soit atteinte. Le traitement devra être interrompu à la fin de la première année si vous ne répondez pas au traitement ou si vous avez atteint votre taille définitive et arrêté de grandir.

Adultes présentant un déficit en hormone de croissance :
Si vous poursuivez le traitement par Omnitrope après avoir été traité pendant l'enfance, vous devrez commencer à la dose de 0,2–0,5 mg par jour.
Cette posologie devra être progressivement augmentée ou diminuée selon les résultats des analyses de sang, ainsi que selon la réponse clinique et les effets secondaires.

Si votre déficit en hormone de croissance a débuté à l'âge adulte, vous devrez commencer à la dose de 0,15–0,3 mg par jour. Cette posologie devra être progressivement augmentée selon les résultats des analyses de sang, ainsi que selon la réponse clinique et les effets secondaires. La dose d'entretien quotidienne dépassera rarement 1,0 mg par jour. Des doses plus élevées peuvent être nécessaires chez les femmes que chez les hommes. La posologie devra être contrôlée tous les 6 mois. Chez les personnes âgées de plus de 60 ans, le traitement doit être initié à la dose de 0,1–0,2 mg par jour, puis la dose doit être augmentée progressivement en fonction de vos besoins individuels. La dose efficace minimale devra être utilisée. La dose d'entretien dépassera rarement 0,5 mg par jour. Respectez la posologie indiquée par votre médecin.

Injection d'Omnitrope

Injectez-vous votre dose d'hormone de croissance à peu près à la même heure chaque jour. Le faire au moment du coucher peut être une bonne idée car il vous sera facile de vous en souvenir. En outre, il est naturel que le taux d'hormone de croissance soit plus élevé la nuit.

Omnitrope 5 mg/ml est prévu pour un usage multiple. Il ne doit être administré qu'avec le stylo injecteur Omnitrope Pen L, un dispositif d'injection spécifiquement développé pour être utilisé avec Omnitrope 5 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable.

Omnitrope doit être utilisé par voie sous-cutanée. Ceci signifie qu'il est injecté avec une petite aiguille dans le tissu graisseux juste sous la peau. La plupart des gens effectuent leurs injections dans la cuisse ou la fesse. Faites vos injections à l'endroit où votre médecin vous l'a montré. Le tissu graisseux de la peau peut diminuer au niveau du site d'injection. Pour éviter cela, faites vos injections à des endroits légèrement différents à chaque fois. Cela laisse à votre peau et à la zone située sous votre peau le temps de récupérer d'une injection avant que vous n'en fassiez une autre au même endroit.

Votre médecin doit déjà vous avoir montré comment utiliser Omnitrope. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Comment injecter Omnitrope 5 mg/ml

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Omnitrope 5 mg. Veuillez les lire attentivement et les suivre étape par étape. Votre médecin vous montrera comment injecter Omnitrope. N'essayez pas d'injecter tant que vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la procédure et les consignes d'injection.

- Après reconstitution, Omnitrope est administré par une injection sous la peau.
- Examinez attentivement la solution avant l'injection et utilisez-la uniquement si elle est limpide et incolore.
- Changez les sites d'injection pour diminuer le risque de lipoatrophie locale (diminution locale du tissu graisseux sous la peau).

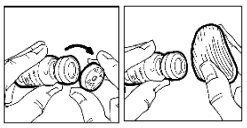
Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon d'Omnitrope 5 mg/ml poudre pour solution injectable.
- une cartouche de solvant pour Omnitrope 5 mg/ml
- un matériel de transfert pour le mélange et le transfert de la solution reconstituée dans la cartouche (voir les instructions d'utilisation du stylo injecteur).
- le stylo injecteur Omnitrope Pen L spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope 5,0 mg/ml solution reconstituée pour injection (non fourni dans la boîte ; voir les instructions d'utilisation du matériel de transfert et du dispositif d'injection).
- une aiguille pour stylo pour injection sous-cutanée.
- 2 tampons de nettoyage (non fournis dans la boîte).

Lavez-vous les mains avant d'entreprendre les prochaines étapes.

Reconstitution d'Omnitrope



- Retirez la capsule de protection du flacon. Avec le tampon de nettoyage désinfecter les membranes en caoutchouc du flacon de poudre et la membrane en caoutchouc de la cartouche de solvant.
- Utilisez le matériel de transfert pour transférer tout le solvant de la cartouche dans le flacon. Suivez les instructions du matériel de transfert.
- Agitez doucement sans retourner le flacon de solution reconstituée jusqu'à complète dissolution. **Ne le secouez pas**.
- Si la solution est opaque (et que l'opacité ne disparaît pas dans les dix minutes) ou contient des particules, elle ne doit pas être utilisée. Le liquide doit être limpide et incolore.
- Transférez toute la solution dissoute dans la cartouche avec le matériel de transfert.

Injection d'Omnitrope

- Placez la cartouche d'Omnitrope dissout dans le stylo injecteur. Suivez les instructions d'utilisation du stylo injecteur. Pour régler le stylo, sélectionner la dose.
- Eliminez toute bulle d'air.
- Sélectionnez le site d'injection. Les meilleurs sites d'injection sont les tissus avec une couche graisseuse entre la peau et le muscle, comme la cuisse ou le ventre (sauf le nombril et la taille).
- Assurez-vous que vous injectez à au moins 1 cm du dernier site d'injection et que vous changez de site comme cela vous a été expliqué.
- Avant d'injecter, nettoyez bien votre peau avec un tampon d'alcool. Attendez que cette zone soit sèche.

- Insérez l'aiguille dans la peau comme cela vous a été expliqué par votre médecin.

Après l'injection

- Après l'injection, appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection.
- Retirez l'aiguille du stylo avec la protection externe de l'aiguille et jetez-la. Cela maintiendra Omnitrope stérile et évitera les fuites. Cela empêchera également l'air de pénétrer dans le stylo et tout bouchage de l'aiguille. Ne prêtez pas vos aiguilles ni votre stylo.

- Laissez la cartouche dans le stylo, remettez le capuchon du stylo et conservez-le au réfrigérateur.
- La solution doit être limpide lorsqu'elle sera sortie du réfrigérateur. **N'utilisez pas la solution si elle est opaque ou contient des particules.**

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

Si vous avez injecté beaucoup plus de médicament que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible. Votre glycémie (taux de sucre dans le sang) pourrait diminuer excessivement puis augmenter excessivement par la suite. Vous pourriez avoir des tremblements, une forte transpiration, des somnolences ou avoir l'impression de ne pas être dans votre état normal, et vous pourriez vous évanouir.

Si vous oubliez d'utiliser Omnitrope

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Il est préférable d'utiliser régulièrement votre hormone de croissance. Si vous avez oublié de prendre une dose, faites l'injection suivante à l'heure habituelle le lendemain. Notez les injections oubliées et indiquez-les à votre médecin lors de la visite de contrôle suivante.

Si vous arrêtez d'utiliser Omnitrope

Demandez l'avis de votre médecin avant d'arrêter le traitement par Omnitrope.
Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables très fréquents et fréquents chez l'adulte peuvent apparaître dans les premiers mois du traitement et disparaître soit spontanément, soit après réduction de la posologie.

Effets indésirables très fréquents (susceptibles de se produire chez plus de 1 patient sur 10) :

- Douleurs articulaires
- Rétention d'eau (se manifestant par des doigts gonflés ou des chevilles enflées, brièvement en début de traitement)
- Rougeurs, démangeaisons ou douleurs au site d'injection

Effets indésirables fréquents (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 10) :

- Boursouflures sur la peau, accompagnées de démangeaisons
- Éruption cutanée
- Engourdissement/picotements
- Raideur des bras et des jambes, douleurs musculaires

Chez l'adulte
- Douleur ou sensation de brûlure dans les mains ou les avant-bras (appelé syndrome du canal carpien)

Effets indésirables peu fréquents (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 100) :

- Développement excessif de la poitrine (gynécomastie)

- Démangeaisons

Effets indésirables rares (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 1 000) :

Chez l'enfant
- Leucémie (Des cas de leucémie ont été signalés chez un petit nombre de patients présentant un déficit en hormone de croissance, certains d'entre eux ayant été traités par la somatotropine. Toutefois, aucun élément n'a permis de mettre en évidence une augmentation de l'incidence des leucémies en l'absence de facteurs de prédisposition chez les patients recevant l'hormone de croissance.)
- Augmentation de la pression intracrânienne (entraînant des symptômes tels que de forts maux de tête, des troubles visuels ou des vomissements)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Diabète de type 2
- Diminution des taux de cortisol (une hormone) dans le sang
- Gonflement du visage
- Maux de tête
- Hypothyroïdie

Chez l'adulte
- Augmentation de la pression intracrânienne (entraînant des symptômes tels que de forts maux de tête, des troubles visuels ou des vomissements)

Formation d'anticorps contre l'hormone de croissance injectée, ceux-ci ne semblant toutefois pas empêcher l'hormone de croissance de fonctionner.

Des irrégularités ou bosses peuvent se former sur la peau autour du site d'injection, mais ceci ne devrait pas se produire si vous faites l'injection à un endroit différent à chaque fois.

De rares cas de mort subite ont été rapportés chez des patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi. Cependant, aucun lien n'a été établi entre ces cas et le traitement par Omnitrope.

Votre médecin pourra envisager la présence d'une épiphysiolyse fémorale supérieure et d'une maladie de Legg-Calvé-Perthes en cas de gêne ou de douleur au niveau de la hanche ou du genou au cours du traitement par Omnitrope.

Il est possible que vous (ou votre enfant) ressentiez d'autres effets indésirables liés à votre traitement par l'hormone de croissance, parmi lesquels : un taux élevé de sucre dans le sang ou une réduction du taux d'hormone thyroïdienne. Votre médecin pourra faire effectuer des analyses et, si nécessaire, prescrire le traitement adapté. Dans de rares cas, une inflammation du pancréas a été rapportée chez des patients traités par l'hormone de croissance.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Omnitrope

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N’utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l’étiquette et l’emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

- A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C).
- Ne pas congeler.
- A conserver dans l’emballage extérieur d’origine à l’abri de la lumière.
- Après la première injection, la cartouche doit demeurer dans le stylo injecteur et être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et seulement utilisée pendant un maximum de 21 jours.

N’utilisez pas Omnitrope si vous remarquez que la solution est trouble.
Ne jetez aucun médicament au tout-à-l’égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d’éliminer les médicaments que vous n’utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l’environnement.

6. Contenu de l’emballage et autres informations

Ce que contient Omnitrope

La substance active d’Omnitrope est la somatropine.
Une cartouche contient 5 mg (correspondant à 15 UI) de somatropine après reconstitution avec 1 ml de solvant.

Les autres composants sont :
Poudre :
glycine
hydrogénophosphate disodique heptahydraté
dihydrogénophosphate de sodium dihydraté

Solvant :
eau pour préparations injectables
alcool benzylique

Qu’est-ce qu’Omnitrope et contenu de l’emballage extérieur

Poudre et solvant pour solution injectable (poudre dans un flacon (5 mg), solvant dans une cartouche (1 ml)
Boîtes de 1 et 5
La poudre est blanche et le solvant est une solution limpide, transparente
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

Fabricant
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Autriche

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Autriche

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Notice : Information de l'utilisateur

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche

somatropine

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Omnitrope et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Omnitrope
3. Comment utiliser Omnitrope
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Omnitrope
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Omnitrope et dans quels cas est-il utilisé

Omnitrope est de l'hormone de croissance humaine recombinante (également appelée somatropine). Sa structure est identique à celle de l'hormone de croissance humaine naturelle. Cette hormone est nécessaire à la croissance des os et des muscles. Elle aide également vos tissus graisseux et musculaires à se développer dans des proportions adéquates. Il s'agit d'une hormone recombinante, ce qui signifie qu'elle n'est pas fabriquée à partir de tissus humains ou animaux.

Chez l'enfant, Omnitrope est utilisé pour traiter les troubles suivants de la croissance :
- Si vous ne grandissez pas correctement et si vous n'avez pas suffisamment d'hormone de croissance naturelle.
- Si vous avez un syndrome de Turner. Le syndrome de Turner est une maladie génétique touchant les filles et pouvant affecter la croissance. Si vous avez cette maladie, votre médecin vous l'aura indiqué.
- Si vous avez une insuffisance rénale chronique. Lorsque les reins ne sont plus capables de fonctionner normalement, ceci peut affecter la croissance.
- Si vous étiez petit ou trop léger à la naissance. L'hormone de croissance peut vous aider à grandir si vous n'avez pas pu rattraper votre retard de croissance ou garder un rythme de croissance normal à l'âge de 4 ans ou plus.
- Si vous avez un syndrome de Prader-Willi (maladie chromosomique). L'hormone de croissance vous aidera à grandir si vous n'avez pas terminé votre croissance et améliorera également votre composition corporelle. Les graisses en excès seront réduites et la masse musculaire insuffisante sera améliorée.

Chez l'adulte, Omnitrope est utilisé pour
- traiter les personnes présentant un déficit prononcé en hormone de croissance. Dans ce cas, le traitement peut soit commencer à l'âge adulte, soit se poursuivre depuis l'enfance.
  Si vous avez été traité par Omnitrope pour un déficit en hormone de croissance pendant l'enfance, votre statut en hormone de croissance sera à nouveau testé à la fin de votre

croissance. Si un déficit sévère en hormone de croissance est confirmé, votre médecin proposera de poursuivre le traitement par Omnitrope.

Ce médicament devra impérativement vous être prescrit par un médecin ayant l'expérience du traitement par l'hormone de croissance et ayant confirmé votre diagnostic.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Omnitrope

N'utilisez jamais Omnitrope

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la somatropine ou à l'un des autres composants contenus dans Omnitrope.
- informez votre médecin si vous avez une tumeur active (cancer). Les tumeurs doivent être inactives et votre traitement antitumoral doit être terminé avant que vous commenciez votre traitement par Omnitrope.
- informez votre médecin si Omnitrope vous a été prescrit pour stimuler votre croissance mais que vous avez déjà fini de grandir (épiphyses soudées).
- si vous êtes gravement malade (par exemple, en cas de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un traumatisme lié à un accident, une insuffisance respiratoire aiguë, ou à une situation similaire). Si vous devez subir ou avez subi une opération lourde, ou si vous êtes hospitalisé quelle qu'en soit la raison, prévenez votre médecin et rappelez aux autres médecins que vous verrez que vous utilisez de l'hormone de croissance.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Omnitrope :

- Si vous avez un traitement substitutif par des glucocorticoïdes, vous devez consulter votre médecin régulièrement, car la dose des glucocorticoïdes peut nécessiter un ajustement.
- Si vous avez un risque de diabète, votre médecin devra contrôler votre glycémie pendant le traitement par la somatropine.
- Si vous avez un diabète, vous devrez contrôler soigneusement votre glycémie pendant le traitement par la somatropine et discuter des résultats avec votre médecin afin de déterminer s'il est nécessaire de modifier la dose de votre traitement contre le diabète.
- Après avoir commencé un traitement par la somatropine, certains patients peuvent avoir besoin de débuter un traitement de substitution de l'hormone thyroïdienne.
- Si vous suivez déjà un traitement par des hormones thyroïdiennes, il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de votre hormone thyroïdienne.
- Si vous avez une hypertension intracrânienne (pouvant entraîner des symptômes tels que de forts maux de tête, des troubles visuels ou des vomissements), vous devez en informer votre médecin.
- Si vous boitez ou si vous vous mettez à boiter pendant le traitement par l'hormone de croissance, vous devez en informer votre médecin.
- Si vous recevez de la somatropine pour un déficit en hormone de croissance alors que vous avez eu précédemment une tumeur (cancer), vous devrez être examiné régulièrement afin de surveiller les signes de récidive de la tumeur ou d'apparition de tout autre cancer.
- Si vos douleurs abdominales empirent, vous devez en informer votre médecin.
- L'expérience chez les personnes âgées de plus de 80 ans est limitée. Les personnes âgées peuvent être plus sensibles à l'action de la somatropine et être par conséquent plus enclines à connaître des effets secondaires.
- Omnitrope peut provoquer une inflammation du pancréas (pancréatite), entraînant une douleur intense dans l'abdomen et dans le dos. Contactez votre médecin si vous ou votre enfant ressentez des maux d'estomac après la prise d'Omnitrope.
- Une augmentation de la déviation latérale de la colonne vertébrale (scoliose) est susceptible d'évoluer chez les enfants lors d'une croissance rapide. Pendant le traitement par somatropine,

votre médecin effectuera un contrôle sur vous (ou votre enfant) afin de déceler tout signe de scoliose.

Enfants présentant une insuffisance rénale chronique

- Votre médecin devra surveiller le fonctionnement de vos reins et votre rythme de croissance avant le début du traitement par la somatropine. Le traitement médical pour vos reins devra être maintenu. Le traitement par la somatropine devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

Enfants présentant un syndrome de Prader-Willi

- Votre médecin vous indiquera le régime alimentaire à suivre pour contrôler votre poids.
- Votre médecin vous examinera afin d'évaluer les signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures, d'apnée du sommeil (interruption de la respiration pendant le sommeil) ou d'infection respiratoire avant que vous commenciez le traitement par la somatropine.
- Pendant le traitement par la somatropine, prévenez votre médecin si vous remarquez des signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures (y compris l'apparition ou l'aggravation d'un ronflement) ; votre médecin devra vous examiner et pourra décider d'interrompre le traitement par la somatropine.
- Pendant le traitement, votre médecin contrôlera les signes de scoliose (une déformation de la colonne vertébrale).
- Si, pendant le traitement, vous développez une infection pulmonaire, prévenez votre médecin afin qu'il/elle puisse traiter l'infection.

Enfants nés petits ou trop légers à la naissance

- Si vous étiez trop petit ou trop léger à la naissance et si vous êtes âgé de 9 à 12 ans, adressez-vous à votre médecin pour avoir des conseils spécifiques concernant la puberté et le traitement par ce médicament.
- Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que vous ayez fini de grandir.
- Votre médecin contrôlera votre glycémie (taux de sucre dans le sang) et votre taux d'insuline avant le début du traitement et tous les ans pendant le traitement.

Autres médicaments et Omnitrope

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment l'un des médicaments suivants. Votre médecin devra peut-être ajuster la dose d'Omnitrope ou des autres médicaments :

- des médicaments pour traiter le diabète,
- des hormones thyroïdiennes,
- des médicaments pour contrôler l'épilepsie (anticonvulsivants),
- de la ciclosporine (médicament affaiblissant le système immunitaire suite à une transplantation),
- Œstrogène pris par voie orale ou d'autres hormones sexuelles,
- des hormones surrénaliennes de synthèse (corticostéroïdes).

Votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de ces médicaments ou la posologie de la somatropine.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas utiliser Omnitrope si vous êtes enceinte ou si vous essayez de l'être.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
L'alcool benzylique peut s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

Informations importantes concernant certains composants d'Omnitrope

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable:
Ce médicament contient 9 mg d'alcool benzylique par ml.
L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Ne pas utiliser chez le nouveau-né (jusqu'à 4 semaines) sauf recommandation contraire de votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament ne doit pas être administré aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), sauf avis contraire de votre médecin ou de votre pharmacien.

3. Comment utiliser Omnitrope ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.
La posologie dépend de votre taille, de la pathologie pour laquelle vous êtes traité et de l'efficacité de l'hormone de croissance chez vous. Chaque personne est différente. Votre médecin vous expliquera quelle dose spécifique d'Omnitrope sera utilisée chez vous, dose exprimée en milligrammes (mg) d'après votre masse corporelle en kilogrammes (kg) ou votre surface corporelle calculée selon votre taille et votre poids en mètres carrés (m^2), ainsi que votre calendrier de traitement. Ne modifiez pas la dose ou le calendrier de votre traitement sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin.

La dose recommandée est de :

Enfants présentant un déficit en hormone de croissance :
0,025–0,035 mg/kg de masse corporelle par jour ou 0,7–1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées pourront être utilisées. Lorsque le déficit en hormone de croissance persiste pendant l'adolescence, le traitement par Omnitrope doit être poursuivi jusqu'à la fin du développement physique.

Enfants présentant un syndrome de Turner :
0,045–0,050 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour.

Enfants présentant une insuffisance rénale chronique :
0,045–0,050 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées pourront être nécessaires si le rythme de croissance est trop faible. Un ajustement de la posologie pourra être nécessaire au bout de 6 mois de traitement.

Enfants présentant un syndrome de Prader-Willi :
0,035 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Le traitement ne doit pas être utilisé chez les enfants ayant pratiquement arrêté de grandir suite à la puberté.

Enfants nés avec une taille ou un poids trop faibles et présentant un trouble de la croissance :
0,035 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. Il est important de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la taille définitive soit atteinte. Le traitement devra être interrompu à la fin de la première année si vous ne répondez pas au traitement ou si vous avez atteint votre taille définitive et arrêté de grandir.

Adultes présentant un déficit en hormone de croissance :
Si vous poursuivez le traitement par Omnitrope après avoir été traité pendant l'enfance, vous devrez commencer à la dose de 0,2–0,5 mg par jour.
Cette posologie devra être progressivement augmentée ou diminuée selon les résultats des analyses de sang, ainsi que selon la réponse clinique et les effets secondaires.

Si votre déficit en hormone de croissance a débuté à l'âge adulte, vous devrez commencer à la dose de 0,15–0,3 mg par jour. Cette posologie devra être progressivement augmentée selon les résultats des analyses de sang, ainsi que selon la réponse clinique et les effets secondaires. La dose d'entretien quotidienne dépassera rarement 1,0 mg par jour. Des doses plus élevées peuvent être nécessaires chez les femmes que chez les hommes. La posologie devra être contrôlée tous les 6 mois. Chez les personnes âgées de plus de 60 ans, le traitement doit être initié à la dose de 0,1–0,2 mg par jour, puis la dose doit être augmentée progressivement en fonction de vos besoins individuels. La dose efficace minimale devra être utilisée. La dose d'entretien dépassera rarement 0,5 mg par jour. Respectez la posologie indiquée par votre médecin.

Injection d'Omnitrope
Injectez-vous votre dose d'hormone de croissance à peu près à la même heure chaque jour. Le faire au moment du coucher peut être une bonne idée car il vous sera facile de vous en souvenir. En outre, il est naturel que le taux d'hormone de croissance soit plus élevé la nuit.

Omnitrope 5 mg/1,5 ml est destiné à un usage multiple. Il doit être administré exclusivement avec le stylo injecteur Omnitrope Pen 5, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable.

Omnitrope 10 mg/1,5 ml est destiné à un usage multiple. Il doit être administré exclusivement avec le stylo injecteur Omnitrope Pen 10, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable.

Omnitrope doit être utilisé par voie sous-cutanée. Ceci signifie qu'il est injecté avec une petite aiguille dans le tissu graisseux juste sous la peau. La plupart des gens effectuent leurs injections dans la cuisse ou la fesse. Faites vos injections à l'endroit où votre médecin vous l'a montré. Le tissu graisseux de la peau peut diminuer au niveau du site d'injection. Pour éviter cela, faites vos injections à des endroits légèrement différents à chaque fois. Cela laisse à votre peau et à la zone située sous votre peau le temps de récupérer d'une injection avant que vous n'en fassiez une autre au même endroit.

Votre médecin doit déjà vous avoir montré comment utiliser Omnitrope. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Comment injecter Omnitrope

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Omnitrope. Veuillez les lire attentivement et les suivre étape par étape. Votre médecin vous montrera comment injecter Omnitrope. N'essayez pas d'injecter tant que vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la procédure et les consignes d'injection.

- Omnitrope est administré par injection sous-cutanée (sous la peau).
- Examinez attentivement la solution avant l'injection et utilisez-la uniquement si elle est limpide et incolore.
- Changez les sites d'injection pour diminuer le risque de lipoatrophie locale (diminution locale du tissu graisseux sous la peau).

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- une cartouche d'Omnitrope solution injectable.
- le stylo injecteur Omnitrope Pen, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope solution injectable (non fourni dans la boîte ; voir les instructions d'utilisation du stylo injecteur Omnitrope Pen).
- une aiguille pour stylo pour injection sous-cutanée (non fournie dans la boîte).
- 2 tampons de nettoyage (non fournis dans la boîte).

Lavez-vous les mains avant d'entreprendre les prochaines étapes.

Injection d'Omnitrope

- Avec un tampon de nettoyage, désinfectez la membrane en caoutchouc de la cartouche.
- Le liquide doit être limpide et incolore.

- Insérez la cartouche dans le stylo injecteur. Suivez les instructions d'utilisation du stylo injecteur. Pour régler le stylo, indiquez la dose.
- Sélectionnez le site d'injection. Les meilleurs sites d'injection sont les tissus avec une couche graisseuse entre la peau et le muscle, comme la cuisse ou le ventre (sauf le nombril et la taille).
- Assurez-vous que vous injectez à au moins 1 cm du dernier site d'injection et que vous changez de site comme cela vous a été expliqué.

- Avant d'injecter, nettoyez bien votre peau avec un tampon d'alcool. Attendez que cette zone soit sèche.

- Insérez l'aiguille dans la peau comme cela vous a été expliqué par votre médecin.

Après l'injection

- Après l'injection, appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection.
- Retirez l'aiguille du stylo avec la protection externe de l'aiguille et jetez-la. Cela maintiendra la solution d'Omnitrope stérile et évitera les fuites. Cela empêchera également l'air de pénétrer dans le stylo et tout bouchage de l'aiguille. Ne prêtez pas vos aiguilles ni votre stylo.
- Laissez la cartouche dans le stylo, remettez le capuchon sur le stylo et conservez-le au réfrigérateur.
- La solution doit être limpide lorsqu'elle sera sortie du réfrigérateur. **N'utilisez pas la solution si elle est opaque ou contient des particules.**

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

Si vous avez injecté beaucoup plus de médicament que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible. Votre glycémie (taux de sucre dans le sang) pourrait diminuer excessivement puis augmenter excessivement par la suite. Vous pourriez avoir des tremblements, une forte transpiration, des somnolences ou avoir l'impression de ne pas être dans votre état normal, et vous pourriez vous évanouir.

Si vous oubliez d'utiliser Omnitrope

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Il est préférable d'utiliser régulièrement votre hormone de croissance. Si vous avez oublié de prendre une dose, faites l'injection suivante à l'heure habituelle le lendemain. Notez les injections oubliées et indiquez-les à votre médecin lors de la visite de contrôle suivante.

Si vous arrêtez d'utiliser Omnitrope
Demandez l'avis de votre médecin avant d'arrêter le traitement par Omnitrope.
Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables très fréquents et fréquents chez l'adulte peuvent apparaître dans les premiers mois du traitement et disparaître soit spontanément, soit après réduction de la posologie.

Effets indésirables très fréquents (susceptibles de se produire chez plus de 1 patient sur 10) :

- Douleurs articulaires
- Rétention d'eau (se manifestant par des doigts gonflés ou des chevilles enflées, brièvement en début de traitement)
- Rougeurs, démangeaisons ou douleurs au site d'injection

Effets indésirables fréquents (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 10) :

- Boursouflures sur la peau, accompagnées de démangeaisons
- Éruption cutanée
- Engourdissement/picotements
- Raideur des bras et des jambes, douleurs musculaires

Chez l'adulte
- Douleur ou sensation de brûlure dans les mains ou les avant-bras (appelé syndrome du canal carpien)

Effets indésirables peu fréquents (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 100) :

- Développement excessif de la poitrine (gynécomastie)
- Démangeaisons

Effets indésirables rares (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 1 000) :

Chez l'enfant
- Leucémie (Des cas de leucémie ont été signalés chez un petit nombre de patients présentant un déficit en hormone de croissance, certains d'entre eux ayant été traités par la somatotropine. Toutefois, aucun élément n'a permis de mettre en évidence une augmentation de l'incidence des

leucémies en l'absence de facteurs de prédisposition chez les patients recevant l'hormone de croissance.)
- Augmentation de la pression intracrânienne (entraînant des symptômes tels que de forts maux de tête, des troubles visuels ou des vomissements)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Diabète de type 2
- Diminution des taux de cortisol (une hormone) dans le sang
- Gonflement du visage
- Maux de tête
- Hypothyroïdie

Chez l'adulte
- Augmentation de la pression intracrânienne (entraînant des symptômes tels que de forts maux de tête, des troubles visuels ou des vomissements)

Formation d'anticorps contre l'hormone de croissance injectée, ceux-ci ne semblant toutefois pas empêcher l'hormone de croissance de fonctionner.

Des irrégularités ou bosses peuvent se former sur la peau autour du site d'injection, mais ceci ne devrait pas se produire si vous faites l'injection à un endroit différent à chaque fois.

De rares cas de mort subite ont été rapportés chez des patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi. Cependant, aucun lien n'a été établi entre ces cas et le traitement par Omnitrope.

Votre médecin pourra envisager la présence d'une épiphysiolyse fémorale supérieure et d'une maladie de Legg-Calvé-Perthes en cas de gêne ou de douleur au niveau de la hanche ou du genou au cours du traitement par Omnitrope.

Il est possible que vous (ou votre enfant) ressentiez d'autres effets indésirables liés à votre traitement par l'hormone de croissance, parmi lesquels : un taux élevé de sucre dans le sang ou une réduction du taux d'hormone thyroïdienne. Votre médecin pourra faire effectuer des analyses et, si nécessaire, prescrire le traitement adapté. Dans de rares cas, une inflammation du pancréas a été rapportée chez des patients traités par l'hormone de croissance.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Omnitrope

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C).
- Ne pas congeler.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- Après la première injection, la cartouche doit demeurer dans le stylo injecteur et être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et seulement utilisée pendant un maximum de 28 jours.

N’utilisez pas Omnitrope si vous remarquez que la solution est trouble.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l’égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d’éliminer les médicaments que vous n’utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l’environnement.

6. Contenu de l’emballage et autres informations

Ce que contient Omnitrope 5 mg/1,5 ml

- La substance active d’Omnitrope est la somatropine.
  Chaque ml de solution contient 3,3 mg de somatropine (correspondant à 10 UI).
  Une cartouche contient 5 mg (correspondant à 15 UI) de somatropine dans 1,5 ml.

- Les autres composants sont :
  hydrogénophosphate disodique heptahydraté
  dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
  mannitol
  poloxamère 188
  alcool benzylique
  eau pour préparations injectables

Ce que contient Omnitrope 10 mg/1,5 ml

- La substance active d’Omnitrope est la somatropine.
  Chaque ml de solution contient 6,7 mg de somatropine (correspondant à 20 UI)
  Une cartouche contient 10,0 mg (correspondant à 30 UI) de somatropine dans 1,5 ml.

- Les autres composants sont :
  hydrogénophosphate disodique heptahydraté
  dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
  glycine
  poloxamère 188
  phénol
  eau pour préparations injectables

Comment se présente Omnitrope et contenu de l’emballage extérieur

Omnitrope est une solution injectable limpide et incolore.
Boîtes de 1, 5 ou 10.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

Fabricant
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Autriche

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10

A-6336 Langkampfen
Autriche

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Notice : Information de l'utilisateur

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche

Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche

Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable en cartouche

somatropine

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Omnitrope et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Omnitrope
3. Comment utiliser Omnitrope
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Omnitrope
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Omnitrope et dans quels cas est-il utilisé

Omnitrope est de l'hormone de croissance humaine recombinante (également appelée somatropine). Sa structure est identique à celle de l'hormone de croissance humaine naturelle. Cette hormone est nécessaire à la croissance des os et des muscles. Elle aide également vos tissus graisseux et musculaires à se développer dans des proportions adéquates. Il s'agit d'une hormone recombinante, ce qui signifie qu'elle n'est pas fabriquée à partir de tissus humains ou animaux.

Chez l'enfant, Omnitrope est utilisé pour traiter les troubles suivants de la croissance :
- Si vous ne grandissez pas correctement et si vous n'avez pas suffisamment d'hormone de croissance naturelle.
- Si vous avez un syndrome de Turner. Le syndrome de Turner est une maladie génétique touchant les filles et pouvant affecter la croissance. Si vous avez cette maladie, votre médecin vous l'aura indiqué.
- Si vous avez une insuffisance rénale chronique. Lorsque les reins ne sont plus capables de fonctionner normalement, ceci peut affecter la croissance.
- Si vous étiez petit ou trop léger à la naissance. L'hormone de croissance peut vous aider à grandir si vous n'avez pas pu rattraper votre retard de croissance ou garder un rythme de croissance normal à l'âge de 4 ans ou plus.
- Si vous avez un syndrome de Prader-Willi (maladie chromosomique). L'hormone de croissance vous aidera à grandir si vous n'avez pas terminé votre croissance et améliorera également votre composition corporelle. Les graisses en excès seront réduites et la masse musculaire insuffisante sera améliorée.

Chez l'adulte, Omnitrope est utilisé pour
- traiter les personnes présentant un déficit prononcé en hormone de croissance. Dans ce cas, le traitement peut soit commencer à l'âge adulte, soit se poursuivre depuis l'enfance.

Si vous avez été traité par Omnitrope pour un déficit en hormone de croissance pendant l'enfance, votre statut en hormone de croissance sera à nouveau testé à la fin de votre croissance. Si un déficit sévère en hormone de croissance est confirmé, votre médecin proposera de poursuivre le traitement par Omnitrope.

Ce médicament devra impérativement vous être prescrit par un médecin ayant l'expérience du traitement par l'hormone de croissance et ayant confirmé votre diagnostic.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Omnitrope

N'utilisez jamais Omnitrope

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la somatropine ou à l'un des autres composants contenus dans Omnitrope.
- informez votre médecin si vous avez une tumeur active (cancer). Les tumeurs doivent être inactives et votre traitement antitumoral doit être terminé avant que vous commenciez votre traitement par Omnitrope.
- informez votre médecin si Omnitrope vous a été prescrit pour stimuler votre croissance mais que vous avez déjà fini de grandir (épiphyses soudées).
- si vous êtes gravement malade (par exemple, en cas de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un traumatisme lié à un accident, une insuffisance respiratoire aiguë, ou à une situation similaire). Si vous devez subir ou avez subi une opération lourde, ou si vous êtes hospitalisé quelle qu'en soit la raison, prévenez votre médecin et rappelez aux autres médecins que vous verrez que vous utilisez de l'hormone de croissance.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Omnitrope :

- Si vous avez un traitement substitutif par des glucocorticoïdes, vous devez consulter votre médecin régulièrement, car la dose des glucocorticoïdes peut nécessiter un ajustement.
- Si vous avez un risque de diabète, votre médecin devra contrôler votre glycémie pendant le traitement par la somatropine.
- Si vous avez un diabète, vous devrez contrôler soigneusement votre glycémie pendant le traitement par la somatropine et discuter des résultats avec votre médecin afin de déterminer s'il est nécessaire de modifier la dose de votre traitement contre le diabète.
- Après avoir commencé un traitement par la somatropine, certains patients peuvent avoir besoin de débuter un traitement de substitution de l'hormone thyroïdienne.
- Si vous suivez déjà un traitement par des hormones thyroïdiennes, il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de votre hormone thyroïdienne.
- Si vous avez une hypertension intracrânienne (pouvant entraîner des symptômes tels que de forts maux de tête, des troubles visuels ou des vomissements), vous devez en informer votre médecin.
- Si vous boitez ou si vous vous mettez à boiter pendant le traitement par l'hormone de croissance, vous devez en informer votre médecin.
- Si vous recevez de la somatropine pour un déficit en hormone de croissance alors que vous avez eu précédemment une tumeur (cancer), vous devrez être examiné régulièrement afin de surveiller les signes de récidive de la tumeur ou d'apparition de tout autre cancer.
- Si vos douleurs abdominales empirent, vous devez en informer votre médecin.
- L'expérience chez les personnes âgées de plus de 80 ans est limitée. Les personnes âgées peuvent être plus sensibles à l'action de la somatropine et être par conséquent plus enclines à connaître des effets secondaires.
- Omnitrope peut provoquer une inflammation du pancréas (pancréatite), entraînant une douleur intense dans l'abdomen et dans le dos. Contactez votre médecin si vous ou votre enfant ressentez des maux d'estomac après la prise d'Omnitrope.

- Une augmentation de la déviation latérale de la colonne vertébrale (scoliose) est susceptible d'évoluer chez les enfants lors d'une croissance rapide. Pendant le traitement par somatropine, votre médecin effectuera un contrôle sur vous (ou votre enfant) afin de déceler tout signe de scoliose.

Enfants présentant une insuffisance rénale chronique
- Votre médecin devra surveiller le fonctionnement de vos reins et votre rythme de croissance avant le début du traitement par la somatropine. Le traitement médical pour vos reins devra être maintenu. Le traitement par la somatropine devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

Enfants présentant un syndrome de Prader-Willi
- Votre médecin vous indiquera le régime alimentaire à suivre pour contrôler votre poids.
- Votre médecin vous examinera afin d'évaluer les signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures, d'apnée du sommeil (interruption de la respiration pendant le sommeil) ou d'infection respiratoire avant que vous commenciez le traitement par la somatropine.
- Pendant le traitement par la somatropine, prévenez votre médecin si vous remarquez des signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures (y compris l'apparition ou l'aggravation d'un ronflement) ; votre médecin devra vous examiner et pourra décider d'interrompre le traitement par la somatropine.
- Pendant le traitement, votre médecin contrôlera les signes de scoliose (une déformation de la colonne vertébrale).
- Si, pendant le traitement, vous développez une infection pulmonaire, prévenez votre médecin afin qu'il/elle puisse traiter l'infection.

Enfants nés petits ou trop légers à la naissance
- Si vous étiez trop petit ou trop léger à la naissance et si vous êtes âgé de 9 à 12 ans, adressez-vous à votre médecin pour avoir des conseils spécifiques concernant la puberté et le traitement par ce médicament.
- Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que vous ayez fini de grandir.
- Votre médecin contrôlera votre glycémie (taux de sucre dans le sang) et votre taux d'insuline avant le début du traitement et tous les ans pendant le traitement.

Autres médicaments et Omnitrope

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment l'un des médicaments suivants. Votre médecin devra peut-être ajuster la dose d'Omnitrope ou des autres médicaments :

- des médicaments pour traiter le diabète,
- des hormones thyroïdiennes,
- des médicaments pour contrôler l'épilepsie (anticonvulsivants),
- de la ciclosporine (médicament affaiblissant le système immunitaire suite à une transplantation),
- Œstrogène pris par voie orale ou d'autres hormones sexuelles,
- des hormones surrénaliennes de synthèse (corticostéroïdes).

Votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de ces médicaments ou la posologie de la somatropine.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas utiliser Omnitrope si vous êtes enceinte ou si vous essayez de l'être.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. En effet, l'alcool benzylique peut s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

Informations importantes concernant certains composants d'Omnitrope

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable:
Ce médicament contient 9 mg d'alcool benzylique par ml.
L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

Ne pas utiliser chez le nouveau-né (jusqu'à 4 semaines) sauf recommandation contraire de votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous souffrez d'une maladie du foie ou du rein. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament ne doit pas être administré aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions allergiques chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), sauf avis contraire de votre médecin ou de votre pharmacien.

3. Comment utiliser Omnitrope

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.
La posologie dépend de votre taille, de la pathologie pour laquelle vous êtes traité et de l'efficacité de l'hormone de croissance chez vous. Chaque personne est différente. Votre médecin vous expliquera quelle dose spécifique d'Omnitrope sera utilisée chez vous, dose exprimée en milligrammes (mg) d'après votre masse corporelle en kilogrammes (kg) ou votre surface corporelle calculée selon votre taille et votre poids en mètres carrés (m^2), ainsi que votre calendrier de traitement. Ne modifiez pas la dose ou le calendrier de votre traitement sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin.

La dose recommandée est de :

Enfants présentant un déficit en hormone de croissance :
0,025–0,035 mg/kg de masse corporelle par jour ou 0,7–1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées pourront être utilisées. Lorsque le déficit en hormone de croissance persiste pendant l'adolescence, le traitement par Omnitrope doit être poursuivi jusqu'à la fin du développement physique.

Enfants présentant un syndrome de Turner :
0,045–0,050 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour.

Enfants présentant une insuffisance rénale chronique :
0,045–0,050 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,4 mg/m^2 de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées pourront être nécessaires si le rythme de croissance est trop faible. Un ajustement de la posologie pourra être nécessaire au bout de 6 mois de traitement.

Enfants présentant un syndrome de Prader-Willi :
0,035 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Le traitement ne doit pas être utilisé chez les enfants ayant pratiquement arrêté de grandir suite à la puberté.

Enfants nés avec une taille ou un poids trop faibles et présentant un trouble de la croissance :
0,035 mg/kg de masse corporelle par jour ou 1,0 mg/m^2 de surface corporelle par jour. Il est important de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la taille définitive soit atteinte. Le traitement devra être interrompu à la fin de la première année si vous ne répondez pas au traitement ou si vous avez atteint votre taille définitive et arrêté de grandir.

Adultes présentant un déficit en hormone de croissance :
Si vous poursuivez le traitement par Omnitrope après avoir été traité pendant l'enfance, vous devrez commencer à la dose de 0,2–0,5 mg par jour.
Cette posologie devra être progressivement augmentée ou diminuée selon les résultats des analyses de sang, ainsi que selon la réponse clinique et les effets secondaires.

Si votre déficit en hormone de croissance a débuté à l'âge adulte, vous devrez commencer à la dose de 0,15–0,3 mg par jour. Cette posologie devra être progressivement augmentée selon les résultats des analyses de sang, ainsi que selon la réponse clinique et les effets secondaires. La dose d'entretien quotidienne dépassera rarement 1,0 mg par jour. Des doses plus élevées peuvent être nécessaires chez les femmes que chez les hommes. La posologie devra être contrôlée tous les 6 mois. Chez les personnes âgées de plus de 60 ans, le traitement doit être initié à la dose de 0,1–0,2 mg par jour, puis la dose doit être augmentée progressivement en fonction de vos besoins individuels. La dose efficace minimale devra être utilisée. La dose d'entretien dépassera rarement 0,5 mg par jour. Respectez la posologie indiquée par votre médecin.

Injection d'Omnitrope

Injectez-vous votre dose d'hormone de croissance à peu près à la même heure chaque jour. Le faire au moment du coucher peut être une bonne idée car il vous sera facile de vous en souvenir. En outre, il est naturel que le taux d'hormone de croissance soit plus élevé la nuit.

Omnitrope 5 mg/1,5 ml dans une cartouche pour SurePal 5 est destiné à un usage multiple. Il doit être administré exclusivement avec le stylo injecteur SurePal 5, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable.

Omnitrope 10 mg/1,5 ml dans une cartouche pour SurePal 10 est destiné à un usage multiple. Il doit être administré exclusivement avec le stylo injecteur SurePal 10, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable.

Omnitrope 15 mg/1,5 ml dans une cartouche pour SurePal 15 est destiné à un usage multiple. Il doit être administré exclusivement avec le stylo injecteur SurePal 15, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable.

Omnitrope doit être utilisé par voie sous-cutanée. Ceci signifie qu'il est injecté avec une petite aiguille dans le tissu graisseux juste sous la peau. La plupart des gens effectuent leurs injections dans la cuisse ou la fesse. Faites vos injections à l'endroit où votre médecin vous l'a montré. Le tissu graisseux de la peau peut diminuer au niveau du site d'injection. Pour éviter cela, faites vos injections à des endroits légèrement différents à chaque fois. Cela laisse à votre peau et à la zone située sous votre peau le temps de récupérer d'une injection avant que vous n'en fassiez une autre au même endroit.

Votre médecin doit déjà vous avoir montré comment utiliser Omnitrope. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Comment injecter Omnitrope

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Omnitrope. Veuillez les lire attentivement et les suivre étape par étape. Votre médecin vous montrera comment injecter Omnitrope. N'essayez pas d'injecter tant que vous n'êtes pas sûr d'avoir compris la procédure et les consignes d'injection.

- Omnitrope est administré par injection sous-cutanée (sous la peau).
- Examinez attentivement la solution avant l'injection et utilisez-la uniquement si elle est limpide et incolore.
- Changez les sites d'injection pour diminuer le risque de lipoatrophie locale (diminution locale du tissu graisseux sous la peau).

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- une cartouche d'Omnitrope solution injectable.

- le stylo injecteur SurePal, un dispositif d'injection spécialement conçu pour être utilisé avec Omnitrope solution injectable (non fourni dans la boîte ; voir les instructions d'utilisation du stylo injecteur SurePal).

- une aiguille pour stylo pour injection sous-cutanée (non fournie dans la boîte).
- 2 tampons de nettoyage (non fournis dans la boîte).

Lavez-vous les mains avant d'entreprendre les prochaines étapes.

Injection d'Omnitrope

- Avec un tampon de nettoyage, désinfectez la membrane en caoutchouc de la cartouche.
- Le liquide doit être limpide et incolore.

- Insérez la cartouche dans le stylo injecteur. Suivez les instructions d'utilisation du stylo injecteur. Pour régler le stylo, indiquez la dose.
- Sélectionnez le site d'injection. Les meilleurs sites d'injection sont les tissus avec une couche graisseuse entre la peau et le muscle, comme la cuisse ou le ventre (sauf le nombril et la taille).
- Assurez-vous que vous injectez à au moins 1 cm du dernier site d'injection et que vous changez de site comme cela vous a été expliqué.

- Avant d'injecter, nettoyez bien votre peau avec un tampon d'alcool. Attendez que cette zone soit sèche.

- Insérez l'aiguille dans la peau comme cela vous a été expliqué par votre médecin.

Après l'injection

- Après l'injection, appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection.
- Retirez l'aiguille du stylo avec la protection externe de l'aiguille et jetez-la. Cela maintiendra la solution d'Omnitrope stérile et évitera les fuites. Cela empêchera également l'air de pénétrer dans le stylo et tout bouchage de l'aiguille. Ne prêtez pas vos aiguilles ni votre stylo.
- Laissez la cartouche dans le stylo, remettez le capuchon sur le stylo et conservez-le au réfrigérateur.
- La solution doit être limpide lorsqu'elle sera sortie du réfrigérateur. **N'utilisez pas la solution si elle est opaque ou contient des particules.**

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

Si vous avez injecté beaucoup plus de médicament que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible. Votre glycémie (taux de sucre dans le sang) pourrait diminuer excessivement puis augmenter excessivement par la suite. Vous pourriez avoir des tremblements, une

forte transpiration, des somnolences ou avoir l'impression de ne pas être dans votre état normal, et vous pourriez vous évanouir.

Si vous oubliez d'utiliser Omnitrope

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Il est préférable d'utiliser régulièrement votre hormone de croissance. Si vous avez oublié de prendre une dose, faites l'injection suivante à l'heure habituelle le lendemain. Notez les injections oubliées et indiquez-les à votre médecin lors de la visite de contrôle suivante.

Si vous arrêtez d'utiliser Omnitrope

Demandez l'avis de votre médecin avant d'arrêter le traitement par Omnitrope.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables très fréquents et fréquents chez l'adulte peuvent apparaître dans les premiers mois du traitement et disparaître soit spontanément, soit après réduction de la posologie.

Effets indésirables très fréquents (susceptibles de se produire chez plus de 1 patient sur 10) :

- Douleurs articulaires
- Rétention d'eau (se manifestant par des doigts gonflés ou des chevilles enflées, brièvement en début de traitement)
- Rougeurs, démangeaisons ou douleurs au site d'injection

Effets indésirables fréquents (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 10) :

- Boursouflures sur la peau, accompagnées de démangeaisons
- Éruption cutanée
- Engourdissement/picotements
- Raideur des bras et des jambes, douleurs musculaires

Chez l'adulte
- Douleur ou sensation de brûlure dans les mains ou les avant-bras (appelé syndrome du canal carpien)

Effets indésirables peu fréquents (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 100) :

- Développement excessif de la poitrine (gynécomastie)
- Démangeaisons

Effets indésirables rares (susceptibles de se produire chez moins de 1 patient sur 1 000) :

Chez l'enfant
- Leucémie (Des cas de leucémie ont été signalés chez un petit nombre de patients présentant un déficit en hormone de croissance, certains d'entre eux ayant été traités par la somatotropine. Toutefois, aucun élément n'a permis de mettre en évidence une augmentation de l'incidence des leucémies en l'absence de facteurs de prédisposition chez les patients recevant l'hormone de croissance.)

- Augmentation de la pression intracrânienne (entraînant des symptômes tels que de forts maux de tête, des troubles visuels ou des vomissements)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Diabète de type 2
- Diminution des taux de cortisol (une hormone) dans le sang
- Gonflement du visage
- Maux de tête
- Hypothyroïdie

Chez l'adulte
- Augmentation de la pression intracrânienne (entraînant des symptômes tels que de forts maux de tête, des troubles visuels ou des vomissements)

Formation d'anticorps contre l'hormone de croissance injectée, ceux-ci ne semblant toutefois pas empêcher l'hormone de croissance de fonctionner.

Des irrégularités ou bosses peuvent se former sur la peau autour du site d'injection, mais ceci ne devrait pas se produire si vous faites l'injection à un endroit différent à chaque fois.

De rares cas de mort subite ont été rapportés chez des patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi. Cependant, aucun lien n'a été établi entre ces cas et le traitement par Omnitrope.

Votre médecin pourra envisager la présence d'une épiphysiolyse fémorale supérieure et d'une maladie de Legg-Calvé-Perthes en cas de gêne ou de douleur au niveau de la hanche ou du genou au cours du traitement par Omnitrope.

Il est possible que vous (ou votre enfant) ressentiez d'autres effets indésirables liés à votre traitement par l'hormone de croissance, parmi lesquels : un taux élevé de sucre dans le sang ou une réduction du taux d'hormone thyroïdienne. Votre médecin pourra faire effectuer des analyses et, si nécessaire, prescrire le traitement adapté. Dans de rares cas, une inflammation du pancréas a été rapportée chez des patients traités par l'hormone de croissance.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Omnitrope

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver et transporter réfrigéré (entre 2°C et 8°C).
- Ne pas congeler.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
- Après la première injection, la cartouche doit demeurer dans le stylo injecteur et être conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et seulement utilisée pendant un maximum de 28 jours.

N'utilisez pas Omnitrope si vous remarquez que la solution est trouble.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Omnitrope 5 mg/1,5 ml

- La substance active d'Omnitrope est la somatropine.
  Chaque ml de solution contient 3,3 mg de somatropine (correspondant à 10 UI).
  Une cartouche contient 5 mg (correspondant à 15 UI) de somatropine dans 1,5 ml.

- Les autres composants sont :
  hydrogénophosphate disodique heptahydraté
  dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
  mannitol
  poloxamère 188
  alcool benzylique
  eau pour préparations injectables

Ce que contient Omnitrope 10 mg/1,5 ml

- La substance active d'Omnitrope est la somatropine.
  Chaque ml de solution contient 6,7 mg de somatropine (correspondant à 20 UI)
  Une cartouche contient 10,0 mg (correspondant à 30 UI) de somatropine dans 1,5 ml.

- Les autres composants sont :
  hydrogénophosphate disodique heptahydraté
  dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
  glycine
  poloxamère 188
  phénol
  eau pour préparations injectables

Ce que contient Omnitrope 15 mg/1,5 ml

- La substance active d'Omnitrope est la somatropine.
  Chaque ml de solution contient 10 mg de somatropine (correspondant à 30 UI).
  Une cartouche contient 15,0 mg (correspondant à 45 UI) de somatropine dans 1,5 ml.

- Les autres composants sont :
  hydrogénophosphate disodique heptahydraté
  dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
  chlorure de sodium
  poloxamère 188
  phénol
  eau pour préparations injectables

Comment se présente Omnitrope et contenu de l'emballage extérieur

Omnitrope est une solution injectable limpide et incolore.
Omnitrope 5 mg/1,5 ml solution injectable est prévue pour être utilisée uniquement avec le stylo SurePal 5.
Omnitrope 10 mg/1,5 ml solution injectable est prévue pour être utilisée uniquement avec le stylo SurePal 10.

Omnitrope 15 mg/1,5 ml solution injectable est prévue pour être utilisée uniquement avec le stylo SurePal 15.
Boîtes de 1, 5 ou 10.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Autriche

Fabricant

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Autriche

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Autriche

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/