

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Somatropin Biopartners 2 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 2 mg de somatropine* (correspondant à 6 UI).

Après reconstitution, 0,2 mL de suspension contient 2 mg de somatropine (10 mg/mL).

*produite dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Poudre blanche ou presque blanche. Le solvant est un liquide huileux limpide.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Somatropin Biopartners est indiqué dans le traitement de substitution de l'hormone de croissance endogène chez les adultes présentant un déficit en hormone de croissance (GH, pour *growth hormone*) apparu durant l'enfance ou à l'âge adulte.

Apparition à l'âge adulte : Les patients présentant un déficit en GH à l'âge adulte sont définis comme des patients souffrant d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue avec au moins un déficit supplémentaire identifié d'une hormone hypophysaire autre que la prolactine. Ces patients doivent subir un seul test dynamique en vue de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en GH.

Apparition durant l'enfance : Chez les patients souffrant d'un déficit isolé en GH apparu durant l'enfance (sans signes de maladie hypothalamo-hypophysaire ni irradiation du crâne), deux tests dynamiques sont recommandés après la fin de la croissance, sauf chez ceux présentant de faibles concentrations en facteur de croissance insulino-mimétique de type I (IGF-I) (< -2 SDS [score de déviation standard]), chez qui on peut envisager de ne pratiquer qu'un seul test. Les valeurs limites du test dynamique doivent être définies avec précision.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le médecin qui pose le diagnostic et qui instaure et suit le traitement avec ce médicament doit avoir une expérience suffisante du diagnostic et de la prise en charge des patients présentant un déficit en GH.

Posologie

Somatropin Biopartners doit être administré par voie sous-cutanée à une concentration de 10 mg/mL.

Dose initiale

Généralement, 2 mg une fois par semaine pour tous les patients, à l'exception des femmes sous œstrogénothérapie orale qui doivent recevoir 3 mg une fois par semaine. Chez les patients âgés ou obèses, des doses plus faibles peuvent s'avérer nécessaires.

Sexe	Dose initiale
Homme	2 mg (6 UI)
Femme (ne prenant pas d'œstrogènes oraux)	2 mg (6 UI)
Femme (sous œstrogènes oraux)	3 mg (9 UI)

Ajustement de la dose :

Dans un premier temps, le taux d'IGF-I des patients doit être évalué toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à ce que le SDS de l'IGF-I soit compris dans l'intervalle cible allant de -0,5 à +1,5. Les échantillons doivent être prélevés 4 jours (Jour 4) après l'administration de la dernière dose. Il est possible que plusieurs ajustements de la dose s'avèrent nécessaires, selon la réponse IGF-I des patients. Pour modifier les taux d'IGF-I, il convient d'ajuster la dose comme indiqué ci-dessous.

SDS de l'IGF-I	Action par rapport à la dose précédente	Modification de la dose suivante
SDS IGF-I inférieur à -1	Augmentation	+1,5 mg (femme sous œstrogènes oraux) +1,0 mg (tous les autres patients)
SDS IGF-I compris entre -1 et +1,5, et augmentation du SDS inférieure à 1 par rapport au début du traitement	Augmentation	+1,5 mg (femme sous œstrogènes oraux) +1,0 mg (tous les autres patients)
SDS IGF-I compris entre -1 et +1,5, et augmentation du SDS supérieure à 1 par rapport au début du traitement	Maintien	Aucune
SDS IGF-I compris entre +1 et +2	Maintien ou diminution, selon l'état clinique	Aucune ou -0,5 mg (tous les patients)
SDS IGF-I supérieur à +2	Diminution	-0,5 mg (tous les patients)

IGF-I = facteur de croissance insulino-mimétique de type I, SDS = score de déviation standard (*standard deviation score*).

Dosage du flacon et volume d'injection en fonction de la dose nécessaire

Dose de somatropine (mg)	Flacon et solvant nécessaires pour la préparation d'une dose*	Volume à injecter (mL)
1	Un flacon de 2 mg reconstitué avec 0,4 mL de solvant	0,1
1,5		0,15
2		0,2

* Chaque flacon contient un excès de poudre de somatropine pour permettre le prélèvement de la quantité de somatropine nécessaire après reconstitution (voir rubrique 6.6).

Pour d'autres doses, des flacons contenant 4 ou 7 mg de somatropine sont disponibles.

Il convient d'utiliser la dose efficace minimale. L'objectif du traitement est d'atteindre des concentrations d'IGF-I comprises entre -0,5 et +1,5 SDS par rapport à la moyenne ajustée sur l'âge.

Pour atteindre l'objectif du traitement qui a été défini, il est possible que les hommes aient besoin de doses d'hormone de croissance plus faibles que les femmes. L'administration orale d'œstrogènes nécessite une augmentation de la dose chez la femme. Une augmentation de la sensibilité vis-à-vis de l'hormone de croissance (qui se manifeste par une modification du taux d'IGF-I par dose d'hormone de croissance) peut être observée au cours du temps, notamment chez les hommes. Il est par conséquent nécessaire de vérifier tous les 6 mois si la dose d'hormone de croissance est adaptée.

La posologie de la somatropine doit être diminuée en cas d'œdèmes persistant ou de paresthésies sévères, afin d'éviter le développement d'un syndrome du canal carpien.

La dose peut être réduite par paliers de 0,5 mg. Si le médecin estime que les symptômes ayant conduit à une réduction de la dose ont disparu, la dose peut être maintenue au niveau diminué ou augmentée selon le schéma d'ajustement posologique décrit ci-dessus. Si les symptômes réapparaissent après augmentation de la dose, alors cette dernière doit être maintenue à la dose inférieure précédemment utilisée.

Populations particulières

Personnes plus âgées

L'expérience du traitement par la somatropine chez les patients âgés de plus de 60 ans est limitée. Il est possible que la dose nécessaire diminue avec l'âge.

Insuffisants rénaux/hépatiques

Aucune information n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique et aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Somatropin Biopartners 2 mg dans la population pédiatrique dans l'indication de traitement à long terme du retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène. Pour le traitement des enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans, il convient d'utiliser les flacons de 10 mg et 20 mg disponibles pour ce médicament.

Mode d'administration

Le patient ou son aidant doivent recevoir une formation pour bien comprendre la procédure d'administration avant d'être autorisés à procéder à l'(auto-)injection du médicament.

Somatropin Biopartners est administré par voie sous-cutanée une fois par semaine. Après reconstitution, l'injection doit être effectuée immédiatement.

L'injection sous-cutanée doit toujours être effectuée au même moment de la journée afin d'optimiser l'observance du traitement et le site d'injection doit varier pour éviter une lipoatrophie.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de signes d'activité tumorale. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer celui par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en cas de signes de (reprise de la) croissance tumorale.
- Le traitement par la somatropine ne doit pas être instauré chez les patients souffrant d'une maladie critique aiguë due à des complications consécutives à une intervention chirurgicale à

cœur ouvert ou abdominale, de traumatismes multiples d'origine accidentelle ou d'insuffisance respiratoire aiguë, ou de tout état pathologique similaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tumeurs

Les patients ayant des antécédents de tumeur maligne devront être examinés régulièrement pour vérifier l'absence de toute progression ou récurrence.

Hypertension intracrânienne bénigne

En cas de céphalées sévères ou récurrentes, de problèmes visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est recommandé d'effectuer un examen du fond d'œil à la recherche d'un œdème papillaire. Si l'œdème papillaire est confirmé, un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne doit être envisagé et, le cas échéant, le traitement par l'hormone de croissance doit être interrompu. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de suffisamment d'éléments pour orienter la prise de décision clinique chez les patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par l'hormone de croissance est réinstauré, une surveillance étroite à la recherche d'éventuels symptômes d'hypertension intracrânienne s'avère nécessaire.

Sensibilité à l'insuline

Comme l'hormone de croissance humaine (hGH) peut induire un état de résistance à l'insuline et une hyperglycémie, les patients traités par ce médicament doivent être suivis pour tout signe d'intolérance au glucose. Chez les patients atteints d'un diabète sucré déjà déclaré, il se peut que le traitement antidiabétique ait besoin d'être ajusté lors de l'instauration du traitement par la somatropine. Les patients atteints de diabète ou présentant une intolérance au glucose ou d'autres facteurs de risque de diabète, doivent être surveillés attentivement au cours du traitement par la somatropine.

Fonction thyroïdienne

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3, ce qui pourrait être à l'origine d'une diminution de la concentration sérique en T4 et d'une augmentation de la concentration sérique en T3. Après l'instauration du traitement par l'hormone de croissance, les patients atteints d'une hypothyroïdie centrale subclinique peuvent développer une hypothyroïdie. Si l'hypothyroïdie n'est pas correctement traitée, la réponse à la somatropine peut ne pas être optimale. Les patients présentant un hypopituitarisme qui reçoivent le traitement de substitution par la thyroxine sont susceptibles de développer un hyperpituitarisme. La fonction thyroïdienne doit par conséquent être attentivement surveillée chez tous les patients.

Fonction surrénalienne

Le traitement par l'hormone de croissance peut faciliter le développement d'une insuffisance surrénalienne et la survenue de crises surrénaliennes potentiellement fatales chez les patients souffrant d'un déficit organique en GH ou de panhypopituitarisme idiopathique. Il est par conséquent indispensable d'évaluer les doses de glucocorticoïdes en conditions basales et en situation de stress, car elles peuvent avoir besoin d'être ajustées lorsque le traitement par l'hormone de croissance est instauré.

Adultes souffrant d'un déficit en GH apparu durant l'enfance

Après la soudure des épiphyses et avant que le traitement de substitution ne soit instauré aux doses recommandées pour l'adulte, les jeunes adultes qui ont été traités pour un déficit en GH pendant leur enfance doivent être de nouveau examinés pour le déficit en GH en utilisant les critères définis pour les patients adultes (voir rubrique 4.1).

Autres précautions

Ce médicament n'est pas indiqué pour le traitement des patients qui présentent un retard de croissance associé au syndrome de Prader-Willi, sauf s'il est également associé à un déficit avéré en GH. Des cas d'apnée du sommeil ou de mort subite ont été rapportés après le début du traitement par hormone de croissance chez des patients ayant un syndrome de Prader-Willi qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire d'origine non identifiée.

Une injection intramusculaire accidentelle peut entraîner une hypoglycémie.

Anticorps

Certains patients peuvent développer des anticorps dirigés contre ce médicament. Somatropin Biopartners a entraîné la formation d'anticorps chez approximativement 4 % des patients adultes. L'activité de liaison de ces anticorps était faible et leur formation n'a été associée à aucune conséquence clinique.

Excipients

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

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

Un traitement excessif par glucocorticoïdes peut inhiber les effets de l'hGH. La posologie doit être ajustée avec minutie chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par glucocorticoïdes. L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de la thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3) et peut révéler une hypothyroïdie centrale. Par conséquent, il est possible qu'un traitement de substitution par la thyroxine doive être instauré ou ajusté.

L'hormone de croissance diminue la conversion de la cortisone en cortisol et peut révéler un hyposurréalisme central encore non diagnostiqué ou rendre des doses faibles de glucocorticoïdes de substitution inefficaces.

Chez les femmes qui prennent des œstrogènes oraux, une dose plus élevée de somatropine peut s'avérer nécessaire pour atteindre l'objectif du traitement, voir rubrique 4.2.

Les patients diabétiques traités par l'insuline doivent faire l'objet d'un suivi attentif au cours du traitement par la somatropine. Étant donné que l'hGH peut induire une résistance à l'insuline, un ajustement de la dose d'insuline peut s'avérer nécessaire.

L'administration de somatropine peut augmenter la clairance de composés connus comme étant métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. La clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (par exemple les stéroïdes sexuels, les corticostéroïdes, les anticonvulsivants et la ciclosporine) peut être augmentée, ce qui se traduit par de plus faibles taux plasmatiques de ces composés. La signification clinique de ce qui précède n'est pas connue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Somatropin Biopartners n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Des données très limitées sur l'exposition à d'autres préparations contenant de la somatropine en début de grossesse n'ont pas mis en évidence d'issue défavorable de la grossesse. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Au cours d'une grossesse normale, les taux d'hormone de croissance hypophysaire diminuent considérablement après 20 semaines de gestation et à 30 semaines, elle est presque entièrement remplacée par l'hormone de croissance placentaire. Compte tenu de cette particularité, il est peu probable qu'au cours du troisième trimestre de grossesse, la poursuite du traitement de substitution par la somatropine soit nécessaire chez les femmes présentant un déficit en hormone de croissance. Somatropin Biopartners n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'y a eu aucune étude clinique avec Somatropin Biopartners chez la femme qui allaite. On ne sait pas si la somatropine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel ; il est cependant peu probable que la protéine intacte soit absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal du nourrisson. Ce médicament ne sera administré qu'avec prudence chez la femme qui allaite.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal avec d'autres préparations contenant de la somatropine ont mis en évidence des effets indésirables, mais on considère que les données non cliniques disponibles sont insuffisantes pour permettre de tirer des conclusions définitives sur l'utilisation de Somatropin Biopartners chez l'homme (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les essais cliniques ont inclus approximativement 530 patients traités par Somatropin Biopartners. Les effets indésirables qui se sont produits étaient plutôt de nature transitoire et leur gravité était généralement légère à modérée. Le profil de sécurité de Somatropin Biopartners est globalement identique à celui, bien connu, des traitements quotidiens par hormone de croissance. Les effets indésirables qui ont été signalés le plus fréquemment étaient les réactions au site d'injection, les œdèmes périphériques, les céphalées, les myalgies, les arthralgies, les paresthésies, l'hypothyroïdie et la diminution de la thyroxine libre.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors du traitement par Somatropin Biopartners au cours d'une étude clinique contrôlée de 6 mois incluant 151 patients adultes atteints d'un déficit en GH apparu à l'âge adulte ou durant l'enfance et au cours d'une étude d'extension de 6 mois. Les autres effets indésirables qui proviennent de publications relatives aux traitements quotidiens par hormone de croissance sont indiqués par un astérisque.

La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Infections et infestations

Fréquent : Herpès

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)

Fréquent : Progression tumorale (1 cas de progression tumorale chez une patiente avec des antécédents de neurofibromatose et de radiothérapie), acrochordon, craniopharyngiome

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : Diminution ou augmentation de la numération des globules blancs, élévation du taux d'hémoglobine glycosylée, diminution du taux d'hémoglobine

Affections du système immunitaire

Fréquent : Production d'anticorps dirigés contre l'hormone de croissance

Affections endocriniennes

Fréquent : Insuffisance surrénale, diminution de la thyroxine libre, diminution de la triiodothyronine libre, augmentation de la TSH sanguine, hypothyroïdie*

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : Légère hyperglycémie*

Fréquent : Altération de la glycémie à jeun, hyperlipidémie, augmentation de l'insulinémie, augmentation de la cholestérolémie, diminution de la natrémie, augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la glycémie, augmentation ou diminution du taux d'HDL, augmentation du taux de LDL

Fréquence indéterminée : Résistance à l'insuline*

Affections psychiatriques

Fréquent : Insomnies

Affections du système nerveux

Très fréquent : Céphalées

Fréquent : Paresthésie, hypoesthésie, syndrome du canal carpien, vertiges, somnolence

Rare : Hypertension intracrânienne bénigne*

Affections oculaires

Fréquent : Conjonctivite, diminution de l'acuité visuelle

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : Vertige

Affections cardiaques

Fréquent : Tachycardie, fréquence cardiaque anormale/irrégulière

Affections vasculaires

Fréquent : Hypertension, augmentation de la pression artérielle

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Épistaxis

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées

Affections hépatobiliaires

Fréquent : Hyperbilirubinémie, cholécystite, tests de la fonction hépatique anormaux

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Gonflement du visage, acné, dermatite allergique, hyperhidrose, urticaire, éruption cutanée

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Douleurs dorsales, douleurs dans les extrémités, arthralgie, douleurs dans l'épaule, raideur musculo-squelettique, faiblesse musculaire, sensation de lourdeur, tendinite, gonflement des articulations, arthrite, douleurs musculo-squelettiques, myalgie*

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Hématurie, augmentation du taux d'acide urique sanguin, augmentation de la créatinine sanguine

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : Douleurs au niveau des mamelons

Peu fréquent : Gynécomastie*

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Œdème périphérique, œdème (local et généralisé)*

Fréquent : Fatigue, douleurs, asthénie, œdème du visage, gonflement local, œdème, soif, malaise, douleurs thoraciques, prise de poids, douleur au site d'injection

Investigations

Fréquent : Élévation de la phosphorémie, augmentation ou diminution du taux d'IGF

Description d'effets indésirables spécifiques

Immunogénicité

Certains patients peuvent développer des anticorps dirigés contre l'hormone de croissance recombinante humaine (rhGH). Somatropin Biopartners a entraîné la formation d'anticorps chez approximativement 4 % des patients adultes. L'activité de liaison de ces anticorps était faible et leur formation n'a été associée à aucune conséquence clinique.

De faibles titres en anticorps dirigés contre les protéines de la cellule hôte (anticorps anti-protéines de *S. cerevisiae*), similaires à ceux observés dans la population normale non traitée, ont été détectés chez certains patients traités avec ce médicament. Il est peu probable que la production de ces anticorps, qui possèdent une faible activité de liaison, ait un effet sur le plan clinique.

Tumeurs

Des cas de récurrences de tumeurs malignes et bénignes, de tumeurs *de novo* et de tumeurs secondaires présentant une relation temporelle avec le traitement par la somatropine ont été signalés.

Population pédiatrique

À l'exception des réactions au site d'injection et de la formation d'anticorps anti-rhGH qui ont été signalées plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes, le profil de sécurité de Somatropin Biopartners chez l'enfant est similaire à celui observé chez l'adulte.

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

Un surdosage aigu peut engendrer initialement une hypoglycémie et ultérieurement une hyperglycémie. Étant donné que ce médicament est à libération prolongée, les concentrations maximales de l'hormone de croissance sont attendues approximativement 15 heures après l'injection,

voir rubrique 5.2. Un surdosage à long terme peut produire des signes et symptômes de gigantisme et/ou d'acromégalie similaires aux effets connus d'un excès d'hGH.

Le traitement est symptomatique. Il n'existe aucun antidote au surdosage de la somatropine. À la suite d'un surdosage, il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, somatropine et analogues, code ATC : H01AC01

La somatropine présente dans ce médicament est une hormone polypeptidique produite par la technologie de l'ADN recombinant. Elle est constituée de 191 acides aminés et a un poids moléculaire de 22 125 daltons. La séquence en acides aminés du principe actif est identique à celle de l'hGH d'origine hypophysaire. La somatropine contenue dans ce médicament est synthétisée dans la levure (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mécanisme d'action

Les effets biologiques de la somatropine présente dans Somatropin Biopartners sont équivalents à ceux de l'hGH d'origine hypophysaire.

La somatropine favorise la synthèse protéique cellulaire et la rétention d'azote. Chez les enfants, le principal effet de la somatropine est la stimulation des cartilages de conjugaison des os longs.

Effets pharmacodynamiques

La somatropine stimule le métabolisme des lipides, elle augmente le taux plasmatique d'acides gras et de cholestérol HDL (lipoprotéine à haute densité) et réduit le cholestérol plasmatique total.

Un traitement par la somatropine a un effet favorable sur la composition de l'organisme des patients qui présentent un déficit en GH en diminuant les réserves de graisse corporelle et en augmentant la masse maigre. Un traitement à long terme des patients qui présentent un déficit en hormone de croissance augmente la densité minérale osseuse.

La somatropine peut induire une résistance à l'insuline. De fortes doses de somatropine peuvent perturber la tolérance au glucose.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de Somatropin Biopartners chez des adultes ayant un déficit en hormone de croissance ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, en groupes parallèles. Cette étude pivot de phase III a inclus 151 patients adultes atteints d'un déficit en GH apparu à l'âge adulte ou durant l'enfance, et a duré 6 mois. Après 6 mois d'un traitement hebdomadaire par Somatropin Biopartners, les patients du groupe Somatropin Biopartners ont présenté une réduction statistiquement significative de 1,6 kg de la masse grasse par rapport aux patients du groupe placebo. Une amélioration similaire a été observée pour les critères d'efficacité secondaires, à savoir l'augmentation de la masse maigre, du taux sérique d'IGF-I et du SDS de l'IGF-I. Les effets ont été conservés au cours de la période de suivi de 6 mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

À la suite de l'administration sous-cutanée hebdomadaire répétée d'une dose moyenne de 4,4 mg de somatropine à libération prolongée à des adultes présentant un déficit en GH, la $C_{\max}$ et le $t_{\max}$ de l'hGH dans le plasma étaient d'environ 4,5 ng/mL et 15 h, respectivement. La demi-vie terminale apparente était d'environ 16,8 h chez les adultes, indiquant vraisemblablement que l'absorption à partir du site d'injection est lente.

Le $t_{\max}$ était plus tardif et la demi-vie plus longue après l'administration de Somatropin Biopartners qu'après l'administration une fois par jour de médicaments à libération immédiate aux mêmes patients, ce qui indique que la libération de l'hGH est plus lente et prolongée à partir du site d'injection de Somatropin Biopartners.

Distribution

Aucune accumulation d'hGH n'a été observée après l'administration répétée de ce médicament.

Biotransformation / Élimination

Le devenir métabolique de l'hGH fait intervenir le catabolisme protéique classique, à la fois dans le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études non cliniques de pharmacocinétique et de pharmacodynamique menées chez le chien et le jeune singe ont montré que Somatropin Biopartners libérait l'hGH recombinante de manière prolongée et augmentait le taux sérique d'IGF-I pendant une longue période pouvant aller jusqu'à 5 à 6 jours.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études effectuées chez l'animal avec ce médicament ne sont pas suffisantes pour évaluer complètement sa toxicité potentielle sur les fonctions de reproduction. Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction portant sur d'autres médicaments à base de somatropine ne montrent aucun élément indiquant un risque accru de réactions indésirables chez l'embryon ou le fœtus. Des doses supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme ont eu des effets indésirables sur les fonctions de reproduction de rats mâles et femelles et de chiens mâles, peut-être en raison du dérèglement de la régulation hormonale. Chez le lapin et le singe, aucun effet indésirable n'a été observé.

Il n'y a pas eu d'études à long terme concernant la carcinogénicité de Somatropin Biopartners. Aucune étude spécifique de tolérance locale n'a eu lieu après injection sous-cutanée à des animaux. Néanmoins, les études de toxicité en administration répétée ont révélé un gonflement et un infiltrat inflammatoire aux sites d'injection.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Hyaluronate de sodium

Phospholipides d'œuf

Phosphate monosodique anhydre

Phosphate disodique anhydre

Solvant :
Triglycérides à chaîne moyenne

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

Après reconstitution : D'un point de vue microbiologique, ce médicament doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre : Flacon (verre de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule amovible jaune (aluminium et plastique).

Solvant : Flacon (verre de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule amovible (aluminium et plastique).

Chaque flacon de poudre contient 2 mg de somatropine, chaque flacon de solvant contient 1,5 mL de liquide.

Taille du conditionnement : 4 flacons de poudre et 4 flacons de solvant.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

Somatropin Biopartners 2 mg doit être reconstitué avec 0,4 mL de solvant.

La suspension doit être homogène et blanche.

Le flacon contient un excès de poudre de somatropine pour permettre le prélèvement d'une quantité de somatropine allant jusqu'à 2 mg (0,2 mL de suspension) après reconstitution.

Chaque flacon est à usage unique strict.

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées selon des techniques aseptiques pour garantir la stérilité de la suspension préparée. Le flacon de solvant doit être ramené à température ambiante et le flacon de poudre doit être tapoté et secoué de façon à ce que la poudre bouge librement. Après avoir retiré l'opercule de protection des deux flacons, les bouchons en caoutchouc doivent être nettoyés avec une compresse imbibée d'alcool. Le solvant doit être extrait de son flacon à l'aide d'une seringue graduée de 1 mL munie d'une aiguille de 19 Gauge au minimum. La seringue doit être remplie avec un volume d'air égal au volume de solvant nécessaire pour l'injection, et l'air doit être injecté dans le flacon de solvant pour faciliter le prélèvement de ce dernier. Le flacon doit être retourné avec la seringue à l'intérieur, l'extrémité de l'aiguille devant être placée dans le solvant. Pour retirer toute bulle éventuelle, la seringue doit être tapotée doucement et le piston doit être poussé doucement jusqu'à ce que toutes les bulles soient expulsées de la seringue et de l'aiguille. La seringue doit être remplie avec le volume correct de solvant nécessaire pour l'injection, tel que décrit précédemment,

puis l'aiguille de la seringue doit être retirée du flacon. Le solvant restant ne doit pas être utilisé pour une seconde préparation.

Tout le contenu de la seringue doit être injecté dans le flacon de poudre en maintenant l'aiguille contre la paroi interne du flacon. Sans toucher le bouchon en caoutchouc, le flacon doit être agité énergiquement par rotation jusqu'à ce que le contenu soit complètement mélangé. Cela prend habituellement environ 60 secondes, mais cela peut prendre jusqu'à 90 secondes. L'agitation ne doit être arrêtée que lorsque la suspension est homogène et blanche, et que toute la poudre située au fond du flacon est dissoute. Après reconstitution, le médicament doit être utilisé immédiatement avant que la suspension ne précipite. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la suspension doit être reconstituée à nouveau en remuant le flacon juste avant l'injection. Le volume approprié doit être prélevé à l'aide d'une seringue stérile munie d'une aiguille stérile de 26 Gauge. Le flacon doit être retourné avec la seringue à l'intérieur, l'extrémité de l'aiguille devant être placée dans la suspension qui doit être prélevée lentement. Pour expulser les petites bulles d'air, la seringue doit être tapotée doucement. La poudre doit être dissoute de manière homogène dans le solvant avant administration. La seringue doit être maintenue en position verticale et une légère pression doit être appliquée sur le piston jusqu'à ce qu'une petite goutte de suspension apparaisse à l'extrémité de l'aiguille. Le site d'injection doit être nettoyé avec une compresse imbibée d'alcool et la suspension, injectée en 5 secondes.

La rubrique 3 de la notice contient des informations détaillées sur l'administration de ce médicament.

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

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Allemagne
Tel : +49 (0) 7121 948 7756
Fax : +49 (0) 7121 346 255
e-mail : info@biopartners.de

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/849/001

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

Date de première autorisation : 05 août 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Somatropin Biopartners 4 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 4 mg de somatropine* (correspondant à 12 UI).

Après reconstitution, 0,4 mL de suspension contient 4 mg de somatropine (10 mg/mL).

*produite dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Poudre blanche ou presque blanche. Le solvant est un liquide huileux limpide.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Somatropin Biopartners est indiqué dans le traitement de substitution de l'hormone de croissance endogène chez les adultes présentant un déficit en hormone de croissance (GH, pour *growth hormone*) apparu durant l'enfance ou à l'âge adulte.

Apparition à l'âge adulte : Les patients présentant un déficit en GH à l'âge adulte sont définis comme des patients souffrant d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue avec au moins un déficit supplémentaire identifié d'une hormone hypophysaire autre que la prolactine. Ces patients doivent subir un seul test dynamique en vue de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en GH.

Apparition durant l'enfance : Chez les patients souffrant d'un déficit isolé en GH apparu durant l'enfance (sans signes de maladie hypothalamo-hypophysaire ni irradiation du crâne), deux tests dynamiques sont recommandés après la fin de la croissance, sauf chez ceux présentant de faibles concentrations en facteur de croissance insulino-mimétique de type I (IGF-I) (< -2 SDS [score de déviation standard]), chez qui on peut envisager de ne pratiquer qu'un seul test. Les valeurs limites du test dynamique doivent être définies avec précision.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le médecin qui pose le diagnostic et qui instaure et suit le traitement avec ce médicament doit avoir une expérience suffisante du diagnostic et de la prise en charge des patients présentant un déficit en GH.

Posologie

Somatropin Biopartners doit être administré par voie sous-cutanée à une concentration de 10 mg/mL.

Dose initiale

Généralement, 2 mg une fois par semaine pour tous les patients, à l'exception des femmes sous œstrogénothérapie orale qui doivent recevoir 3 mg une fois par semaine. Chez les patients âgés ou obèses, des doses plus faibles peuvent s'avérer nécessaires.

Sexe	Dose initiale
Homme	2 mg (6 UI)
Femme (ne prenant pas d'œstrogènes oraux)	2 mg (6 UI)
Femme (sous œstrogènes oraux)	3 mg (9 UI)

Ajustement de la dose :

Dans un premier temps, le taux d'IGF-I des patients doit être évalué toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à ce que le SDS de l'IGF-I soit compris dans l'intervalle cible allant de -0,5 à +1,5. Les échantillons doivent être prélevés 4 jours (Jour 4) après l'administration de la dernière dose. Il est possible que plusieurs ajustements de la dose s'avèrent nécessaires, selon la réponse IGF-I des patients. Pour modifier les taux d'IGF-I, il convient d'ajuster la dose comme indiqué ci-dessous.

SDS de l'IGF-I	Action par rapport à la dose précédente	Modification de la dose suivante
SDS IGF-I inférieur à -1	Augmentation	+1,5 mg (femme sous œstrogènes oraux) +1,0 mg (tous les autres patients)
SDS IGF-I compris entre -1 et +1,5, et augmentation du SDS inférieure à 1 par rapport au début du traitement	Augmentation	+1,5 mg (femme sous œstrogènes oraux) +1,0 mg (tous les autres patients)
SDS IGF-I compris entre -1 et +1,5, et augmentation du SDS supérieure à 1 par rapport au début du traitement	Maintien	Aucune
SDS IGF-I compris entre +1 et +2	Maintien ou diminution, selon l'état clinique	Aucune ou -0,5 mg (tous les patients)
SDS IGF-I supérieur à +2	Diminution	-0,5 mg (tous les patients)

IGF-I = facteur de croissance insulino-mimétique de type I, SDS = score de déviation standard (*standard deviation score*).

Dosage du flacon et volume d'injection en fonction de la dose nécessaire

Dose de somatropine (mg)	Flacon et solvant nécessaires pour la préparation d'une dose*	Volume à injecter (mL)
2,5	Un flacon de 4 mg reconstitué avec 0,6 mL de solvant	0,25
3		0,3
3,5		0,35
4		0,4

* Chaque flacon contient un excès de poudre de somatropine pour permettre le prélèvement de la quantité de somatropine nécessaire après reconstitution (voir rubrique 6.6).

Pour d'autres doses, des flacons contenant 2 ou 7 mg de somatropine sont disponibles.

Il convient d'utiliser la dose efficace minimale. L'objectif du traitement est d'atteindre des concentrations d'IGF-I comprises entre -0,5 et +1,5 SDS par rapport à la moyenne ajustée sur l'âge.

Pour atteindre l'objectif du traitement qui a été défini, il est possible que les hommes aient besoin de doses d'hormone de croissance plus faibles que les femmes. L'administration orale d'œstrogènes nécessite une augmentation de la dose chez la femme. Une augmentation de la sensibilité vis-à-vis de l'hormone de croissance (qui se manifeste par une modification du taux d'IGF-I par dose d'hormone de croissance) peut être observée au cours du temps, notamment chez les hommes. Il est par conséquent nécessaire de vérifier tous les 6 mois si la dose d'hormone de croissance est adaptée.

La posologie de la somatropine doit être diminuée en cas d'œdèmes persistant ou de paresthésies sévères, afin d'éviter le développement d'un syndrome du canal carpien.

La dose peut être réduite par paliers de 0,5 mg. Si le médecin estime que les symptômes ayant conduit à une réduction de la dose ont disparu, la dose peut être maintenue au niveau diminué ou augmentée selon le schéma d'ajustement posologique décrit ci-dessus. Si les symptômes réapparaissent après augmentation de la dose, alors cette dernière doit être maintenue à la dose inférieure précédemment utilisée.

Populations particulières

Personnes plus âgées

L'expérience du traitement par la somatropine chez les patients âgés de plus de 60 ans est limitée. Il est possible que la dose nécessaire diminue avec l'âge.

Insuffisants rénaux/hépatiques

Aucune information n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique et aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Somatropin Biopartners 4 mg dans la population pédiatrique dans l'indication de traitement à long terme du retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène. Pour le traitement des enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans, il convient d'utiliser les flacons de 10 mg et 20 mg disponibles pour ce médicament.

Mode d'administration

Le patient ou son aidant doivent recevoir une formation pour bien comprendre la procédure d'administration avant d'être autorisés à procéder à l'(auto-)injection du médicament.

Somatropin Biopartners est administré par voie sous-cutanée une fois par semaine. Après reconstitution, l'injection doit être effectuée immédiatement.

L'injection sous-cutanée doit toujours être effectuée au même moment de la journée afin d'optimiser l'observance du traitement et le site d'injection doit varier pour éviter une lipoatrophie.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de signes d'activité tumorale. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer celui par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en cas de signes de (reprise de la) croissance tumorale.
- Le traitement par la somatropine ne doit pas être instauré chez les patients souffrant d'une maladie critique aiguë due à des complications consécutives à une intervention chirurgicale à

cœur ouvert ou abdominale, de traumatismes multiples d'origine accidentelle ou d'insuffisance respiratoire aiguë, ou de tout état pathologique similaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tumeurs

Les patients ayant des antécédents de tumeur maligne devront être examinés régulièrement pour vérifier l'absence de toute progression ou récurrence.

Hypertension intracrânienne bénigne

En cas de céphalées sévères ou récurrentes, de problèmes visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est recommandé d'effectuer un examen du fond d'œil à la recherche d'un œdème papillaire. Si l'œdème papillaire est confirmé, un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne doit être envisagé et, le cas échéant, le traitement par l'hormone de croissance doit être interrompu. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de suffisamment d'éléments pour orienter la prise de décision clinique chez les patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par l'hormone de croissance est réinstauré, une surveillance étroite à la recherche d'éventuels symptômes d'hypertension intracrânienne s'avère nécessaire.

Sensibilité à l'insuline

Comme l'hormone de croissance humaine (hGH) peut induire un état de résistance à l'insuline et une hyperglycémie, les patients traités par ce médicament doivent être suivis pour tout signe d'intolérance au glucose. Chez les patients atteints d'un diabète sucré déjà déclaré, il se peut que le traitement antidiabétique ait besoin d'être ajusté lors de l'instauration du traitement par la somatropine. Les patients atteints de diabète ou présentant une intolérance au glucose ou d'autres facteurs de risque de diabète, doivent être surveillés attentivement au cours du traitement par la somatropine.

Fonction thyroïdienne

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3, ce qui pourrait être à l'origine d'une diminution de la concentration sérique en T4 et d'une augmentation de la concentration sérique en T3. Après l'instauration du traitement par l'hormone de croissance, les patients atteints d'une hypothyroïdie centrale subclinique peuvent développer une hypothyroïdie. Si l'hypothyroïdie n'est pas correctement traitée, la réponse à la somatropine peut ne pas être optimale. Les patients présentant un hypopituitarisme qui reçoivent le traitement de substitution par la thyroxine sont susceptibles de développer un hyperpituitarisme. La fonction thyroïdienne doit par conséquent être attentivement surveillée chez tous les patients.

Fonction surrénalienne

Le traitement par l'hormone de croissance peut faciliter le développement d'une insuffisance surrénalienne et la survenue de crises surrénaliennes potentiellement fatales chez les patients souffrant d'un déficit organique en GH ou de panhypopituitarisme idiopathique. Il est par conséquent indispensable d'évaluer les doses de glucocorticoïdes en conditions basales et en situation de stress, car elles peuvent avoir besoin d'être ajustées lorsque le traitement par l'hormone de croissance est instauré.

Adultes souffrant d'un déficit en GH apparu durant l'enfance

Après la soudure des épiphyses et avant que le traitement de substitution ne soit instauré aux doses recommandées pour l'adulte, les jeunes adultes qui ont été traités pour un déficit en GH pendant leur enfance doivent être de nouveau examinés pour le déficit en GH en utilisant les critères définis pour les patients adultes (voir rubrique 4.1).

Autres précautions

Ce médicament n'est pas indiqué pour le traitement des patients qui présentent un retard de croissance associé au syndrome de Prader-Willi, sauf s'il est également associé à un déficit avéré en GH. Des cas d'apnée du sommeil ou de mort subite ont été rapportés après le début du traitement par hormone de croissance chez des patients ayant un syndrome de Prader-Willi qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire d'origine non identifiée.

Une injection intramusculaire accidentelle peut entraîner une hypoglycémie.

Anticorps

Certains patients peuvent développer des anticorps dirigés contre ce médicament. Somatropin Biopartners a entraîné la formation d'anticorps chez approximativement 4 % des patients adultes. L'activité de liaison de ces anticorps était faible et leur formation n'a été associée à aucune conséquence clinique.

Excipients

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

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

Un traitement excessif par glucocorticoïdes peut inhiber les effets de l'hGH. La posologie doit être ajustée avec minutie chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par glucocorticoïdes. L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de la thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3) et peut révéler une hypothyroïdie centrale. Par conséquent, il est possible qu'un traitement de substitution par la thyroxine doive être instauré ou ajusté.

L'hormone de croissance diminue la conversion de la cortisone en cortisol et peut révéler un hyposurréalisme central encore non diagnostiqué ou rendre des doses faibles de glucocorticoïdes de substitution inefficaces.

Chez les femmes qui prennent des œstrogènes oraux, une dose plus élevée de somatropine peut s'avérer nécessaire pour atteindre l'objectif du traitement, voir rubrique 4.2.

Les patients diabétiques traités par l'insuline doivent faire l'objet d'un suivi attentif au cours du traitement par la somatropine. Étant donné que l'hGH peut induire une résistance à l'insuline, un ajustement de la dose d'insuline peut s'avérer nécessaire.

L'administration de somatropine peut augmenter la clairance de composés connus comme étant métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. La clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (par exemple les stéroïdes sexuels, les corticostéroïdes, les anticonvulsivants et la ciclosporine) peut être augmentée, ce qui se traduit par de plus faibles taux plasmatiques de ces composés. La signification clinique de ce qui précède n'est pas connue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Somatropin Biopartners n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Des données très limitées sur l'exposition à d'autres préparations contenant de la somatropine en début de grossesse n'ont pas mis en évidence d'issue défavorable de la grossesse. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Au cours d'une grossesse normale, les taux d'hormone de croissance hypophysaire diminuent considérablement après 20 semaines de gestation et à 30 semaines, elle est presque entièrement remplacée par l'hormone de croissance placentaire. Compte tenu de cette particularité, il est peu probable qu'au cours du troisième trimestre de grossesse, la poursuite du traitement de substitution par la somatropine soit nécessaire chez les femmes présentant un déficit en hormone de croissance. Somatropin Biopartners n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'y a eu aucune étude clinique avec Somatropin Biopartners chez la femme qui allaite. On ne sait pas si la somatropine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel ; il est cependant peu probable que la protéine intacte soit absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal du nourrisson. Ce médicament ne sera administré qu'avec prudence chez la femme qui allaite.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal avec d'autres préparations contenant de la somatropine ont mis en évidence des effets indésirables, mais on considère que les données non cliniques disponibles sont insuffisantes pour permettre de tirer des conclusions définitives sur l'utilisation de Somatropin Biopartners chez l'homme (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les essais cliniques ont inclus approximativement 530 patients traités par Somatropin Biopartners. Les effets indésirables qui se sont produits étaient plutôt de nature transitoire et leur gravité était généralement légère à modérée. Le profil de sécurité de Somatropin Biopartners est globalement identique à celui, bien connu, des traitements quotidiens par hormone de croissance. Les effets indésirables qui ont été signalés le plus fréquemment étaient les réactions au site d'injection, les œdèmes périphériques, les céphalées, les myalgies, les arthralgies, les paresthésies, l'hypothyroïdie et la diminution de la thyroxine libre.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors du traitement par Somatropin Biopartners au cours d'une étude clinique contrôlée de 6 mois incluant 151 patients adultes atteints d'un déficit en GH apparu à l'âge adulte ou durant l'enfance et au cours d'une étude d'extension de 6 mois. Les autres effets indésirables qui proviennent de publications relatives aux traitements quotidiens par hormone de croissance sont indiqués par un astérisque.

La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Infections et infestations

Fréquent : Herpès

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)

Fréquent : Progression tumorale (1 cas de progression tumorale chez une patiente avec des antécédents de neurofibromatose et de radiothérapie), acrochordon, craniopharyngiome

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : Diminution ou augmentation de la numération des globules blancs, élévation du taux d'hémoglobine glycosylée, diminution du taux d'hémoglobine

Affections du système immunitaire

Fréquent : Production d'anticorps dirigés contre l'hormone de croissance

Affections endocriniennes

Fréquent : Insuffisance surrénale, diminution de la thyroxine libre, diminution de la triiodothyronine libre, augmentation de la TSH sanguine, hypothyroïdie*

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : Légère hyperglycémie*

Fréquent : Altération de la glycémie à jeun, hyperlipidémie, augmentation de l'insulinémie, augmentation de la cholestérolémie, diminution de la natrémie, augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la glycémie, augmentation ou diminution du taux d'HDL, augmentation du taux de LDL

Fréquence indéterminée : Résistance à l'insuline*

Affections psychiatriques

Fréquent : Insomnies

Affections du système nerveux

Très fréquent : Céphalées

Fréquent : Paresthésie, hypoesthésie, syndrome du canal carpien, vertiges, somnolence

Rare : Hypertension intracrânienne bénigne*

Affections oculaires

Fréquent : Conjonctivite, diminution de l'acuité visuelle

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : Vertige

Affections cardiaques

Fréquent : Tachycardie, fréquence cardiaque anormale/irrégulière

Affections vasculaires

Fréquent : Hypertension, augmentation de la pression artérielle

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Épistaxis

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées

Affections hépatobiliaires

Fréquent : Hyperbilirubinémie, cholécystite, tests de la fonction hépatique anormaux

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Gonflement du visage, acné, dermatite allergique, hyperhidrose, urticaire, éruption cutanée

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Douleurs dorsales, douleurs dans les extrémités, arthralgie, douleurs dans l'épaule, raideur musculo-squelettique, faiblesse musculaire, sensation de lourdeur, tendinite, gonflement des articulations, arthrite, douleurs musculo-squelettiques, myalgie*

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Hématurie, augmentation du taux d'acide urique sanguin, augmentation de la créatinine sanguine

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : Douleurs au niveau des mamelons

Peu fréquent : Gynécomastie*

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Œdème périphérique, œdème (local et généralisé)*

Fréquent : Fatigue, douleurs, asthénie, œdème du visage, gonflement local, œdème, soif, malaise, douleurs thoraciques, prise de poids, douleur au site d'injection

Investigations

Fréquent : Élévation de la phosphorémie, augmentation ou diminution du taux d'IGF

Description d'effets indésirables spécifiques

Immunogénicité

Certains patients peuvent développer des anticorps dirigés contre l'hormone de croissance recombinante humaine (rhGH). Somatropin Biopartners a entraîné la formation d'anticorps chez approximativement 4 % des patients adultes. L'activité de liaison de ces anticorps était faible et leur formation n'a été associée à aucune conséquence clinique.

De faibles titres en anticorps dirigés contre les protéines de la cellule hôte (anticorps anti-protéines de *S. cerevisiae*), similaires à ceux observés dans la population normale non traitée, ont été détectés chez certains patients traités avec ce médicament. Il est peu probable que la production de ces anticorps, qui possèdent une faible activité de liaison, ait un effet sur le plan clinique.

Tumeurs

Des cas de récurrences de tumeurs malignes et bénignes, de tumeurs *de novo* et de tumeurs secondaires présentant une relation temporelle avec le traitement par la somatropine ont été signalés.

Population pédiatrique

À l'exception des réactions au site d'injection et de la formation d'anticorps anti-rhGH qui ont été signalées plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes, le profil de sécurité de Somatropin Biopartners chez l'enfant est similaire à celui observé chez l'adulte.

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

Un surdosage aigu peut engendrer initialement une hypoglycémie et ultérieurement une hyperglycémie. Étant donné que ce médicament est à libération prolongée, les concentrations maximales de l'hormone de croissance sont attendues approximativement 15 heures après l'injection,

voir rubrique 5.2. Un surdosage à long terme peut produire des signes et symptômes de gigantisme et/ou d'acromégalie similaires aux effets connus d'un excès d'hGH.

Le traitement est symptomatique. Il n'existe aucun antidote au surdosage de la somatropine. À la suite d'un surdosage, il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, somatropine et analogues, code ATC : H01AC01

La somatropine présente dans ce médicament est une hormone polypeptidique produite par la technologie de l'ADN recombinant. Elle est constituée de 191 acides aminés et a un poids moléculaire de 22 125 daltons. La séquence en acides aminés du principe actif est identique à celle de l'hGH d'origine hypophysaire. La somatropine contenue dans ce médicament est synthétisée dans la levure (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mécanisme d'action

Les effets biologiques de la somatropine présente dans Somatropin Biopartners sont équivalents à ceux de l'hGH d'origine hypophysaire.

La somatropine favorise la synthèse protéique cellulaire et la rétention d'azote. Chez les enfants, le principal effet de la somatropine est la stimulation des cartilages de conjugaison des os longs.

Effets pharmacodynamiques

La somatropine stimule le métabolisme des lipides, elle augmente le taux plasmatique d'acides gras et de cholestérol HDL (lipoprotéine à haute densité) et réduit le cholestérol plasmatique total.

Un traitement par la somatropine a un effet favorable sur la composition de l'organisme des patients qui présentent un déficit en GH en diminuant les réserves de graisse corporelle et en augmentant la masse maigre. Un traitement à long terme des patients qui présentent un déficit en hormone de croissance augmente la densité minérale osseuse.

La somatropine peut induire une résistance à l'insuline. De fortes doses de somatropine peuvent perturber la tolérance au glucose.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de Somatropin Biopartners chez des adultes ayant un déficit en hormone de croissance ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, en groupes parallèles. Cette étude pivot de phase III a inclut 151 patients adultes atteints d'un déficit en GH apparu à l'âge adulte ou durant l'enfance, et a duré 6 mois. Après 6 mois d'un traitement hebdomadaire par Somatropin Biopartners, les patients du groupe Somatropin Biopartners ont présenté une réduction statistiquement significative de 1,6 kg de la masse grasse par rapport aux patients du groupe placebo. Une amélioration similaire a été observée pour les critères d'efficacité secondaires, à savoir l'augmentation de la masse maigre, du taux sérique d'IGF-I et du SDS de l'IGF-I. Les effets ont été conservés au cours de la période de suivi de 6 mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

À la suite de l'administration sous-cutanée hebdomadaire répétée d'une dose moyenne de 4,4 mg de somatropine à libération prolongée à des adultes présentant un déficit en GH, la $C_{\max}$ et le $t_{\max}$ de l'hGH dans le plasma étaient d'environ 4,5 ng/mL et 15 h, respectivement. La demi-vie terminale apparente était d'environ 16,8 h chez les adultes, indiquant vraisemblablement que l'absorption à partir du site d'injection est lente.

Le $t_{\max}$ était plus tardif et la demi-vie plus longue après l'administration de Somatropin Biopartners qu'après l'administration une fois par jour de médicaments à libération immédiate aux mêmes patients, ce qui indique que la libération de l'hGH est plus lente et prolongée à partir du site d'injection de Somatropin Biopartners.

Distribution

Aucune accumulation d'hGH n'a été observée après l'administration répétée de ce médicament.

Biotransformation / Élimination

Le devenir métabolique de l'hGH fait intervenir le catabolisme protéique classique, à la fois dans le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études non cliniques de pharmacocinétique et de pharmacodynamique menées chez le chien et le jeune singe ont montré que Somatropin Biopartners libérait l'hGH recombinante de manière prolongée et augmentait le taux sérique d'IGF-I pendant une longue période pouvant aller jusqu'à 5 à 6 jours.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études effectuées chez l'animal avec ce médicament ne sont pas suffisantes pour évaluer complètement sa toxicité potentielle sur les fonctions de reproduction. Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction portant sur d'autres médicaments à base de somatropine ne montrent aucun élément indiquant un risque accru de réactions indésirables chez l'embryon ou le fœtus. Des doses supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme ont eu des effets indésirables sur les fonctions de reproduction de rats mâles et femelles et de chiens mâles, peut-être en raison du dérèglement de la régulation hormonale. Chez le lapin et le singe, aucun effet indésirable n'a été observé.

Il n'y a pas eu d'études à long terme concernant la carcinogénicité de Somatropin Biopartners. Aucune étude spécifique de tolérance locale n'a eu lieu après injection sous-cutanée à des animaux. Néanmoins, les études de toxicité en administration répétée ont révélé un gonflement et un infiltrat inflammatoire aux sites d'injection.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Hyaluronate de sodium

Phospholipides d'œuf

Phosphate monosodique anhydre

Phosphate disodique anhydre

Solvant :
Triglycérides à chaîne moyenne

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

Après reconstitution : D'un point de vue microbiologique, ce médicament doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre : Flacon (verre de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule amovible rose (aluminium et plastique).

Solvant : Flacon (verre de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule amovible (aluminium et plastique).

Chaque flacon de poudre contient 4 mg de somatropine, chaque flacon de solvant contient 1,5 mL de liquide.

Taille du conditionnement : 4 flacons de poudre et 4 flacons de solvant.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

Somatropin Biopartners 4 mg doit être reconstitué avec 0,6 mL de solvant.

La suspension doit être homogène et blanche.

Le flacon contient un excès de poudre de somatropine pour permettre le prélèvement d'une quantité de somatropine allant jusqu'à 4 mg (0,4 mL de suspension) après reconstitution.

Chaque flacon est à usage unique strict.

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées selon des techniques aseptiques pour garantir la stérilité de la suspension préparée. Le flacon de solvant doit être ramené à température ambiante et le flacon de poudre doit être tapoté et secoué de façon à ce que la poudre bouge librement. Après avoir retiré l'opercule de protection des deux flacons, les bouchons en caoutchouc doivent être nettoyés avec une compresse imbibée d'alcool. Le solvant doit être extrait de son flacon à l'aide d'une seringue graduée de 1 mL munie d'une aiguille de 19 Gauge au minimum. La seringue doit être remplie avec un volume d'air égal au volume de solvant nécessaire pour l'injection, et l'air doit être injecté dans le flacon de solvant pour faciliter le prélèvement de ce dernier. Le flacon doit être retourné avec la seringue à l'intérieur, l'extrémité de l'aiguille devant être placée dans le solvant. Pour retirer toute bulle éventuelle, la seringue doit être tapotée doucement et le piston doit être poussé doucement jusqu'à ce que toutes les bulles soient expulsées de la seringue et de l'aiguille. La seringue doit être remplie avec le volume correct de solvant nécessaire pour l'injection, tel que décrit précédemment,

puis l'aiguille de la seringue doit être retirée du flacon. Le solvant restant ne doit pas être utilisé pour une seconde préparation.

Tout le contenu de la seringue doit être injecté dans le flacon de poudre en maintenant l'aiguille contre la paroi interne du flacon. Sans toucher le bouchon en caoutchouc, le flacon doit être agité énergiquement par rotation jusqu'à ce que le contenu soit complètement mélangé. Cela prend habituellement environ 60 secondes, mais cela peut prendre jusqu'à 90 secondes. L'agitation ne doit être arrêtée que lorsque la suspension est homogène et blanche, et que toute la poudre située au fond du flacon est dissoute. Après reconstitution, le médicament doit être utilisé immédiatement avant que la suspension ne précipite. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la suspension doit être reconstituée à nouveau en remuant le flacon juste avant l'injection. Le volume approprié doit être prélevé à l'aide d'une seringue stérile munie d'une aiguille stérile de 26 Gauge. Le flacon doit être retourné avec la seringue à l'intérieur, l'extrémité de l'aiguille devant être placée dans la suspension qui doit être prélevée lentement. Pour expulser les petites bulles d'air, la seringue doit être tapotée doucement. La poudre doit être dissoute de manière homogène dans le solvant avant administration. La seringue doit être maintenue en position verticale et une légère pression doit être appliquée sur le piston jusqu'à ce qu'une petite goutte de suspension apparaisse à l'extrémité de l'aiguille. Le site d'injection doit être nettoyé avec une compresse imbibée d'alcool et la suspension, injectée en 5 secondes.

La rubrique 3 de la notice contient des informations détaillées sur l'administration de ce médicament.

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

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Allemagne
Tel : +49 (0) 7121 948 7756
Fax : +49 (0) 7121 346 255
e-mail : info@biopartners.de

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/849/002

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

Date de première autorisation : 05 août 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Somatropin Biopartners 7 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 7 mg de somatropine* (correspondant à 21 UI).

Après reconstitution, 0,7 mL de suspension contient 7 mg de somatropine (10 mg/mL).

*produite dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Poudre blanche ou presque blanche. Le solvant est un liquide huileux limpide.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Somatropin Biopartners est indiqué dans le traitement de substitution de l'hormone de croissance endogène chez les adultes présentant un déficit en hormone de croissance (GH, pour *growth hormone*) apparu durant l'enfance ou à l'âge adulte.

Apparition à l'âge adulte : Les patients présentant un déficit en GH à l'âge adulte sont définis comme des patients souffrant d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue avec au moins un déficit supplémentaire identifié d'une hormone hypophysaire autre que la prolactine. Ces patients doivent subir un seul test dynamique en vue de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en GH.

Apparition durant l'enfance : Chez les patients souffrant d'un déficit isolé en GH apparu durant l'enfance (sans signes de maladie hypothalamo-hypophysaire ni irradiation du crâne), deux tests dynamiques sont recommandés après la fin de la croissance, sauf chez ceux présentant de faibles concentrations en facteur de croissance insulino-mimétique de type I (IGF-I) (< -2 SDS [score de déviation standard]), chez qui on peut envisager de ne pratiquer qu'un seul test. Les valeurs limites du test dynamique doivent être définies avec précision.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le médecin qui pose le diagnostic et qui instaure et suit le traitement avec ce médicament doit avoir une expérience suffisante du diagnostic et de la prise en charge des patients présentant un déficit en GH.

Posologie

Somatropin Biopartners doit être administré par voie sous-cutanée à une concentration de 10 mg/mL.

Dose initiale

Généralement, 2 mg une fois par semaine pour tous les patients, à l'exception des femmes sous œstrogénothérapie orale qui doivent recevoir 3 mg une fois par semaine. Chez les patients âgés ou obèses, des doses plus faibles peuvent s'avérer nécessaires.

Sexe	Dose initiale
Homme	2 mg (6 UI)
Femme (ne prenant pas d'œstrogènes oraux)	2 mg (6 UI)
Femme (sous œstrogènes oraux)	3 mg (9 UI)

Ajustement de la dose :

Dans un premier temps, le taux d'IGF-I des patients doit être évalué toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à ce que le SDS de l'IGF-I soit compris dans l'intervalle cible allant de -0,5 à +1,5. Les échantillons doivent être prélevés 4 jours (Jour 4) après l'administration de la dernière dose. Il est possible que plusieurs ajustements de la dose s'avèrent nécessaires, selon la réponse IGF-I des patients. Pour modifier les taux d'IGF-I, il convient d'ajuster la dose comme indiqué ci-dessous.

SDS de l'IGF-I	Action par rapport à la dose précédente	Modification de la dose suivante
SDS IGF-I inférieur à -1	Augmentation	+1,5 mg (femme sous œstrogènes oraux) +1,0 mg (tous les autres patients)
SDS IGF-I compris entre -1 et +1,5, et augmentation du SDS inférieure à 1 par rapport au début du traitement	Augmentation	+1,5 mg (femme sous œstrogènes oraux) +1,0 mg (tous les autres patients)
SDS IGF-I compris entre -1 et +1,5, et augmentation du SDS supérieure à 1 par rapport au début du traitement	Maintien	Aucune
SDS IGF-I compris entre +1 et +2	Maintien ou diminution, selon l'état clinique	Aucune ou -0,5 mg (tous les patients)
SDS IGF-I supérieur à +2	Diminution	-0,5 mg (tous les patients)

IGF-I = facteur de croissance insulino-mimétique de type I, SDS = score de déviation standard (*standard deviation score*).

Dosage du flacon et volume d'injection en fonction de la dose nécessaire

Dose de somatropine (mg)	Flacon et solvant nécessaires pour la préparation d'une dose*	Volume à injecter (mL)
4,5	Un flacon de 7 mg reconstitué avec 0,9 mL de solvant	0,45
5		0,5
5,5		0,55
6		0,6
6,5		0,65
7		0,7

* Chaque flacon contient un excès de poudre de somatropine pour permettre le prélèvement de la quantité de somatropine nécessaire après reconstitution (voir rubrique 6.6).

Pour d'autres doses, des flacons contenant 2 ou 4 mg de somatropine sont disponibles.

Il convient d'utiliser la dose efficace minimale. L'objectif du traitement est d'atteindre des concentrations d'IGF-I comprises entre -0,5 et +1,5 SDS par rapport à la moyenne ajustée sur l'âge.

Pour atteindre l'objectif du traitement qui a été défini, il est possible que les hommes aient besoin de doses d'hormone de croissance plus faibles que les femmes. L'administration orale d'œstrogènes nécessite une augmentation de la dose chez la femme. Une augmentation de la sensibilité vis-à-vis de l'hormone de croissance (qui se manifeste par une modification du taux d'IGF-I par dose d'hormone de croissance) peut être observée au cours du temps, notamment chez les hommes. Il est par conséquent nécessaire de vérifier tous les 6 mois si la dose d'hormone de croissance est adaptée.

La posologie de la somatropine doit être diminuée en cas d'œdèmes persistant ou de paresthésies sévères, afin d'éviter le développement d'un syndrome du canal carpien.

La dose peut être réduite par paliers de 0,5 mg. Si le médecin estime que les symptômes ayant conduit à une réduction de la dose ont disparu, la dose peut être maintenue au niveau diminué ou augmentée selon le schéma d'ajustement posologique décrit ci-dessus. Si les symptômes réapparaissent après augmentation de la dose, alors cette dernière doit être maintenue à la dose inférieure précédemment utilisée.

Populations particulières

Personnes plus âgées

L'expérience du traitement par la somatropine chez les patients âgés de plus de 60 ans est limitée. Il est possible que la dose nécessaire diminue avec l'âge.

Insuffisants rénaux/hépatiques

Aucune information n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique et aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Somatropin Biopartners 7 mg dans la population pédiatrique dans l'indication de traitement à long terme du retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène. Pour le traitement des enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans, il convient d'utiliser les flacons de 10 mg et 20 mg disponibles pour ce médicament.

Mode d'administration

Le patient ou son aidant doivent recevoir une formation pour bien comprendre la procédure d'administration avant d'être autorisés à procéder à l'(auto-)injection du médicament.

Somatropin Biopartners est administré par voie sous-cutanée une fois par semaine. Après reconstitution, l'injection doit être effectuée immédiatement.

L'injection sous-cutanée doit toujours être effectuée au même moment de la journée afin d'optimiser l'observance du traitement et le site d'injection doit varier pour éviter une lipoatrophie.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de signes d'activité tumorale. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer celui par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en cas de signes de (reprise de la) croissance tumorale.

- Le traitement par la somatropine ne doit pas être instauré chez les patients souffrant d'une maladie critique aiguë due à des complications consécutives à une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou abdominale, de traumatismes multiples d'origine accidentelle ou d'insuffisance respiratoire aiguë, ou de tout état pathologique similaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tumeurs

Les patients ayant des antécédents de tumeur maligne devront être examinés régulièrement pour vérifier l'absence de toute progression ou récurrence.

Hypertension intracrânienne bénigne

En cas de céphalées sévères ou récurrentes, de problèmes visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est recommandé d'effectuer un examen du fond d'œil à la recherche d'un œdème papillaire. Si l'œdème papillaire est confirmé, un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne doit être envisagé et, le cas échéant, le traitement par l'hormone de croissance doit être interrompu. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de suffisamment d'éléments pour orienter la prise de décision clinique chez les patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par l'hormone de croissance est réinstauré, une surveillance étroite à la recherche d'éventuels symptômes d'hypertension intracrânienne s'avère nécessaire.

Sensibilité à l'insuline

Comme l'hormone de croissance humaine (hGH) peut induire un état de résistance à l'insuline et une hyperglycémie, les patients traités par ce médicament doivent être suivis pour tout signe d'intolérance au glucose. Chez les patients atteints d'un diabète sucré déjà déclaré, il se peut que le traitement antidiabétique ait besoin d'être ajusté lors de l'instauration du traitement par la somatropine. Les patients atteints de diabète ou présentant une intolérance au glucose ou d'autres facteurs de risque de diabète, doivent être surveillés attentivement au cours du traitement par la somatropine.

Fonction thyroïdienne

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3, ce qui pourrait être à l'origine d'une diminution de la concentration sérique en T4 et d'une augmentation de la concentration sérique en T3. Après l'instauration du traitement par l'hormone de croissance, les patients atteints d'une hypothyroïdie centrale subclinique peuvent développer une hypothyroïdie. Si l'hypothyroïdie n'est pas correctement traitée, la réponse à la somatropine peut ne pas être optimale.

Les patients présentant un hypopituitarisme qui reçoivent le traitement de substitution par la thyroxine sont susceptibles de développer un hyperpituitarisme. La fonction thyroïdienne doit par conséquent être attentivement surveillée chez tous les patients.

Fonction surrénalienne

Le traitement par l'hormone de croissance peut faciliter le développement d'une insuffisance surrénalienne et la survenue de crises surrénaliennes potentiellement fatales chez les patients souffrant d'un déficit organique en GH ou de panhypopituitarisme idiopathique. Il est par conséquent indispensable d'évaluer les doses de glucocorticoïdes en conditions basales et en situation de stress, car elles peuvent avoir besoin d'être ajustées lorsque le traitement par l'hormone de croissance est instauré.

Adultes souffrant d'un déficit en GH apparu durant l'enfance

Après la soudure des épiphyses et avant que le traitement de substitution ne soit instauré aux doses recommandées pour l'adulte, les jeunes adultes qui ont été traités pour un déficit en GH pendant leur

enfance doivent être de nouveau examinés pour le déficit en GH en utilisant les critères définis pour les patients adultes (voir rubrique 4.1).

Autres précautions

Ce médicament n'est pas indiqué pour le traitement des patients qui présentent un retard de croissance associé au syndrome de Prader-Willi, sauf s'il est également associé à un déficit avéré en GH. Des cas d'apnée du sommeil ou de mort subite ont été rapportés après le début du traitement par hormone de croissance chez des patients ayant un syndrome de Prader-Willi qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire d'origine non identifiée.

Une injection intramusculaire accidentelle peut entraîner une hypoglycémie.

Anticorps

Certains patients peuvent développer des anticorps dirigés contre ce médicament. Somatropin Biopartners a entraîné la formation d'anticorps chez approximativement 4 % des patients adultes. L'activité de liaison de ces anticorps était faible et leur formation n'a été associée à aucune conséquence clinique.

Excipients

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

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

Un traitement excessif par glucocorticoïdes peut inhiber les effets de l'hGH. La posologie doit être ajustée avec minutie chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par glucocorticoïdes. L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de la thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3) et peut révéler une hypothyroïdie centrale. Par conséquent, il est possible qu'un traitement de substitution par la thyroxine doive être instauré ou ajusté.

L'hormone de croissance diminue la conversion de la cortisone en cortisol et peut révéler un hyposurréalisme central encore non diagnostiqué ou rendre des doses faibles de glucocorticoïdes de substitution inefficaces.

Chez les femmes qui prennent des œstrogènes oraux, une dose plus élevée de somatropine peut s'avérer nécessaire pour atteindre l'objectif du traitement, voir rubrique 4.2.

Les patients diabétiques traités par l'insuline doivent faire l'objet d'un suivi attentif au cours du traitement par la somatropine. Étant donné que l'hGH peut induire une résistance à l'insuline, un ajustement de la dose d'insuline peut s'avérer nécessaire.

L'administration de somatropine peut augmenter la clairance de composés connus comme étant métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. La clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (par exemple les stéroïdes sexuels, les corticostéroïdes, les anticonvulsifs et la ciclosporine) peut être augmentée, ce qui se traduit par de plus faibles taux plasmatiques de ces composés. La signification clinique de ce qui précède n'est pas connue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Somatropin Biopartners n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Des données très limitées sur l'exposition à d'autres préparations contenant de la somatropine en début de grossesse n'ont pas mis en évidence d'issue défavorable de la grossesse. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Au cours d'une grossesse normale, les taux d'hormone de croissance hypophysaire diminuent considérablement après 20 semaines de gestation et à 30 semaines, elle est presque entièrement remplacée par l'hormone de croissance placentaire. Compte tenu de cette particularité, il est peu probable qu'au cours du troisième trimestre de grossesse, la poursuite du traitement de substitution par la somatropine soit nécessaire chez les femmes présentant un déficit en hormone de croissance. Somatropin Biopartners n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'y a eu aucune étude clinique avec Somatropin Biopartners chez la femme qui allaite. On ne sait pas si la somatropine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel ; il est cependant peu probable que la protéine intacte soit absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal du nourrisson. Ce médicament ne sera administré qu'avec prudence chez la femme qui allaite.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal avec d'autres préparations contenant de la somatropine ont mis en évidence des effets indésirables, mais on considère que les données non cliniques disponibles sont insuffisantes pour permettre de tirer des conclusions définitives sur l'utilisation de Somatropin Biopartners chez l'homme (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les essais cliniques ont inclus approximativement 530 patients traités par Somatropin Biopartners. Les effets indésirables qui se sont produits étaient plutôt de nature transitoire et leur gravité était généralement légère à modérée. Le profil de sécurité de Somatropin Biopartners est globalement identique à celui, bien connu, des traitements quotidiens par hormone de croissance. Les effets indésirables qui ont été signalés le plus fréquemment étaient les réactions au site d'injection, les œdèmes périphériques, les céphalées, les myalgies, les arthralgies, les paresthésies, l'hypothyroïdie et la diminution de la thyroxine libre.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors du traitement par Somatropin Biopartners au cours d'une étude clinique contrôlée de 6 mois incluant 151 patients adultes atteints d'un déficit en GH apparu à l'âge adulte ou durant l'enfance et au cours d'une étude d'extension de 6 mois. Les autres effets indésirables qui proviennent de publications relatives aux traitements quotidiens par hormone de croissance sont indiqués par un astérisque.

La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Infections et infestations

Fréquent : Herpès

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)

Fréquent : Progression tumorale (1 cas de progression tumorale chez une patiente avec des antécédents de neurofibromatose et de radiothérapie), acrochordon, craniopharyngiome

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : Diminution ou augmentation de la numération des globules blancs, élévation du taux d'hémoglobine glycosylée, diminution du taux d'hémoglobine

Affections du système immunitaire

Fréquent : Production d'anticorps dirigés contre l'hormone de croissance

Affections endocriniennes

Fréquent : Insuffisance surrénale, diminution de la thyroxine libre, diminution de la triiodothyronine libre, augmentation de la TSH sanguine, hypothyroïdie*

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : Légère hyperglycémie*

Fréquent : Altération de la glycémie à jeun, hyperlipidémie, augmentation de l'insulinémie, augmentation de la cholestérolémie, diminution de la natrémie, augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la glycémie, augmentation ou diminution du taux d'HDL, augmentation du taux de LDL

Fréquence indéterminée : Résistance à l'insuline*

Affections psychiatriques

Fréquent : Insomnies

Affections du système nerveux

Très fréquent : Céphalées

Fréquent : Paresthésie, hypoesthésie, syndrome du canal carpien, vertiges, somnolence

Rare : Hypertension intracrânienne bénigne*

Affections oculaires

Fréquent : Conjonctivite, diminution de l'acuité visuelle

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : Vertige

Affections cardiaques

Fréquent : Tachycardie, fréquence cardiaque anormale/irrégulière

Affections vasculaires

Fréquent : Hypertension, augmentation de la pression artérielle

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Épistaxis

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées

Affections hépatobiliaires

Fréquent : Hyperbilirubinémie, cholécystite, tests de la fonction hépatique anormaux

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Gonflement du visage, acné, dermatite allergique, hyperhidrose, urticaire, éruption cutanée

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Douleurs dorsales, douleurs dans les extrémités, arthralgie, douleurs dans l'épaule, raideur musculo-squelettique, faiblesse musculaire, sensation de lourdeur, tendinite, gonflement des articulations, arthrite, douleurs musculo-squelettiques, myalgie*

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Hématurie, augmentation du taux d'acide urique sanguin, augmentation de la créatinine sanguine

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : Douleurs au niveau des mamelons

Peu fréquent : Gynécomastie*

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Œdème périphérique, œdème (local et généralisé)*

Fréquent : Fatigue, douleurs, asthénie, œdème du visage, gonflement local, œdème, soif, malaise, douleurs thoraciques, prise de poids, douleur au site d'injection

Investigations

Fréquent : Élévation de la phosphorémie, augmentation ou diminution du taux d'IGF

Description d'effets indésirables spécifiques

Immunogénicité

Certains patients peuvent développer des anticorps dirigés contre l'hormone de croissance recombinante humaine (rhGH). Somatropin Biopartners a entraîné la formation d'anticorps chez approximativement 4 % des patients adultes. L'activité de liaison de ces anticorps était faible et leur formation n'a été associée à aucune conséquence clinique.

De faibles titres en anticorps dirigés contre les protéines de la cellule hôte (anticorps anti-protéines de *S. cerevisiae*), similaires à ceux observés dans la population normale non traitée, ont été détectés chez certains patients traités avec ce médicament. Il est peu probable que la production de ces anticorps, qui possèdent une faible activité de liaison, ait un effet sur le plan clinique.

Tumeurs

Des cas de récurrences de tumeurs malignes et bénignes, de tumeurs *de novo* et de tumeurs secondaires présentant une relation temporelle avec le traitement par la somatropine ont été signalés.

Population pédiatrique

À l'exception des réactions au site d'injection et de la formation d'anticorps anti-rhGH qui ont été signalées plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes, le profil de sécurité de Somatropin Biopartners chez l'enfant est similaire à celui observé chez l'adulte.

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

Un surdosage aigu peut engendrer initialement une hypoglycémie et ultérieurement une hyperglycémie. Étant donné que ce médicament est à libération prolongée, les concentrations maximales de l'hormone de croissance sont attendues approximativement 15 heures après l'injection,

voir rubrique 5.2. Un surdosage à long terme peut produire des signes et symptômes de gigantisme et/ou d'acromégalie similaires aux effets connus d'un excès d'hGH.

Le traitement est symptomatique. Il n'existe aucun antidote au surdosage de la somatropine. À la suite d'un surdosage, il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, somatropine et analogues, code ATC : H01AC01

La somatropine présente dans ce médicament est une hormone polypeptidique produite par la technologie de l'ADN recombinant. Elle est constituée de 191 acides aminés et a un poids moléculaire de 22 125 daltons. La séquence en acides aminés du principe actif est identique à celle de l'hGH d'origine hypophysaire. La somatropine contenue dans ce médicament est synthétisée dans la levure (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mécanisme d'action

Les effets biologiques de la somatropine présente dans Somatropin Biopartners sont équivalents à ceux de l'hGH d'origine hypophysaire.

La somatropine favorise la synthèse protéique cellulaire et la rétention d'azote. Chez les enfants, le principal effet de la somatropine est la stimulation des cartilages de conjugaison des os longs.

Effets pharmacodynamiques

La somatropine stimule le métabolisme des lipides, elle augmente le taux plasmatique d'acides gras et de cholestérol HDL (lipoprotéine à haute densité) et réduit le cholestérol plasmatique total.

Un traitement par la somatropine a un effet favorable sur la composition de l'organisme des patients qui présentent un déficit en GH en diminuant les réserves de graisse corporelle et en augmentant la masse maigre. Un traitement à long terme des patients qui présentent un déficit en hormone de croissance augmente la densité minérale osseuse.

La somatropine peut induire une résistance à l'insuline. De fortes doses de somatropine peuvent perturber la tolérance au glucose.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de Somatropin Biopartners chez des adultes ayant un déficit en hormone de croissance ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, en groupes parallèles. Cette étude pivot de phase III a inclus 151 patients adultes atteints d'un déficit en GH apparu à l'âge adulte ou durant l'enfance, et a duré 6 mois. Après 6 mois d'un traitement hebdomadaire par Somatropin Biopartners, les patients du groupe Somatropin Biopartners ont présenté une réduction statistiquement significative de 1,6 kg de la masse grasse par rapport aux patients du groupe placebo. Une amélioration similaire a été observée pour les critères d'efficacité secondaires, à savoir l'augmentation de la masse maigre, du taux sérique d'IGF-I et du SDS de l'IGF-I. Les effets ont été conservés au cours de la période de suivi de 6 mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

À la suite de l'administration sous-cutanée hebdomadaire répétée d'une dose moyenne de 4,4 mg de somatropine à libération prolongée à des adultes présentant un déficit en GH, la $C_{\max}$ et le $t_{\max}$ de l'hGH dans le plasma étaient d'environ 4,5 ng/mL et 15 h, respectivement. La demi-vie terminale apparente était d'environ 16,8 h chez les adultes, indiquant vraisemblablement que l'absorption à partir du site d'injection est lente.

Le $t_{\max}$ était plus tardif et la demi-vie plus longue après l'administration de Somatropin Biopartners qu'après l'administration une fois par jour de médicaments à libération immédiate aux mêmes patients, ce qui indique que la libération de l'hGH est plus lente et prolongée à partir du site d'injection de Somatropin Biopartners.

Distribution

Aucune accumulation d'hGH n'a été observée après l'administration répétée de ce médicament.

Biotransformation / Élimination

Le devenir métabolique de l'hGH fait intervenir le catabolisme protéique classique, à la fois dans le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études non cliniques de pharmacocinétique et de pharmacodynamique menées chez le chien et le jeune singe ont montré que Somatropin Biopartners libérait l'hGH recombinante de manière prolongée et augmentait le taux sérique d'IGF-I pendant une longue période pouvant aller jusqu'à 5 à 6 jours.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études effectuées chez l'animal avec ce médicament ne sont pas suffisantes pour évaluer complètement sa toxicité potentielle sur les fonctions de reproduction. Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction portant sur d'autres médicaments à base de somatropine ne montrent aucun élément indiquant un risque accru de réactions indésirables chez l'embryon ou le fœtus. Des doses supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme ont eu des effets indésirables sur les fonctions de reproduction de rats mâles et femelles et de chiens mâles, peut-être en raison du dérèglement de la régulation hormonale. Chez le lapin et le singe, aucun effet indésirable n'a été observé.

Il n'y a pas eu d'études à long terme concernant la carcinogénicité de Somatropin Biopartners. Aucune étude spécifique de tolérance locale n'a eu lieu après injection sous-cutanée à des animaux. Néanmoins, les études de toxicité en administration répétée ont révélé un gonflement et un infiltrat inflammatoire aux sites d'injection.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Hyaluronate de sodium

Phospholipides d'œuf

Phosphate monosodique anhydre

Phosphate disodique anhydre

Solvant :
Triglycérides à chaîne moyenne

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

Après reconstitution : D'un point de vue microbiologique, ce médicament doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre : Flacon (verre de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule amovible bleu clair (aluminium et plastique).
Solvant : Flacon (verre de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule amovible (aluminium et plastique).

Chaque flacon de poudre contient 7 mg de somatropine, chaque flacon de solvant contient 1,5 mL de liquide.

Taille du conditionnement : 4 flacons de poudre et 4 flacons de solvant.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

Somatropin Biopartners 7 mg doit être reconstitué avec 0,9 mL de solvant.

La suspension doit être homogène et blanche.

Le flacon contient un excès de poudre de somatropine pour permettre le prélèvement d'une quantité de somatropine allant jusqu'à 7 mg (0,7 mL de suspension) après reconstitution.

Chaque flacon est à usage unique strict.

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées selon des techniques aseptiques pour garantir la stérilité de la suspension préparée. Le flacon de solvant doit être ramené à température ambiante et le flacon de poudre doit être tapoté et secoué de façon à ce que la poudre bouge librement. Après avoir retiré l'opercule de protection des deux flacons, les bouchons en caoutchouc doivent être nettoyés avec une compresse imbibée d'alcool. Le solvant doit être extrait de son flacon à l'aide d'une seringue graduée de 1 mL munie d'une aiguille de 19 Gauge au minimum. La seringue doit être remplie avec un volume d'air égal au volume de solvant nécessaire pour l'injection, et l'air doit être injecté dans le flacon de solvant pour faciliter le prélèvement de ce dernier. Le flacon doit être retourné avec la seringue à l'intérieur, l'extrémité de l'aiguille devant être placée dans le solvant. Pour retirer toute bulle éventuelle, la seringue doit être tapotée doucement et le piston doit être poussé doucement jusqu'à ce que toutes les bulles soient expulsées de la seringue et de l'aiguille. La seringue doit être remplie avec le volume correct de solvant nécessaire pour l'injection, tel que décrit précédemment,

puis l'aiguille de la seringue doit être retirée du flacon. Le solvant restant ne doit pas être utilisé pour une seconde préparation.

Tout le contenu de la seringue doit être injecté dans le flacon de poudre en maintenant l'aiguille contre la paroi interne du flacon. Sans toucher le bouchon en caoutchouc, le flacon doit être agité énergiquement par rotation jusqu'à ce que le contenu soit complètement mélangé. Cela prend habituellement environ 60 secondes, mais cela peut prendre jusqu'à 90 secondes. L'agitation ne doit être arrêtée que lorsque la suspension est homogène et blanche, et que toute la poudre située au fond du flacon est dissoute. Après reconstitution, le médicament doit être utilisé immédiatement avant que la suspension ne précipite. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la suspension doit être reconstituée à nouveau en remuant le flacon juste avant l'injection. Le volume approprié doit être prélevé à l'aide d'une seringue stérile munie d'une aiguille stérile de 26 Gauge. Le flacon doit être retourné avec la seringue à l'intérieur, l'extrémité de l'aiguille devant être placée dans la suspension qui doit être prélevée lentement. Pour expulser les petites bulles d'air, la seringue doit être tapotée doucement. La poudre doit être dissoute de manière homogène dans le solvant avant administration. La seringue doit être maintenue en position verticale et une légère pression doit être appliquée sur le piston jusqu'à ce qu'une petite goutte de suspension apparaisse à l'extrémité de l'aiguille. Le site d'injection doit être nettoyé avec une compresse imbibée d'alcool et la suspension, injectée en 5 secondes.

La rubrique 3 de la notice contient des informations détaillées sur l'administration de ce médicament.

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

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Allemagne
Tel : +49 (0) 7121 948 7756
Fax : +49 (0) 7121 346 255
e-mail : info@biopartners.de

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/849/003

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

Date de première autorisation : 05 août 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Somatropin Biopartners 10 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 10 mg de somatropine* (correspondant à 30 UI).

Après reconstitution, 0,5 mL de suspension contient 10 mg de somatropine (20 mg/mL).

*produite dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Poudre blanche ou presque blanche. Le solvant est un liquide huileux limpide.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Somatropin Biopartners est indiqué chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans dans le traitement à long terme du retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le médecin qui pose le diagnostic et qui instaure et suit le traitement avec ce médicament doit avoir une expérience suffisante du diagnostic et de la prise en charge des patients présentant un déficit en hormone de croissance (GH, pour *Growth Hormone*).

Posologie

La posologie recommandée et maximale est de 0,5 mg/kg/semaine et ne doit pas être dépassée. Chez les enfants, Somatropin Biopartners doit être administré par voie sous-cutanée à une concentration de 20 mg/mL. Pour les instructions relatives à la posologie, voir le tableau ci-dessous.

Il est recommandé de ne pas dépasser un volume d'injection maximum d'1 mL, ce qui correspond à une dose de 20 mg de somatropine, par site d'injection.

Somatropin Biopartners 20 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée est disponible pour les enfants de plus de 20 kg.

Pour les enfants de plus de 40 kg, il est possible d'utiliser deux flacons en fonction du poids corporel (un flacon de 10 mg et un flacon de 20 mg ou deux flacons de 20 mg), comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Le volume d'injection maximum par site d'injection ne doit pas être supérieur à 1 mL. Par

conséquent, chez les enfants de plus de 40 kg, à qui il s'avère nécessaire d'administrer plus d'1 mL de suspension, le volume d'injection global doit être réparti en parts égales entre deux sites d'injection.

Dose, nombre de flacons, volume d'injection total et nombre d'injections en fonction du poids corporel chez les patients pédiatriques

Poids corporel du patient (kg)	Dose (mg)	Flacons et solvant nécessaires à la préparation d'une dose*	Volume à injecter (mL)	Nombre d'injections par dose
4	2	Un flacon de 10 mg reconstitué avec 0,7 mL de solvant	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11	Un flacon de 20 mg reconstitué avec 1,2 mL de solvant	0,55	
24	12		0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21	Un flacon de 10 mg reconstitué avec 0,7 mL de solvant et Un flacon de 20 mg reconstitué avec 1,2 mL de solvant	1,05	2
44	22		1,1	
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27		1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30		1,5	
62	31	Deux flacons de 20 mg reconstitué avec 1,2 mL de solvant chacun	1,55	
64	32		1,6	
66	33		1,65	
68	34		1,7	
70	35		1,75	
72	36		1,8	
74	37		1,85	
76	38		1,9	
78	39		1,95	
80	40		2,0	

* Chaque flacon contient un excès de poudre de somatropine pour permettre le prélèvement de la quantité de somatropine nécessaire après reconstitution (voir rubrique 6.6).

Le traitement avec ce médicament doit être poursuivi jusqu'à ce que la taille définitive ait été atteinte, ou jusqu'à la soudure des épiphyses.

Lorsque le déficit en hormone de croissance apparu durant l'enfance persiste à l'adolescence, le traitement doit être poursuivi jusqu'au développement somatique complet (en matière de composition corporelle et de masse osseuse par ex). Pour la surveillance, l'obtention d'un pic de masse osseuse normal défini par un T-score > -1 (c.-à-d exprimé en écart-type par rapport à la moyenne du pic de masse osseuse mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X chez l'adulte, en tenant compte du sexe et de l'ethnicité) est l'un des objectifs du traitement durant la période de transition entre l'enfance et l'âge adulte. Lorsqu'un pic de masse osseuse normal est atteint, les patients doivent basculer vers Somatropin Biopartners pour adultes, si cela est cliniquement justifié. Il convient alors de suivre les recommandations posologiques destinées aux adultes.

Populations particulières

Insuffisants rénaux/hépatiques

Aucune information n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique et aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Population pédiatrique (en dessous de l'âge de 2 ans)

Somatropin Biopartners ne doit pas être utilisé chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans.

Mode d'administration

Le patient ou son aidant doivent recevoir une formation pour bien comprendre la procédure d'administration avant d'être autorisés à procéder à l'(auto-)injection du médicament.

Somatropin Biopartners est administré par voie sous-cutanée une fois par semaine. Après reconstitution, l'injection doit être effectuée immédiatement.

L'injection sous-cutanée doit toujours être effectuée au même moment de la journée afin d'optimiser l'observance du traitement et le site d'injection doit varier pour éviter une lipoatrophie.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de signes d'activité tumorale. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer celui par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en cas de signes de (reprise de la) croissance tumorale.
- La somatropine ne doit pas être utilisée pour stimuler la croissance chez des enfants dont les épiphyses sont soudées.
- Le traitement par la somatropine ne doit pas être instauré chez les patients souffrant d'une maladie critique aiguë due à des complications consécutives à une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou abdominale, de traumatismes multiples d'origine accidentelle ou d'insuffisance respiratoire aiguë, ou de tout état pathologique similaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tumeurs

Les patients ayant des antécédents de tumeur maligne devront être examinés régulièrement pour vérifier l'absence de toute progression ou récurrence.

Il n'a pas été démontré que chez les patients pédiatriques, la substitution par l'hormone de croissance a un effet sur le taux de récurrence ou sur la reprise de la croissance des tumeurs intracrâniennes, mais en pratique clinique, il est nécessaire de procéder régulièrement à une imagerie de l'hypophyse chez les patients qui ont des antécédents de pathologie hypophysaire. Chez ces patients, il est recommandé d'effectuer un examen de référence avant l'instauration du traitement de substitution par l'hormone de croissance.

Le risque que les patients pédiatriques ayant des antécédents tumoraux développent une nouvelle tumeur lorsqu'ils sont traités par l'hormone de croissance est accru, notamment si le traitement de la première tumeur a comporté une radiothérapie. Ces patients doivent être avisés des risques avant l'instauration du traitement.

Hypertension intracrânienne bénigne

En cas de céphalées sévères ou récurrentes, de problèmes visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est recommandé d'effectuer un examen du fond d'œil à la recherche d'un œdème papillaire. Si l'œdème papillaire est confirmé, un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne doit être envisagé et, le cas échéant, le traitement par l'hormone de croissance doit être interrompu. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de suffisamment d'éléments pour orienter la prise de décision clinique chez les patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par l'hormone de croissance est réinstauré, une surveillance étroite à la recherche d'éventuels symptômes d'hypertension intracrânienne s'avère nécessaire.

Sensibilité à l'insuline

Comme l'hormone de croissance humaine (hGH) peut induire un état de résistance à l'insuline et une hyperglycémie, les patients traités par ce médicament doivent être suivis pour tout signe d'intolérance au glucose. Chez les patients atteints d'un diabète sucré déjà déclaré, il se peut que le traitement antidiabétique ait besoin d'être ajusté lors de l'instauration du traitement par la somatropine. Les patients atteints de diabète ou présentant une intolérance au glucose ou d'autres facteurs de risque de diabète, doivent être surveillés attentivement au cours du traitement par la somatropine.

Fonction thyroïdienne

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3, ce qui pourrait être à l'origine d'une diminution de la concentration sérique en T4 et d'une augmentation de la concentration sérique en T3. Après l'instauration du traitement par l'hormone de croissance, les patients atteints d'une hypothyroïdie centrale subclinique peuvent développer une hypothyroïdie. Si l'hypothyroïdie n'est pas correctement traitée, la réponse à la somatropine peut ne pas être optimale.

Les patients présentant un hypopituitarisme qui reçoivent le traitement de substitution par la thyroxine sont susceptibles de développer un hyperpituitarisme. La fonction thyroïdienne doit par conséquent être attentivement surveillée chez tous les patients.

Fonction surrénalienne

Le traitement par l'hormone de croissance peut faciliter le développement d'une insuffisance surrénalienne et la survenue de crises surrénaliennes potentiellement fatales chez les patients souffrant d'un déficit organique en GH ou de panhypopituitarisme idiopathique. Il est par conséquent indispensable d'évaluer les doses de glucocorticoïdes en conditions basales et en situation de stress, car elles peuvent avoir besoin d'être ajustées lorsque le traitement par l'hormone de croissance est instauré.

Autres précautions

Ce médicament n'est pas indiqué pour le traitement des patients qui présentent un retard de croissance associé au syndrome de Prader-Willi, sauf s'il est également associé à un déficit avéré en GH. Des cas d'apnée du sommeil ou de mort subite ont été rapportés après le début du traitement par hormone de

croissance chez des patients ayant un syndrome de Prader-Willi qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire d'origine non identifiée.

Une injection intramusculaire accidentelle peut entraîner une hypoglycémie.

Les patients pédiatriques atteints de pathologies endocriniennes, y compris un déficit en GH, peuvent présenter une épiphysiolyse fémorale supérieure plus fréquemment. Tout enfant chez qui une boiterie apparaît au cours du traitement par l'hormone de croissance doit faire l'objet d'une évaluation.

La dose hebdomadaire recommandée chez les enfants (0,5 mg/kg/semaine) ne doit pas être dépassée car les données cliniques avec des doses plus élevées sont limitées dans ce groupe de patients.

Leucémie

Des cas de leucémie ont été signalés chez un petit nombre de patients présentant un déficit en GH, dont certains ayant été traités par la somatropine. Cependant, il n'a pas été démontré que l'incidence de la leucémie est augmentée chez les patients traités par hormone de croissance qui ne présentent pas de facteurs de prédisposition.

Scoliose

Une progression de la scoliose peut se produire chez les patients connaissant une croissance rapide. Étant donné que la somatropine augmente la vitesse de croissance, l'évolution de la scoliose doit être surveillée chez les patients qui ont des antécédents de scoliose et qui sont traités par la somatropine. Il n'a pas été démontré que la somatropine augmentait l'incidence ou la gravité de la scoliose.

Anticorps

Certains patients peuvent développer des anticorps dirigés contre ce médicament. Somatropin Biopartners a entraîné la formation d'anticorps chez approximativement 33 % des patients pédiatriques. L'activité de liaison de ces anticorps était faible et leur formation n'a été associée à aucune conséquence clinique. On peut envisager d'effectuer un test de détection des anticorps dirigés contre la somatropine chez les patients présentant une absence de réponse, en termes de croissance, non expliquée par ailleurs.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection, principalement des gonflements au site d'injection, ont été signalées chez approximativement 43 % des patients pédiatriques. Peu de patients ont arrêté le traitement en raison de réactions au site d'injection, voir rubrique 4.8.

Excipients

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

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

Un traitement excessif par glucocorticoïdes inhibera l'effet de stimulation de la croissance de l'hGH. La posologie doit être ajustée avec minutie chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par glucocorticoïdes afin d'éviter que la croissance ne soit inhibée.

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de la thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3) et peut révéler une hypothyroïdie centrale. Par conséquent, il est possible qu'un traitement de substitution par la thyroxine doive être instauré ou ajusté.

L'hormone de croissance diminue la conversion de la cortisone en cortisol et peut révéler un hyposurrénalisme central encore non diagnostiqué ou rendre des doses faibles de glucocorticoïdes de substitution inefficaces.

Les patients diabétiques traités par l'insuline doivent faire l'objet d'un suivi attentif au cours du traitement par la somatropine. Étant donné que l'hGH peut induire une résistance à l'insuline, un ajustement de la dose d'insuline peut s'avérer nécessaire.

L'administration de somatropine peut augmenter la clairance de composés connus comme étant métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. La clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (par exemple les stéroïdes sexuels, les corticostéroïdes, les anticonvulsifs et la ciclosporine) peut être augmentée, ce qui se traduit par de plus faibles taux plasmatiques de ces composés. La signification clinique de ce qui précède n'est pas connue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Somatropin Biopartners n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Des données très limitées sur l'exposition à d'autres préparations contenant de la somatropine en début de grossesse n'ont pas mis en évidence d'issue défavorable de la grossesse. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Au cours d'une grossesse normale, les taux d'hormone de croissance hypophysaire diminuent considérablement après 20 semaines de gestation et à 30 semaines, elle est presque entièrement remplacée par l'hormone de croissance placentaire. Compte tenu de cette particularité, il est peu probable qu'au cours du troisième trimestre de grossesse, la poursuite du traitement de substitution par la somatropine soit nécessaire chez les femmes présentant un déficit en hormone de croissance. Somatropin Biopartners n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'y a eu aucune étude clinique avec Somatropin Biopartners chez la femme qui allaite. On ne sait pas si la somatropine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel ; il est cependant peu probable que la protéine intacte soit absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal du nourrisson. Ce médicament ne sera administré qu'avec prudence chez la femme qui allaite.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal avec d'autres préparations contenant de la somatropine ont mis en évidence des effets indésirables, mais on considère que les données non cliniques disponibles sont insuffisantes pour permettre de tirer des conclusions définitives sur l'utilisation de Somatropin Biopartners chez l'homme (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les essais cliniques ont inclus approximativement 530 patients traités par Somatropin Biopartners. Les effets indésirables qui se sont produits étaient plutôt de nature transitoire et leur gravité était généralement légère à modérée. Le profil de sécurité de Somatropin Biopartners est globalement identique à celui, bien connu, des traitements quotidiens par hormone de croissance. Les effets indésirables qui ont été signalés le plus fréquemment étaient les réactions au site d'injection, les œdèmes périphériques, les céphalées, les myalgies, les arthralgies, les paresthésies, l'hypothyroïdie et la diminution de la thyroxine libre.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors du traitement par Somatropin Biopartners au cours d'une étude clinique comparative contrôlée de 12 mois menée chez 178 enfants présentant un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène naîfs de tout traitement et au cours d'une étude de recherche de dose. Les autres effets indésirables qui proviennent de publications relatives aux traitements quotidiens par hormone de croissance sont indiqués par un astérisque.

La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Très fréquent : Production d'anticorps dirigés contre l'hormone de croissance (33 %), voir la rubrique « Description d'effets indésirables spécifiques », sous « Immunogénicité »

Affections endocriniennes

Fréquent : Hypercortisolisme (7,7 %), hypothyroïdie (2,2 %), insuffisance corticosurrénale (3,3 %), hypothyroïdie secondaire à un déficit en TSH (2,6 %), diminution de la thyroxine libre (4,4 %), augmentation de la TSH sanguine (2,2 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : Légère hyperglycémie*
Fréquence indéterminée : Résistance à l'insuline*

Affections psychiatriques

Très rare : Insomnies

Affections du système nerveux

Fréquent : Céphalées (4,4 %), léthargie (1,1 %), vertiges (2,6 %)
Rare : Paresthésie*

Affections vasculaires

Rare : Hypertension*

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Vomissements (1,1 %), douleurs abdominales (1,1 %)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Anomalies de la pigmentation (1,1 %)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : arthralgie (1,1 %), douleurs dans les extrémités (5,1 %)

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare : Gynécomastie*

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Gonflement au site d'injection (30,8 %)

Fréquent : Douleur au site d'injection (9,9 %), changement de couleur au site d'injection (8,8 %), érythème au site d'injection (7,7 %), nodule au site d'injection (4,4 %), réaction au site d'injection (1,1 %), chaleur au site d'injection (1,1 %), pyrexie (2,6 %), œdème (local et généralisé)*

Investigations

Fréquent : Diminution de la cortisolémie (2,2 %)

Description d'effets indésirables spécifiques

Réactions au site d'injection

Les effets indésirables qui ont été signalés le plus fréquemment chez les enfants étaient les réactions au site d'injection, la plupart étant d'intensité légère à modérée. Peu de patients ont arrêté le traitement en raison de réactions au site d'injection.

Immunogénicité

Dans l'étude pédiatrique pivot, des réponses anticorps vis-à-vis de la somatropine ont été observées lors d'au minimum deux visites consécutives chez 33 % des patients. Aucun effet n'a été observé sur la sécurité ou l'efficacité. Il est peu probable que les anticorps produits en réponse au traitement par Somatropin Biopartners aient des conséquences sur le plan clinique.

De faibles titres en anticorps dirigés contre les protéines de la cellule hôte (anticorps anti-protéines de *S. cerevisiae*), similaires à ceux observés dans la population normale non traitée, ont été détectés chez certains patients traités avec ce médicament. Il est peu probable que la production de ces anticorps, qui possèdent une faible activité de liaison, ait un effet sur le plan clinique.

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

Un surdosage aigu peut engendrer initialement une hypoglycémie et ultérieurement une hyperglycémie. Étant donné que ce médicament est à libération prolongée, les concentrations maximales de l'hormone de croissance sont attendues approximativement 15 heures après l'injection, voir rubrique 5.2. Un surdosage à long terme peut produire des signes et symptômes de gigantisme et/ou d'acromégalie similaires aux effets connus d'un excès d'hGH.

Le traitement est symptomatique. Il n'existe aucun antidote au surdosage de la somatropine. À la suite d'un surdosage, il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, somatropine et analogues, code ATC : H01AC01

La somatropine présente dans ce médicament est une hormone polypeptidique produite par la technologie de l'ADN recombinant. Elle est constituée de 191 acides aminés et a un poids moléculaire

de 22 125 daltons. La séquence en acides aminés du principe actif est identique à celle de l'hGH d'origine hypophysaire. La somatropine contenue dans ce médicament est synthétisée dans la levure (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mécanisme d'action

Les effets biologiques de la somatropine présente dans Somatropin Biopartners sont équivalents à ceux de l'hGH d'origine hypophysaire.

Chez les enfants, le principal effet de la somatropine est la stimulation des cartilages de conjugaison des os longs. En outre, elle favorise la synthèse protéique cellulaire et la rétention d'azote.

Effets pharmacodynamiques

La somatropine stimule le métabolisme des lipides, elle augmente le taux plasmatique d'acides gras et de cholestérol HDL (lipoprotéine à haute densité) et réduit le cholestérol plasmatique total.

Un traitement par la somatropine a un effet favorable sur la composition de l'organisme des patients qui présentent un déficit en GH en diminuant les réserves de graisse corporelle et en augmentant la masse maigre. Un traitement à long terme des patients qui présentent un déficit en hormone de croissance augmente la densité minérale osseuse.

La somatropine peut induire une résistance à l'insuline. De fortes doses de somatropine peuvent perturber la tolérance au glucose.

Efficacité et sécurité clinique

Dans une étude de phase III multicentrique, randomisée, en groupes parallèles, 178 enfants âgés de 3 à 12 ans atteints d'un déficit en hormone de croissance organique et/ou idiopathique ont été randomisés pour recevoir soit Somatropin Biopartners de manière hebdomadaire (0,5 mg/kg/semaine), soit l'hGH recombinante de manière quotidienne (0,03 mg/kg/jour) pendant 12 mois. Les résultats ont montré que, pour le critère d'évaluation primaire – à savoir la vitesse de croissance après 12 mois –, Somatropin Biopartners en administration hebdomadaire était non inférieur à l'hGH recombinante en administration quotidienne. Des résultats similaires ont été obtenus pour tous les autres paramètres évalués, y compris le SDS (score de déviation standard) de la taille, la maturation osseuse et les taux d'IGF-I et d'IGF BP-3. Une incidence plus élevée de réactions au site d'injection (non graves) et un taux plus élevé de production d'anticorps anti-somatropine (non neutralisants) ont été observés chez les enfants ayant reçu Somatropin Biopartners par rapport à ceux qui ont reçu l'hormone de croissance recombinante quotidiennement (voir également rubriques 4.4 et 4.8).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

À la suite de l'administration sous-cutanée hebdomadaire répétée d'une dose moyenne de 0,5 mg de somatropine à libération prolongée/kg à des enfants prépubères présentant un déficit en hormone de croissance, la C_{max} et le t_{max} de l'hGH dans le plasma étaient d'environ 60,7 ng/mL et 12 h, respectivement. Globalement, sur un intervalle de dose allant de 0,2 à 0,7 mg/kg, la C_{max} et l'ASC ont augmenté de façon presque proportionnelle à la dose chez les enfants prépubères présentant un déficit en hormone de croissance. La demi-vie terminale apparente était d'environ 7,4 h chez les enfants, indiquant vraisemblablement que l'absorption à partir du site d'injection est lente.

Le t_{max} était plus tardif et la demi-vie plus longue après l'administration de Somatropin Biopartners qu'après l'administration une fois par jour de médicaments à libération immédiate aux mêmes patients, ce qui indique que la libération de l'hGH est plus lente et prolongée à partir du site d'injection de Somatropin Biopartners.

Distribution

Aucune accumulation d'hGH n'a été observée après l'administration répétée de ce médicament.

Biotransformation / Élimination

Le devenir métabolique de l'hGH fait intervenir le catabolisme protéique classique, à la fois dans le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études non cliniques de pharmacocinétique et de pharmacodynamique menées chez le chien et le jeune singe ont montré que Somatropin Biopartners libérait l'hGH recombinante de manière prolongée et augmentait le taux sérique d'IGF-I pendant une longue période pouvant aller jusqu'à 5 à 6 jours.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études effectuées chez l'animal avec ce médicament ne sont pas suffisantes pour évaluer complètement sa toxicité potentielle sur les fonctions de reproduction. Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction portant sur d'autres médicaments à base de somatropine ne montrent aucun élément indiquant un risque accru de réactions indésirables chez l'embryon ou le fœtus. Des doses supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme ont eu des effets indésirables sur les fonctions de reproduction de rats mâles et femelles et de chiens mâles, peut-être en raison du dérèglement de la régulation hormonale. Chez le lapin et le singe, aucun effet indésirable n'a été observé.

Il n'y a pas eu d'études à long terme concernant la carcinogénicité de Somatropin Biopartners. Aucune étude spécifique de tolérance locale n'a eu lieu après injection sous-cutanée à des animaux. Néanmoins, les études de toxicité en administration répétée ont révélé un gonflement et un infiltrat inflammatoire aux sites d'injection.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Hyaluronate de sodium

Phospholipides d'œuf

Phosphate monosodique anhydre

Phosphate disodique anhydre

Solvant :

Triglycérides à chaîne moyenne

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

Après reconstitution : D'un point de vue microbiologique, ce médicament doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre : Flacon (verre de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule amovible vert clair (aluminium et plastique).

Solvant : Flacon (verre de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule amovible (aluminium et plastique).

Chaque flacon de poudre contient 10 mg de somatropine ; chaque flacon de solvant contient 1,5 mL de liquide.

Tailles du conditionnement :

1 flacon de poudre et 1 flacon de solvant.

4 flacons de poudre et 4 flacons de solvant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

Somatropin Biopartners 10 mg doit être reconstitué avec 0,7 mL de solvant.

La suspension doit être homogène et blanche.

Le flacon de 10 mg contient un excès de poudre de somatropine pour permettre le prélèvement d'une quantité de somatropine allant jusqu'à 10 mg (0,5 mL de suspension) après reconstitution.

Chaque flacon est à usage unique strict.

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées selon des techniques aseptiques pour garantir la stérilité de la suspension préparée. Le flacon de solvant doit être ramené à température ambiante et le flacon de poudre doit être tapoté et secoué de façon à ce que la poudre bouge librement. Après avoir retiré l'opercule de protection des deux flacons, les bouchons en caoutchouc doivent être nettoyés avec une compresse imbibée d'alcool. Le solvant doit être extrait de son flacon à l'aide d'une seringue graduée de 1 mL munie d'une aiguille de 19 Gauge au minimum. La seringue doit être remplie avec un volume d'air égal au volume de solvant nécessaire pour l'injection, et l'air doit être injecté dans le flacon de solvant pour faciliter le prélèvement de ce dernier. Le flacon doit être retourné avec la seringue à l'intérieur, l'extrémité de l'aiguille devant être placée dans le solvant. Pour retirer toute bulle éventuelle, la seringue doit être tapotée doucement et le piston doit être poussé doucement jusqu'à ce que toutes les bulles soient expulsées de la seringue et de l'aiguille. La seringue doit être remplie avec le volume correct de solvant nécessaire pour l'injection, tel que décrit précédemment, puis l'aiguille de la seringue doit être retirée du flacon. Le solvant restant ne doit pas être utilisé pour une seconde préparation.

Tout le contenu de la seringue doit être injecté dans le flacon de poudre en maintenant l'aiguille contre la paroi interne du flacon. Sans toucher le bouchon en caoutchouc, le flacon doit être agité énergiquement par rotation jusqu'à ce que le contenu soit complètement mélangé. Cela prend habituellement environ 60 secondes, mais cela peut prendre jusqu'à 90 secondes. L'agitation ne doit être arrêtée que lorsque la suspension est homogène et blanche, et que toute la poudre située au fond du flacon est dissoute. Après reconstitution, le médicament doit être utilisé immédiatement avant que la suspension ne précipite. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la suspension doit être reconstituée

à nouveau en remuant le flacon juste avant l'injection. Le volume approprié doit être prélevé à l'aide d'une seringue stérile munie d'une aiguille stérile de 26 Gauge. Le flacon doit être retourné avec la seringue à l'intérieur, l'extrémité de l'aiguille devant être placée dans la suspension qui doit être prélevée lentement. Pour expulser les petites bulles d'air, la seringue doit être tapotée doucement. La poudre doit être dissoute de manière homogène dans le solvant avant administration.

La seringue doit être maintenue en position verticale et une légère pression doit être appliquée sur le piston jusqu'à ce qu'une petite goutte de suspension apparaisse à l'extrémité de l'aiguille. Le site d'injection doit être nettoyé avec une compresse imbibée d'alcool et la suspension, injectée en 5 secondes.

La rubrique 3 de la notice contient des informations détaillées sur l'administration de ce médicament.

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

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Allemagne
Tel : +49 (0) 7121 948 7756
Fax : +49 (0) 7121 346 255
e-mail : info@biopartners.de

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/849/004
EU/1/13/849/005

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

Date de première autorisation : 05 août 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Somatropin Biopartners 20 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 20 mg de somatropine* (correspondant à 60 UI).

Après reconstitution, 1 mL de suspension contient 20 mg de somatropine (20 mg/mL).

*produite dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

Poudre blanche ou presque blanche. Le solvant est un liquide huileux limpide.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Somatropin Biopartners est indiqué chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans dans le traitement à long terme du retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le médecin qui pose le diagnostic et qui instaure et suit le traitement avec ce médicament doit avoir une expérience suffisante du diagnostic et de la prise en charge des patients présentant un déficit en hormone de croissance (GH, pour *Growth Hormone*).

Posologie

La posologie recommandée et maximale est de 0,5 mg/kg/semaine et ne doit pas être dépassée. Chez les enfants, Somatropin Biopartners doit être administré par voie sous-cutanée à une concentration de 20 mg/mL. Pour les instructions relatives à la posologie, voir le tableau ci-dessous.

Il est recommandé de ne pas dépasser un volume d'injection maximum d'1 mL, ce qui correspond à une dose de 20 mg de somatropine, par site d'injection.

Somatropin Biopartners 10 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée est disponible pour les enfants jusqu'à 20 kg.

Un flacon de suspension permet de récupérer jusqu'à 20 mg de somatropine, ce qui est suffisant pour les enfants d'un poids corporel allant jusqu'à 40 kg. Pour les enfants de plus de 40 kg, il est possible d'utiliser deux flacons en fonction du poids corporel (un flacon de 10 mg et un flacon de 20 mg ou deux flacons de 20 mg), comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Le volume d'injection maximum

par site d'injection ne doit pas être supérieur à 1 mL. Par conséquent, chez les enfants de plus de 40 kg, à qui il s'avère nécessaire d'administrer plus d'1 mL de suspension, le volume d'injection global doit être réparti en parts égales entre deux sites d'injection.

Dose, nombre de flacons, volume d'injection total et nombre d'injections en fonction du poids corporel chez les patients pédiatriques

Poids corporel du patient (kg)	Dose (mg)	Flacons et solvant nécessaires à la préparation d'une dose*	Volume à injecter (mL)	Nombre d'injections par dose
4	2	Un flacon de 10 mg reconstitué avec 0,7 mL de solvant	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11		0,55	
24	12	Un flacon de 20 mg reconstitué avec 1,2 mL de solvant	0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21	Un flacon de 10 mg reconstitué avec 0,7 mL de solvant et Un flacon de 20 mg reconstitué avec 1,2 mL de solvant	1,05	2
44	22		1,1	
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27		1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30		1,5	
62	31	Deux flacons de 20 mg reconstitué avec 1,2 mL de solvant chacun	1,55	
64	32		1,6	
66	33		1,65	
68	34		1,7	
70	35		1,75	
72	36		1,8	
74	37		1,85	
76	38		1,9	
78	39		1,95	
80	40		2,0	

* Chaque flacon contient un excès de poudre de somatropine pour permettre le prélèvement de la quantité de somatropine nécessaire après reconstitution (voir rubrique 6.6).

Le traitement avec ce médicament doit être poursuivi jusqu'à ce que la taille définitive ait été atteinte, ou jusqu'à la soudure des épiphyses.

Lorsque le déficit en hormone de croissance apparu durant l'enfance persiste à l'adolescence, le traitement doit être poursuivi jusqu'au développement somatique complet (en matière de composition corporelle et de masse osseuse par ex). Pour la surveillance, l'obtention d'un pic de masse osseuse normal défini par un T-score > -1 (c.-à-d exprimé en écart-type par rapport à la moyenne du pic de masse osseuse mesurée par absorptiométrie biphotonique à rayons X chez l'adulte, en tenant compte du sexe et de l'ethnicité) est l'un des objectifs du traitement durant la période de transition entre l'enfance et l'âge adulte. Lorsqu'un pic de masse osseuse normal est atteint, les patients doivent basculer vers Somatropin Biopartners pour adultes, si cela est cliniquement justifié. Il convient alors de suivre les recommandations posologiques destinées aux adultes.

Populations particulières

Insuffisants rénaux/hépatiques

Aucune information n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique et aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Population pédiatrique (en dessous de l'âge de 2 ans)

Somatropin Biopartners ne doit pas être utilisé chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans.

Mode d'administration

Le patient ou son aidant doivent recevoir une formation pour bien comprendre la procédure d'administration avant d'être autorisés à procéder à l'(auto-)injection du médicament.

Somatropin Biopartners est administré par voie sous-cutanée une fois par semaine. Après reconstitution, l'injection doit être effectuée immédiatement.

L'injection sous-cutanée doit toujours être effectuée au même moment de la journée afin d'optimiser l'observance du traitement et le site d'injection doit varier pour éviter une lipoatrophie.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de signes d'activité tumorale. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer celui par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en cas de signes de (reprise de la) croissance tumorale.
- La somatropine ne doit pas être utilisée pour stimuler la croissance chez des enfants dont les épiphyses sont soudées.
- Le traitement par la somatropine ne doit pas être instauré chez les patients souffrant d'une maladie critique aiguë due à des complications consécutives à une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou abdominale, de traumatismes multiples d'origine accidentelle ou d'insuffisance respiratoire aiguë, ou de tout état pathologique similaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tumeurs

Les patients ayant des antécédents de tumeur maligne devront être examinés régulièrement pour vérifier l'absence de toute progression ou récurrence.

Il n'a pas été démontré que chez les patients pédiatriques, la substitution par l'hormone de croissance a un effet sur le taux de récurrence ou sur la reprise de la croissance des tumeurs intracrâniennes, mais en pratique clinique, il est nécessaire de procéder régulièrement à une imagerie de l'hypophyse chez les patients qui ont des antécédents de pathologie hypophysaire. Chez ces patients, il est recommandé d'effectuer un examen de référence avant l'instauration du traitement de substitution par l'hormone de croissance.

Le risque que les patients pédiatriques ayant des antécédents tumoraux développent une nouvelle tumeur lorsqu'ils sont traités par l'hormone de croissance est accru, notamment si le traitement de la première tumeur a comporté une radiothérapie. Ces patients doivent être avisés des risques avant l'instauration du traitement.

Hypertension intracrânienne bénigne

En cas de céphalées sévères ou récurrentes, de problèmes visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est recommandé d'effectuer un examen du fond d'œil à la recherche d'un œdème papillaire. Si l'œdème papillaire est confirmé, un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne doit être envisagé et, le cas échéant, le traitement par l'hormone de croissance doit être interrompu. À l'heure actuelle, on ne dispose pas de suffisamment d'éléments pour orienter la prise de décision clinique chez les patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par l'hormone de croissance est réinstauré, une surveillance étroite à la recherche d'éventuels symptômes d'hypertension intracrânienne s'avère nécessaire.

Sensibilité à l'insuline

Comme l'hormone de croissance humaine (hGH) peut induire un état de résistance à l'insuline et une hyperglycémie, les patients traités par ce médicament doivent être suivis pour tout signe d'intolérance au glucose. Chez les patients atteints d'un diabète sucré déjà déclaré, il se peut que le traitement antidiabétique ait besoin d'être ajusté lors de l'instauration du traitement par la somatropine. Les patients atteints de diabète ou présentant une intolérance au glucose ou d'autres facteurs de risque de diabète, doivent être surveillés attentivement au cours du traitement par la somatropine.

Fonction thyroïdienne

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3, ce qui pourrait être à l'origine d'une diminution de la concentration sérique en T4 et d'une augmentation de la concentration sérique en T3. Après l'instauration du traitement par l'hormone de croissance, les patients atteints d'une hypothyroïdie centrale subclinique peuvent développer une hypothyroïdie. Si l'hypothyroïdie n'est pas correctement traitée, la réponse à la somatropine peut ne pas être optimale.

Les patients présentant un hypopituitarisme qui reçoivent le traitement de substitution par la thyroxine sont susceptibles de développer un hyperpituitarisme. La fonction thyroïdienne doit par conséquent être attentivement surveillée chez tous les patients.

Fonction surrénalienne

Le traitement par l'hormone de croissance peut faciliter le développement d'une insuffisance surrénalienne et la survenue de crises surrénaliennes potentiellement fatales chez les patients souffrant d'un déficit organique en GH ou de panhypopituitarisme idiopathique. Il est par conséquent indispensable d'évaluer les doses de glucocorticoïdes en conditions basales et en situation de stress, car elles peuvent avoir besoin d'être ajustées lorsque le traitement par l'hormone de croissance est instauré.

Autres précautions

Ce médicament n'est pas indiqué pour le traitement des patients qui présentent un retard de croissance associé au syndrome de Prader-Willi, sauf s'il est également associé à un déficit avéré en GH. Des cas

d'apnée du sommeil ou de mort subite ont été rapportés après le début du traitement par hormone de croissance chez des patients ayant un syndrome de Prader-Willi qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire d'origine non identifiée.

Une injection intramusculaire accidentelle peut entraîner une hypoglycémie.

Les patients pédiatriques atteints de pathologies endocriniennes, y compris un déficit en GH, peuvent présenter une épiphysiolyse fémorale supérieure plus fréquemment. Tout enfant chez qui une boiterie apparaît au cours du traitement par l'hormone de croissance doit faire l'objet d'une évaluation.

La dose hebdomadaire recommandée chez les enfants (0,5 mg/kg/semaine) ne doit pas être dépassée car les données cliniques avec des doses plus élevées sont limitées dans ce groupe de patients.

Leucémie

Des cas de leucémie ont été signalés chez un petit nombre de patients présentant un déficit en GH, dont certains ayant été traités par la somatropine. Cependant, il n'a pas été démontré que l'incidence de la leucémie est augmentée chez les patients traités par hormone de croissance qui ne présentent pas de facteurs de prédisposition.

Scoliose

Une progression de la scoliose peut se produire chez les patients connaissant une croissance rapide. Étant donné que la somatropine augmente la vitesse de croissance, l'évolution de la scoliose doit être surveillée chez les patients qui ont des antécédents de scoliose et qui sont traités par la somatropine. Il n'a pas été démontré que la somatropine augmentait l'incidence ou la gravité de la scoliose.

Anticorps

Certains patients peuvent développer des anticorps dirigés contre ce médicament. Somatropin Biopartners a entraîné la formation d'anticorps chez approximativement 33 % des patients pédiatriques. L'activité de liaison de ces anticorps était faible et leur formation n'a été associée à aucune conséquence clinique. On peut envisager d'effectuer un test de détection des anticorps dirigés contre la somatropine chez les patients présentant une absence de réponse, en termes de croissance, non expliquée par ailleurs.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection, principalement des gonflements au site d'injection, ont été signalées chez approximativement 43 % des patients pédiatriques. Peu de patients ont arrêté le traitement en raison de réactions au site d'injection, voir rubrique 4.8.

Excipients

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

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

Un traitement excessif par glucocorticoïdes inhibera l'effet de stimulation de la croissance de l'hGH. La posologie doit être ajustée avec minutie chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant par glucocorticoïdes afin d'éviter que la croissance ne soit inhibée.

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de la thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3) et peut révéler une hypothyroïdie centrale. Par conséquent, il est possible qu'un traitement de substitution par la thyroxine doive être instauré ou ajusté.

L'hormone de croissance diminue la conversion de la cortisone en cortisol et peut révéler un hyposurrénalisme central encore non diagnostiqué ou rendre des doses faibles de glucocorticoïdes de substitution inefficaces.

Les patients diabétiques traités par l'insuline doivent faire l'objet d'un suivi attentif au cours du traitement par la somatropine. Étant donné que l'hGH peut induire une résistance à l'insuline, un ajustement de la dose d'insuline peut s'avérer nécessaire.

L'administration de somatropine peut augmenter la clairance de composés connus comme étant métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. La clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (par exemple les stéroïdes sexuels, les corticostéroïdes, les anticonvulsivants et la ciclosporine) peut être augmentée, ce qui se traduit par de plus faibles taux plasmatiques de ces composés. La signification clinique de ce qui précède n'est pas connue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Somatropin Biopartners n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Des données très limitées sur l'exposition à d'autres préparations contenant de la somatropine en début de grossesse n'ont pas mis en évidence d'issue défavorable de la grossesse. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Au cours d'une grossesse normale, les taux d'hormone de croissance hypophysaire diminuent considérablement après 20 semaines de gestation et à 30 semaines, elle est presque entièrement remplacée par l'hormone de croissance placentaire. Compte tenu de cette particularité, il est peu probable qu'au cours du troisième trimestre de grossesse, la poursuite du traitement de substitution par la somatropine soit nécessaire chez les femmes présentant un déficit en hormone de croissance. Somatropin Biopartners n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'y a eu aucune étude clinique avec Somatropin Biopartners chez la femme qui allaite. On ne sait pas si la somatropine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel ; il est cependant peu probable que la protéine intacte soit absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal du nourrisson. Ce médicament ne sera administré qu'avec prudence chez la femme qui allaite.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal avec d'autres préparations contenant de la somatropine ont mis en évidence des effets indésirables, mais on considère que les données non cliniques disponibles sont insuffisantes pour permettre de tirer des conclusions définitives sur l'utilisation de Somatropin Biopartners chez l'homme (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les essais cliniques ont inclus approximativement 530 patients traités par Somatropin Biopartners. Les effets indésirables qui se sont produits étaient plutôt de nature transitoire et leur gravité était généralement légère à modérée. Le profil de sécurité de Somatropin Biopartners est globalement identique à celui, bien connu, des traitements quotidiens par hormone de croissance. Les effets indésirables qui ont été signalés le plus fréquemment étaient les réactions au site d'injection, les œdèmes périphériques, les céphalées, les myalgies, les arthralgies, les paresthésies, l'hypothyroïdie et la diminution de la thyroxine libre.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors du traitement par Somatropin Biopartners au cours d'une étude clinique comparative contrôlée de 12 mois menée chez 178 enfants présentant un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène naîfs de tout traitement et au cours d'une étude de recherche de dose. Les autres effets indésirables qui proviennent de publications relatives aux traitements quotidiens par hormone de croissance sont indiqués par un astérisque.

La fréquence des effets indésirables mentionnés ci-dessous est définie selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Très fréquent : Production d'anticorps dirigés contre l'hormone de croissance (33 %), voir la rubrique « Description d'effets indésirables spécifiques », sous « Immunogénicité »

Affections endocriniennes

Fréquent : Hypercortisolisme (7,7 %), hypothyroïdie (2,2 %), insuffisance corticosurrénale (3,3 %), hypothyroïdie secondaire à un déficit en TSH (2,6 %), diminution de la thyroxine libre (4,4 %), augmentation de la TSH sanguine (2,2 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : Légère hyperglycémie*
Fréquence indéterminée : Résistance à l'insuline*

Affections psychiatriques

Très rare : Insomnies

Affections du système nerveux

Fréquent : Céphalées (4,4 %), léthargie (1,1 %), vertiges (2,6 %)
Rare : Paresthésie*

Affections vasculaires

Rare : Hypertension*

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Vomissements (1,1 %), douleurs abdominales (1,1 %)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Anomalies de la pigmentation (1,1 %)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : arthralgie (1,1 %), douleurs dans les extrémités (5,1 %)

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare : Gynécomastie*

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Gonflement au site d'injection (30,8 %)

Fréquent : Douleur au site d'injection (9,9 %), changement de couleur au site d'injection (8,8 %), érythème au site d'injection (7,7 %), nodule au site d'injection (4,4 %), réaction au site d'injection (1,1 %), chaleur au site d'injection (1,1 %), pyrexie (2,6 %), œdème (local et généralisé)*

Investigations

Fréquent : Diminution de la cortisolémie (2,2 %)

Description d'effets indésirables spécifiques

Réactions au site d'injection

Les effets indésirables qui ont été signalés le plus fréquemment chez les enfants étaient les réactions au site d'injection, la plupart étant d'intensité légère à modérée. Peu de patients ont arrêté le traitement en raison de réactions au site d'injection.

Immunogénicité

Dans l'étude pédiatrique pivot, des réponses anticorps vis-à-vis de la somatropine ont été observées lors d'au minimum deux visites consécutives chez 33 % des patients. Aucun effet n'a été observé sur la sécurité ou l'efficacité. Il est peu probable que les anticorps produits en réponse au traitement par Somatropin Biopartners aient des conséquences sur le plan clinique.

De faibles titres en anticorps dirigés contre les protéines de la cellule hôte (anticorps anti-protéines de *S. cerevisiae*), similaires à ceux observés dans la population normale non traitée, ont été détectés chez certains patients traités avec ce médicament. Il est peu probable que la production de ces anticorps, qui possèdent une faible activité de liaison, ait un effet sur le plan clinique.

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

Un surdosage aigu peut engendrer initialement une hypoglycémie et ultérieurement une hyperglycémie. Étant donné que ce médicament est à libération prolongée, les concentrations maximales de l'hormone de croissance sont attendues approximativement 15 heures après l'injection, voir rubrique 5.2. Un surdosage à long terme peut produire des signes et symptômes de gigantisme et/ou d'acromégalie similaires aux effets connus d'un excès d'hGH.

Le traitement est symptomatique. Il n'existe aucun antidote au surdosage de la somatropine. À la suite d'un surdosage, il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, somatropine et analogues, code ATC : H01AC01

La somatropine présente dans ce médicament est une hormone polypeptidique produite par la technologie de l'ADN recombinant. Elle est constituée de 191 acides aminés et a un poids moléculaire

de 22 125 daltons. La séquence en acides aminés du principe actif est identique à celle de l'hGH d'origine hypophysaire. La somatropine contenue dans ce médicament est synthétisée dans la levure (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mécanisme d'action

Les effets biologiques de la somatropine présente dans Somatropin Biopartners sont équivalents à ceux de l'hGH d'origine hypophysaire.

Chez les enfants, le principal effet de la somatropine est la stimulation des cartilages de conjugaison des os longs. En outre, elle favorise la synthèse protéique cellulaire et la rétention d'azote.

Effets pharmacodynamiques

La somatropine stimule le métabolisme des lipides, elle augmente le taux plasmatique d'acides gras et de cholestérol HDL (lipoprotéine à haute densité) et réduit le cholestérol plasmatique total.

Un traitement par la somatropine a un effet favorable sur la composition de l'organisme des patients qui présentent un déficit en GH en diminuant les réserves de graisse corporelle et en augmentant la masse maigre. Un traitement à long terme des patients qui présentent un déficit en hormone de croissance augmente la densité minérale osseuse.

La somatropine peut induire une résistance à l'insuline. De fortes doses de somatropine peuvent perturber la tolérance au glucose.

Efficacité et sécurité clinique

Dans une étude de phase III multicentrique, randomisée, en groupes parallèles, 178 enfants âgés de 3 à 12 ans atteints d'un déficit en hormone de croissance organique et/ou idiopathique ont été randomisés pour recevoir soit Somatropin Biopartners de manière hebdomadaire (0,5 mg/kg/semaine), soit l'hGH recombinante de manière quotidienne (0,03 mg/kg/jour) pendant 12 mois. Les résultats ont montré que, pour le critère d'évaluation primaire – à savoir la vitesse de croissance après 12 mois –, Somatropin Biopartners en administration hebdomadaire était non inférieur à l'hGH recombinante en administration quotidienne. Des résultats similaires ont été obtenus pour tous les autres paramètres évalués, y compris le SDS (score de déviation standard) de la taille, la maturation osseuse et les taux d'IGF-I et d'IGF BP-3. Une incidence plus élevée de réactions au site d'injection (non graves) et un taux plus élevé de production d'anticorps anti-somatropine (non neutralisants) ont été observés chez les enfants ayant reçu Somatropin Biopartners par rapport à ceux qui ont reçu l'hormone de croissance recombinante quotidiennement (voir également rubriques 4.4 et 4.8).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

À la suite de l'administration sous-cutanée hebdomadaire répétée d'une dose moyenne de 0,5 mg de somatropine à libération prolongée/kg à des enfants prépubères présentant un déficit en hormone de croissance, la C_{max} et le t_{max} de l'hGH dans le plasma étaient d'environ 60,7 ng/mL et 12 h, respectivement. Globalement, sur un intervalle de dose allant de 0,2 à 0,7 mg/kg, la C_{max} et l'ASC ont augmenté de façon presque proportionnelle à la dose chez les enfants prépubères présentant un déficit en hormone de croissance. La demi-vie terminale apparente était d'environ 7,4 h chez les enfants, indiquant vraisemblablement que l'absorption à partir du site d'injection est lente.

Le t_{max} était plus tardif et la demi-vie plus longue après l'administration de Somatropin Biopartners qu'après l'administration une fois par jour de médicaments à libération immédiate aux mêmes patients, ce qui indique que la libération de l'hGH est plus lente et prolongée à partir du site d'injection de Somatropin Biopartners.

Distribution

Aucune accumulation d'hGH n'a été observée après l'administration répétée de ce médicament.

Biotransformation / Élimination

Le devenir métabolique de l'hGH fait intervenir le catabolisme protéique classique, à la fois dans le foie et les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études non cliniques de pharmacocinétique et de pharmacodynamique menées chez le chien et le jeune singe ont montré que Somatropin Biopartners libérait l'hGH recombinante de manière prolongée et augmentait le taux sérique d'IGF-I pendant une longue période pouvant aller jusqu'à 5 à 6 jours.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études effectuées chez l'animal avec ce médicament ne sont pas suffisantes pour évaluer complètement sa toxicité potentielle sur les fonctions de reproduction. Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction portant sur d'autres médicaments à base de somatropine ne montrent aucun élément indiquant un risque accru de réactions indésirables chez l'embryon ou le fœtus. Des doses supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme ont eu des effets indésirables sur les fonctions de reproduction de rats mâles et femelles et de chiens mâles, peut-être en raison du dérèglement de la régulation hormonale. Chez le lapin et le singe, aucun effet indésirable n'a été observé.

Il n'y a pas eu d'études à long terme concernant la carcinogénicité de Somatropin Biopartners. Aucune étude spécifique de tolérance locale n'a eu lieu après injection sous-cutanée à des animaux. Néanmoins, les études de toxicité en administration répétée ont révélé un gonflement et un infiltrat inflammatoire aux sites d'injection.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

Hyaluronate de sodium

Phospholipides d'œuf

Phosphate monosodique anhydre

Phosphate disodique anhydre

Solvant :

Triglycérides à chaîne moyenne

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

Après reconstitution : D'un point de vue microbiologique, ce médicament doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre : Flacon (verre de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule amovible vert (aluminium et plastique).

Solvant : Flacon (verre de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule amovible (aluminium et plastique).

Chaque flacon de poudre contient 20 mg de somatropine ; chaque flacon de solvant contient 1,5 mL de liquide.

Tailles du conditionnement :

1 flacon de poudre et 1 flacon de solvant.

4 flacons de poudre et 4 flacons de solvant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

Somatropin Biopartners 20 mg doit être reconstitué avec 1,2 mL de solvant.

La suspension doit être homogène et blanche.

Le flacon de 20 mg contient un excès de poudre de somatropine pour permettre le prélèvement d'une quantité de somatropine allant jusqu'à 20 mg (1 mL de suspension) après reconstitution.

Chaque flacon est à usage unique strict.

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées selon des techniques aseptiques pour garantir la stérilité de la suspension préparée. Le flacon de solvant doit être ramené à température ambiante et le flacon de poudre doit être tapoté et secoué de façon à ce que la poudre bouge librement. Après avoir retiré l'opercule de protection des deux flacons, les bouchons en caoutchouc doivent être nettoyés avec une compresse imbibée d'alcool. Le solvant doit être extrait de son flacon à l'aide d'une seringue graduée de 1 mL munie d'une aiguille de 19 Gauge au minimum. La seringue doit être remplie avec un volume d'air égal au volume de solvant nécessaire pour l'injection, et l'air doit être injecté dans le flacon de solvant pour faciliter le prélèvement de ce dernier. Le flacon doit être retourné avec la seringue à l'intérieur, l'extrémité de l'aiguille devant être placée dans le solvant. Pour retirer toute bulle éventuelle, la seringue doit être tapotée doucement et le piston doit être poussé doucement jusqu'à ce que toutes les bulles soient expulsées de la seringue et de l'aiguille. La seringue doit être remplie avec le volume correct de solvant nécessaire pour l'injection, tel que décrit précédemment, puis l'aiguille de la seringue doit être retirée du flacon. Le solvant restant ne doit pas être utilisé pour une seconde préparation.

Tout le contenu de la seringue doit être injecté dans le flacon de poudre en maintenant l'aiguille contre la paroi interne du flacon. Sans toucher le bouchon en caoutchouc, le flacon doit être agité énergiquement par rotation jusqu'à ce que le contenu soit complètement mélangé. Cela prend habituellement environ 60 secondes, mais cela peut prendre jusqu'à 90 secondes. L'agitation ne doit être arrêtée que lorsque la suspension est homogène et blanche, et que toute la poudre située au fond du flacon est dissoute. Après reconstitution, le médicament doit être utilisé immédiatement avant que la suspension ne précipite. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la suspension doit être reconstituée

à nouveau en remuant le flacon juste avant l'injection. Le volume approprié doit être prélevé à l'aide d'une seringue stérile munie d'une aiguille stérile de 26 Gauge. Le flacon doit être retourné avec la seringue à l'intérieur, l'extrémité de l'aiguille devant être placée dans la suspension qui doit être prélevée lentement. Pour expulser les petites bulles d'air, la seringue doit être tapotée doucement. La poudre doit être dissoute de manière homogène dans le solvant avant administration.

La seringue doit être maintenue en position verticale et une légère pression doit être appliquée sur le piston jusqu'à ce qu'une petite goutte de suspension apparaisse à l'extrémité de l'aiguille. Le site d'injection doit être nettoyé avec une compresse imbibée d'alcool et la suspension, injectée en 5 secondes.

La rubrique 3 de la notice contient des informations détaillées sur l'administration de ce médicament.

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

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Allemagne
Tel : +49 (0) 7121 948 7756
Fax : +49 (0) 7121 346 255
e-mail : info@biopartners.de

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/849/006
EU/1/13/849/007

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

Date de première autorisation : 05 août 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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(S) DU/DES PRINCIPLE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) 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(S) DU/DES PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) du (des) principe(s) actif(s) d'origine biologique

LG Life Sciences, Ltd.
129, Seokam-ro
Iksan-si, Jeollabuk-do
Corée du sud

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarow Mazowiecki,
Pologne

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 (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée 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 réalisera les activités 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 minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DE SOMATROPIN BIOPARTNERS 2 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Somatropin Biopartners 2 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
somatropine
Pour adultes

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de poudre contient 2 mg de somatropine (6 UI). Après reconstitution, 0,2 mL de suspension contient 2 mg (10 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : hyaluronate de sodium, phospholipides d'œuf, phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre.
Solvant : triglycérides à chaîne moyenne.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

4 flacons de 2 mg de poudre
4 flacons de 1,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Une fois par semaine

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP
Après reconstitution, utiliser immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS 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**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/849/001 4 flacons de poudre et 4 flacons de solvant

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**

Somatropin Biopartners 2 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

FLACON DE POUDRE 2 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Somatropin Biopartners 2 mg poudre pour suspension injectable à libération prolongée
somatropine
SC
Pour adultes

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 mg (6 UI)

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DE SOMATROPIN BIOPARTNERS 4 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Somatropin Biopartners 4 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
somatropine
Pour adultes

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de poudre contient 4 mg de somatropine (12 UI). Après reconstitution, 0,4 mL de suspension contient 4 mg (10 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : hyaluronate de sodium, phospholipides d'œuf, phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre.
Solvant : triglycérides à chaîne moyenne.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
4 flacons de 4 mg de poudre
4 flacons de 1,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Une fois par semaine

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP
Après reconstitution, utiliser immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS 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**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/849/002 4 flacons de poudre et 4 flacons de solvant

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**

Somatropin Biopartners 4 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

FLACON DE POUDRE 4 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Somatropin Biopartners 4 mg poudre pour suspension injectable à libération prolongée
somatropine
SC
Pour adultes

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

4 mg (12 UI)

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DE SOMATROPIN BIOPARTNERS 7 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Somatropin Biopartners 7 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
somatropine
Pour adultes

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de poudre contient 7 mg de somatropine (21 UI). Après reconstitution, 0,7 mL de suspension contient 7 mg (10 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : hyaluronate de sodium, phospholipides d'œuf, phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre.
Solvant : triglycérides à chaîne moyenne.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
4 flacons de 7 mg de poudre
4 flacons de 1,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Une fois par semaine
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP
Après reconstitution, utiliser immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS 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**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/849/003 4 flacons de poudre et 4 flacons de solvant

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**

Somatropin Biopartners 7 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

FLACON DE POUDRE 7 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Somatropin Biopartners 7 mg poudre pour suspension injectable à libération prolongée
somatropine
SC
Pour adultes

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

7 mg (21 UI)

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR DE SOMATROPIN BIOPARTNERS 10 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Somatropin Biopartners 10 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
somatropine
Pour enfants et adolescents (2 à 18 ans)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de poudre contient 10 mg de somatropine (30 UI). Après reconstitution, 0,5 mL de suspension contient 10 mg (20 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : hyaluronate de sodium, phospholipides d'œuf, phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre.
Solvant : triglycérides à chaîne moyenne.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
1 flacon de 10 mg de poudre
1 flacon de 1,5 mL
4 flacons de 10 mg de poudre
4 flacons de 1,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Une fois par semaine
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP
Après reconstitution, utiliser immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS 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**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/849/004 1 flacon de poudre et 1 flacon de solvant
EU/1/13/849/005 4 flacons de poudre et 4 flacons de solvant

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**

Somatropin Biopartners 10 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

FLACON DE POUDRE 10 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Somatropin Biopartners 10 mg poudre pour suspension injectable à libération prolongée
somatropine
SC
Pour enfants et adolescents (2 à 18 ans)

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mg (30 UI)

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR DE SOMATROPIN BIOPARTNERS 20 MG****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Somatropin Biopartners 20 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
somatropine
Pour enfants et adolescents (2 à 18 ans)

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Un flacon de poudre contient 20 mg de somatropine (60 UI). Après reconstitution, 1 mL de suspension contient 20 mg (20 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : hyaluronate de sodium, phospholipides d'œuf, phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre.
Solvant : triglycérides à chaîne moyenne.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée
20 mg de poudre dans un flacon et 1,5 mL de solvant dans un flacon
1 flacon de 20 mg de poudre
1 flacon de 1,5 mL
4 flacons de 20 mg de poudre
4 flacons de 1,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Une fois par semaine
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après reconstitution, utiliser immédiatement.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS 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

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/849/006 1 flacon de poudre et 1 flacon de solvant
EU/1/13/849/007 4 flacons de poudre et 4 flacons de solvant

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

Somatropin Biopartners 20 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

FLACON DE POUDRE 20 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Somatropin Biopartners 20 mg poudre pour suspension injectable à libération prolongée
somatropine
SC
Pour enfants et adolescents (2 à 18 ans)

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

20 mg (60 UI)

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Somatropin Biopartners

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,5 mL de triglycérides à chaîne moyenne

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Somatropin Biopartners 2 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Somatropin Biopartners 4 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Somatropin Biopartners 7 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Pour adultes

somatropine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez 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 que Somatropin Biopartners et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Somatropin Biopartners
3. Comment utiliser Somatropin Biopartners
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Somatropin Biopartners
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Somatropin Biopartners et dans quel cas est-il utilisé ?

Somatropin Biopartners contient de l'hormone de croissance humaine, également appelée somatropine. L'hormone de croissance régule la croissance et le développement cellulaire.

Ce médicament est utilisé pour traiter les adultes souffrant d'une carence (déficit) en hormone de croissance

- qui présentaient déjà un déficit en hormone de croissance dans leur enfance ou
- qui ne synthétisent plus suffisamment d'hormone de croissance à l'âge adulte.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Somatropin Biopartners ?

N'utilisez jamais Somatropin Biopartners

- si vous êtes allergique à la somatropine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez un cancer ;
Si vous avez une tumeur active (cancer), dites-le à votre médecin. Les tumeurs doivent être inactives et le traitement antitumoral terminé avant que vous ne commenciez le traitement par l'hormone de croissance. Votre médecin arrêtera votre traitement avec ce médicament en cas de signe de croissance tumorale ;
- si vous êtes malade à cause d'une intervention de chirurgie cardiaque ou abdominale importante ;
- si vous êtes traité(e) pour de multiples lésions à la suite d'un accident grave ;
- si vous souffrez subitement de problèmes respiratoires importants.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Somatropin Biopartners si vous :

- êtes un(e) adulte ayant été traité(e) par l'hormone de croissance durant l'enfance :
Votre médecin vous réexaminera pour la présence d'une carence en hormone de croissance avant de recommencer/poursuivre le traitement ;
- êtes atteint(e) d'une maladie héréditaire appelée syndrome de Prader-Willi :
Vous ne devez pas être traité(e) avec ce médicament sauf si vous souffrez également d'une carence en hormone de croissance ;
- avez eu une tumeur :
Votre médecin vous examinera fréquemment afin de s'assurer que la tumeur n'est pas réapparue ;
- présentez des symptômes tels que maux de tête sévères et récurrents, altérations de la vision, nausées et/ou vomissements qui peuvent être dus à une augmentation de la pression dans le crâne pendant le traitement par l'hormone de croissance ;
- présentez un déficit organique en hormone de croissance (carence en hormone de croissance due à des lésions au niveau de l'hypophyse ou de la partie du cerveau appelée hypothalamus) ou une diminution de la sécrétion des hormones synthétisées par l'hypophyse :
Votre médecin contrôlera vos taux d'hormones surrénales (glucocorticoïdes), lesquels peuvent nécessiter un ajustement au début du traitement par l'hormone de croissance.

Suivi médical en cours de traitement

- Il se peut que votre médecin contrôle la quantité de sucre présente dans vos urines ou votre sang car elle peut être affectée par ce médicament.
- Vous devrez subir des tests de la fonction thyroïdienne régulièrement car ce médicament peut affecter la quantité d'hormone thyroïdienne présente dans le sang.
Si la thyroïde ne fonctionne pas correctement, ce médicament risque de ne pas agir aussi efficacement qu'il le devrait.

Enfants et adolescents

Pour le traitement des enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans, il convient d'utiliser les flacons de 10 mg et 20 mg de somatropine.

Autres médicaments et Somatropin Biopartners

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

Avertissez notamment votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris l'un des médicaments suivants. Il est possible qu'il doive ajuster la dose de Somatropin Biopartners ou celle des autres médicaments :

- corticostéroïdes, tels que cortisone ou prednisolone : des médicaments utilisés pour réduire l'inflammation ou l'activité du système immunitaire, pour éviter le rejet d'une greffe ou pour traiter l'asthme
- thyroxine : un médicament utilisé pour traiter une diminution de la fonction de la glande thyroïde
- insuline : un médicament utilisé pour diminuer les taux de sucre dans le sang
- Le médecin vous surveillera attentivement pendant le traitement car l'effet de l'insuline peut être réduit.
- œstrogène oral ou autres hormones sexuelles
- médicaments pour le traitement de l'épilepsie
- ciclosporine : un médicament utilisé pour déprimer le système immunitaire

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas utiliser Somatropin Biopartners si vous êtes enceinte ou essayez de tomber enceinte.

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

On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Si vous vous allaitez, n'utilisez ce médicament que si votre médecin vous spécifie qu'il est absolument nécessaire.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Somatropin Biopartners n'a aucun effet ou que des effets négligeables sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Somatropin Biopartners

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

3. Comment utiliser Somatropin Biopartners ?

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

Ce médicament est injecté une fois par semaine.

La dose sera déterminée par votre médecin comme décrit ci-après. Les doses pour un patient donné peuvent varier et votre médecin prescrira toujours la dose efficace minimale en fonction de vos besoins spécifiques.

Tous les 6 mois, votre médecin vérifiera que votre dose est adaptée.

La dose initiale recommandée est de 2 mg de somatropine injectée une fois par semaine. Pour les femmes prenant des œstrogènes oraux, la dose initiale est généralement de 3 mg injectés une fois par semaine.

Votre médecin peut décider d'utiliser une dose initiale plus faible. Si nécessaire, votre médecin augmentera progressivement cette dose en fonction de votre réponse au traitement et des taux en un facteur de croissance appelé IGF-I présents dans votre sang. Les taux sanguins d'IGF-I doivent être surveillés régulièrement de manière à pouvoir être maintenus dans la plage des valeurs normales correspondant à votre âge et à votre sexe.

Des réductions de la posologie peuvent s'avérer nécessaires :

- chez les patients âgés de plus de 60 ans
- chez les patients qui développent un gonflement tissulaire persistant provoqué par une rétention d'eau ou qui ressentent des sensations anormales telles que picotement, fourmillement et démangeaison
- pour éviter le développement du syndrome du canal carpien où le nerf qui traverse le poignet (le nerf médian) est comprimé, entraînant un engourdissement et des douleurs au niveau de la main
- après utilisation du médicament sur une longue période, en particulier chez les hommes.

Voir également les ajustements pouvant s'avérer nécessaires qui sont décrits dans la rubrique 2 « Autres médicaments et Somatropin Biopartners ».

Mode d'administration

Une fois que la poudre est bien mélangée avec le solvant fourni, ce médicament est injecté sous la peau. Cela signifie qu'après préparation, la suspension est injectée dans le tissu adipeux sous-cutané à l'aide d'une aiguille courte. Après l'injection, l'hormone de croissance est libérée lentement dans votre organisme, sur une période d'environ une semaine.

Les injections doivent toujours être effectuées le même jour de la semaine et au même moment de la journée pour pouvoir s'en rappeler plus facilement.

Si vous vous injectez ce médicament vous-même, on vous expliquera comment préparer et procéder à l'injection. Ne vous injectez pas ce médicament avant d'avoir reçu la formation et d'avoir bien compris la procédure.

Injectez le médicament en suivant les instructions de votre médecin, qui vous précisera également quelle dose utiliser et comment injecter cette dose à partir des flacons qui vous ont été prescrits. Le tissu adipeux sous la peau peut s'amenuiser au niveau du site d'injection lorsque l'administration est répétée au même endroit. Pour éviter cela, changez toujours de site d'injection entre chaque injection. Cela permet à votre peau et à la zone située sous votre peau de récupérer d'une injection avant d'en recevoir une autre au même endroit.

En cas d'injection accidentelle de ce médicament dans le muscle, il est possible que les taux de sucre dans le sang deviennent trop bas. Contactez votre médecin si cela arrive.

Informations sur l'auto-injection de Somatropin Biopartners

Suivez les instructions de manière rigoureuse, étape par étape.

Réunir le matériel suivant avant de commencer :

- fourni dans l'emballage
 - le flacon de Somatropin Biopartners contenant le principe actif
 - le flacon de Somatropin Biopartners contenant 1,5 mL de solvant pour suspension injectable
- non fourni dans l'emballage
 - une seringue stérile munie d'une aiguille de 19 Gauge (19G), ou plus large, pour prélever le solvant
 - une seringue stérile munie d'une aiguille de 26 Gauge (26G) pour l'injection
 - des compresses imbibées d'alcool
 - gaze sèche ou tampon de coton
 - un pansement adhésif

- une boîte pour l'élimination des seringues et aiguilles usagées

Préparation de la suspension

1. Sortir la boîte du réfrigérateur. Se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon et les essuyer avec une serviette propre avant de préparer l'injection. Cela permet d'éviter les infections.
2. Ramener le flacon de solvant à température ambiante en le faisant doucement tourner entre les mains. Tapoter et secouer le flacon de poudre de manière à ce que la poudre bouge librement.
3. Ôter les opercules de protection en haut des deux flacons (voir figure 3a). Nettoyer le bouchon en caoutchouc des deux flacons avec une compresse imbibée d'alcool (figure 3b).

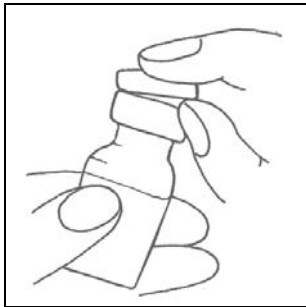


Figure 3a



Figure 3b

4. Utiliser une seringue graduée de 1 mL munie d'une aiguille de 19G minimum pour prélever le solvant de son flacon. Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille et remplir la seringue avec un volume d'air égal au volume de solvant nécessaire pour l'injection, pour faciliter le prélèvement du solvant :
 - 0,4 mL dans une seringue graduée de 1 mL pour Somatropin Biopartners 2 mg
 - 0,6 mL dans une seringue graduée de 1 mL pour Somatropin Biopartners 4 mg
 - 0,9 mL dans une seringue graduée de 1 mL pour Somatropin Biopartners 7 mg

Insérer l'aiguille à travers le centre du bouchon en caoutchouc du flacon de solvant et injecter tout l'air dans le flacon (figure 4).

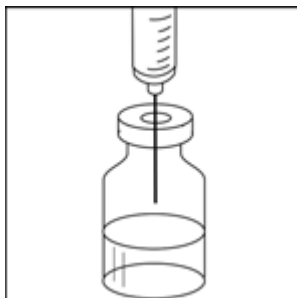


Figure 4

5. Retourner le flacon, avec la seringue à l'intérieur, et placer l'extrémité de l'aiguille dans le solvant (voir figure 5). Prélever lentement le volume de solvant nécessaire. Pour retirer toute bulle éventuelle, tapoter doucement la seringue. Appliquer une légère pression en poussant le piston jusqu'à ce que toutes les bulles soient expulsées de la seringue et de l'aiguille. Continuer à remplir la seringue avec le volume adéquat de solvant nécessaire pour l'injection, comme décrit précédemment. Sortir l'aiguille de la seringue du flacon. Ne pas utiliser le solvant restant pour une seconde préparation !

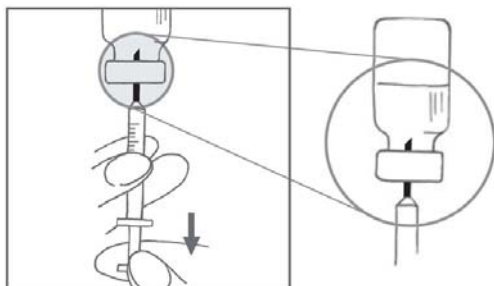


Figure 5

6. Injecter tout le contenu de la seringue dans le flacon de poudre, en dirigeant la seringue contre la paroi du flacon (figure 6). Sortir la seringue et la jeter.

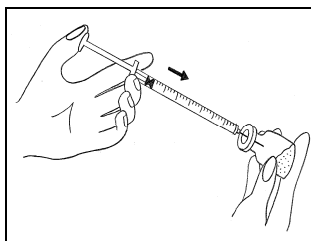


Figure 6

7. Sans toucher le bouchon en caoutchouc avec les doigts, agiter le flacon énergiquement par rotation jusqu'à ce que le contenu soit complètement mélangé. Cela prend habituellement environ 60 secondes, mais cela peut prendre jusqu'à 90 secondes. Arrêter l'agitation uniquement lorsque la suspension est homogène et blanche, et que toute la poudre située au fond du flacon est dissoute. Utiliser la suspension immédiatement car elle peut précipiter si on la laisse à reposer. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez qu'il ne peut pas être mélangé correctement.

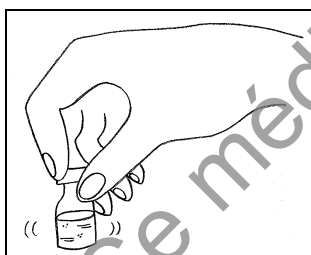


Figure 7

Prélèvement de la suspension

- Nettoyer à nouveau le bouchon en caoutchouc avec une nouvelle compresse imbibée d'alcool. Prendre une autre seringue munie d'une aiguille 26G. Retirer le capuchon protecteur. Insérer l'aiguille bien droite au travers du centre du bouchon en caoutchouc du flacon dans la suspension.

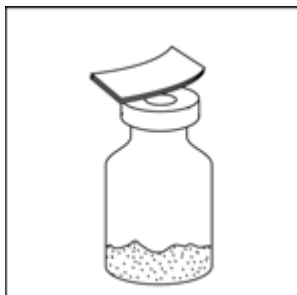


Figure 8

- Retourner le flacon, avec la seringue à l'intérieur, et placer l'extrémité de l'aiguille dans la suspension (voir Figure 9). Prélever la suspension lentement. Comme le mélange est épais, la seringue devrait se remplir lentement. Si le prélèvement s'arrête ou que des bulles apparaissent, tapoter doucement la seringue avec les doigts. Pousser légèrement le piston pour se débarrasser des bulles. Puis continuer à remplir la seringue avec le volume adéquat de suspension, selon les indications du médecin. Retirer la seringue du flacon.

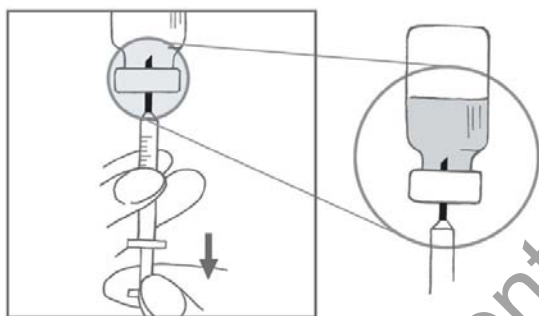


Figure 9

Injection de la suspension

- Tapoter doucement la seringue pour expulser les petites bulles d'air. Tenir la seringue en position verticale. Pousser légèrement le piston jusqu'à ce qu'une petite goutte de suspension apparaisse à l'extrémité de l'aiguille.

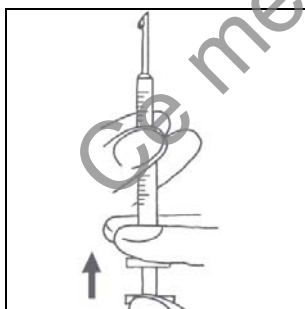


Figure 10

- Nettoyer le site d'injection avec une nouvelle compresse imbibée d'alcool. Ne pas toucher l'aiguille et faire en sorte qu'elle ne touche aucune surface avant l'injection.

12. Pincer doucement la peau qui a été nettoyée, de manière à former un petit pli. Maintenir le pli entre le pouce et l'index durant toute l'injection. Tenir la seringue fermement. Insérer toute l'aiguille dans le pli de la peau en formant un angle droit (90 degrés). Voir figure 12.

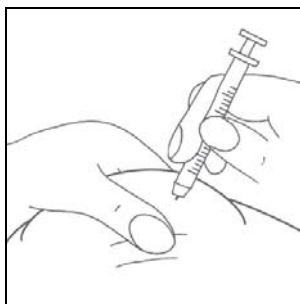


Figure 12

13. Injecter la suspension en 5 secondes en poussant doucement le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide. Relâcher lentement la peau au cours de l'injection. Après l'injection, attendre quelques secondes puis retirer rapidement l'aiguille sans toucher au piston qui doit être encore enfoncé. Appliquer une légère pression sur le site d'injection avec une gaze sèche ou un tampon de coton. Si une goutte de sang apparaît, maintenir la pression pendant quelques instants. Mettre un pansement adhésif sur le site d'injection.

La suspension est à usage unique et immédiat exclusivement. Toute suspension non utilisée après l'injection doit être éliminée.

14. Jeter toutes les aiguilles et seringues utilisées une fois dans de bonnes conditions de sécurité.

Si vous avez utilisé plus de Somatropin Biopartners que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de Somatropin Biopartners que vous n'auriez dû, consultez votre médecin. Si vous avez utilisé trop de Somatropin Biopartners, votre glycémie risque tout d'abord de diminuer et de devenir trop faible. Ensuite, elle peut augmenter et devenir trop élevée. Un surdosage prolongé peut aboutir à une croissance supérieure à la normale des oreilles, du nez, des lèvres, de la langue et des pommettes.

Si vous oubliez d'utiliser Somatropin Biopartners

Ce médicament est utilisé une fois par semaine. Il est important que chaque dose soit utilisée au moment prévu. Si vous oubliez une dose, contactez votre médecin : il vous aidera à déterminer un nouveau schéma posologique. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Somatropin Biopartners

Demandez conseil à votre médecin avant d'arrêter le traitement. Une interruption ou un arrêt prématuré de ce médicament risque de compromettre la réussite du traitement.

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 qui ont été rapportés le plus fréquemment chez les adultes (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10) étaient un gonflement des tissus dû à une rétention hydrique, une légère

augmentation de la quantité de sucre dans le sang et des maux de tête. Les effets indésirables étaient généralement transitoires et légers à modérés.

Le développement de nouvelles tumeurs ou la réapparition de tumeurs anciennes ont été signalés lors du traitement par les hormones de croissance. On ne sait pas à quelle fréquence cela peut se produire, mais si vous pensez que cela vous concerne, contactez votre médecin car il se peut que le traitement doive être arrêté.

Les effets indésirables peuvent se produire aux fréquences suivantes :

Fréquent, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- infection virale connue sous le nom d'herpès
- molluscum pendulum (une forme d'excroissance cutanée bénigne)
- fatigue
- faiblesse, sensation de malaise
- gonflement du visage
- soif
- douleur, douleur thoracique, douleur au site d'injection
- douleur au niveau du dos, des bras, des jambes, des épaules, des os, des articulations
- insomnies
- diminution des sensations, engourdissement et picotement dans les doigts et la paume de la main dus à la compression d'un nerf dans le poignet (syndrome du canal carpien)
- vertiges, somnolence
- raideur musculaire ou rigidité des os, faiblesse dans les muscles, douleurs musculaires, sensation de lourdeur
- inflammation des tendons, gonflement des articulations, inflammation des articulations
- rougissement des yeux, altération de la vision, vertige (une sensation d'étourdissement ou de tournis)
- augmentation de la fréquence cardiaque ou fréquence cardiaque irrégulière
- hypertension artérielle
- saignement de nez
- nausées
- augmentation du taux de bilirubine, une substance produite par le foie
- inflammation de la vésicule biliaire
- acné, augmentation de la sudation, éruption cutanée
- réactions allergiques cutanées telles que rougeur, irritation, démangeaison
- présence de sang dans les urines
- douleurs au niveau des mamelons
- altération de la fonction de la glande surrénale (pouvant s'exprimer sous forme de fatigue)
- altération de la fonction de la glande thyroïde
- augmentation des taux de graisse dans le sang
- prise de poids
- production de substances (anticorps) qui se lient à l'hormone de croissance dans le sang
- altérations des résultats des analyses de sang, telles que modification du nombre de globules blancs ou augmentation des taux d'insuline, de sucre, de sodium ou de certains corps gras dans le sang
- altérations des résultats des tests de la fonction hépatique
- un type de tumeur bénigne du cerveau appelée craniopharyngiome

Peu fréquent, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- augmentation du volume de la poitrine chez l'homme

Rare, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- symptômes d'augmentation de la pression dans le crâne tels que maux de tête sévères et récurrents, altérations de la vision, nausées et/ou vomissements

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

- diminution de la réponse à l'insuline (insulinorésistance)

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 Somatropin Biopartners

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.

Conditions de conservation du médicament avant ouverture

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Durée de conservation après reconstitution avec le solvant

Après préparation, le médicament doit être utilisé immédiatement.

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 Somatropin Biopartners

Le principe actif est la somatropine.

- **Somatropin Biopartners 2 mg** : Un flacon de poudre contient 2 mg de somatropine, correspondant à 6 UI. Après préparation, 0,2 mL de suspension contient 2 mg de somatropine (10 mg/mL).
- **Somatropin Biopartners 4 mg** : Un flacon de poudre contient 4 mg de somatropine, correspondant à 12 UI. Après préparation, 0,4 mL de suspension contient 4 mg de somatropine (10 mg/mL).
- **Somatropin Biopartners 7 mg** : Un flacon de poudre contient 7 mg de somatropine, correspondant à 21 UI. Après préparation, 0,7 mL de suspension contient 7 mg de somatropine (10 mg/mL).

Les autres composants sont le hyaluronate de sodium, les phospholipides d'œuf, le phosphate monosodique anhydre et le phosphate disodique anhydre.

Qu'est-ce que Somatropin Biopartners et contenu de l'emballage extérieur

Somatropin Biopartners est un ensemble de poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. La poudre est blanche à presque blanche, le solvant est un liquide limpide.

- **Somatropin Biopartners 2 mg** : 2 mg (6 UI) de somatropine sous forme de poudre dans un flacon en verre fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule amovible jaune (aluminium et plastique) et 1,5 mL de solvant (triglycérides à chaîne moyenne) dans un flacon

- en verre fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle)
Conditionnement de 4 flacons de poudre et 4 flacons de solvant.
- **Somatropin Biopartners 4 mg** : 4 mg (12 UI) de somatropine sous forme de poudre dans un flacon en verre fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule amovible rose (aluminium et plastique) et 1,5 mL de solvant (triglycérides à chaîne moyenne) dans un flacon en verre fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle)
Conditionnement de 4 flacons de poudre et 4 flacons de solvant.
 - **Somatropin Biopartners 7 mg** : 7 mg (21 UI) de somatropine sous forme de poudre dans un flacon en verre fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule amovible bleu clair (aluminium et plastique) et 1,5 mL de solvant (triglycérides à chaîne moyenne) dans un flacon en verre fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle)
Conditionnement de 4 flacons de poudre et 4 flacons de solvant.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Allemagne
tél : +49 (0)7121 948 7756
fax : +49 (0)7121 346 255
e-mail : info@biopartners.de

Fabricant

Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarow Mazowiecki,
Pologne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Somatropin Biopartners 10 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Somatropin Biopartners 20 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Pour enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans

somatropine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez 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 que Somatropin Biopartners et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Somatropin Biopartners
3. Comment utiliser Somatropin Biopartners
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Somatropin Biopartners
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Somatropin Biopartners et dans quel cas est-il utilisé ?

Somatropin Biopartners contient de l'hormone de croissance humaine, également appelée somatropine. L'hormone de croissance régule la croissance et le développement cellulaire. En stimulant la croissance des cellules des os longs des jambes et de la colonne vertébrale, elle engendre une augmentation de la taille.

Ce médicament est utilisé pour traiter les enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans qui ne sécrètent pas suffisamment d'hormone de croissance et qui ne grandissent pas normalement (retard de croissance). Chez les enfants et les adolescents, il est indiqué pour un usage à long terme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Somatropin Biopartners ?

N'utilisez jamais Somatropin Biopartners

- si vous êtes allergique à la somatropine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez un cancer ;

Si vous avez une tumeur active (cancer), dites-le à votre médecin. Les tumeurs doivent être inactives et le traitement antitumoral terminé avant que vous ne commenciez le traitement par l'hormone de croissance. Votre médecin arrêtera votre traitement avec ce médicament en cas de signe de croissance tumorale ;

- si vous êtes un enfant qui a déjà cessé de grandir ;
- si vous êtes malade à cause d'une intervention de chirurgie cardiaque ou abdominale importante ;
- si vous êtes traité(e) pour de multiples lésions à la suite d'un accident grave ;
- si vous souffrez subitement de problèmes respiratoires importants.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Somatropin Biopartners si vous :

- êtes atteint(e) d'une maladie héréditaire appelée syndrome de Prader-Willi :
Vous ne devez pas être traité(e) avec ce médicament sauf si vous souffrez également d'une carence en hormone de croissance ;
- avez eu une tumeur :
Votre médecin vous examinera fréquemment afin de s'assurer que la tumeur n'est pas réapparue ;
- présentez des symptômes tels que maux de tête sévères et récurrents, altérations de la vision, nausées et/ou vomissements qui peuvent être dus à une augmentation de la pression dans le crâne pendant le traitement par l'hormone de croissance ;
- présentez un déficit organique en hormone de croissance (carence en hormone de croissance due à des lésions au niveau de l'hypophyse ou de la partie du cerveau appelée hypothalamus) ou une diminution de la sécrétion des hormones synthétisées par l'hypophyse :
Votre médecin contrôlera vos taux d'hormones surrénales (glucocorticoïdes), lesquels peuvent nécessiter un ajustement au début du traitement par l'hormone de croissance.

Suivi médical en cours de traitement

- Il se peut que votre médecin contrôle la quantité de sucre présente dans vos urines ou votre sang car elle peut être affectée par ce médicament.
- Vous devrez subir des tests de la fonction thyroïdienne régulièrement car ce médicament peut affecter la quantité d'hormone thyroïdienne présente dans le sang.
Si la thyroïde ne fonctionne pas correctement, ce médicament risque de ne pas agir aussi efficacement qu'il le devrait.
- Informez votre médecin si vous vous mettez à boiter au cours du traitement.
- Si vous avez eu une tumeur, votre médecin vous examinera avant l'instauration du traitement, puis régulièrement pendant le traitement. En cas de tumeur, le traitement devra être arrêté.
- Si vous présentez une courbure anormale de la colonne vertébrale, votre médecin vous suivra pour surveiller toute aggravation de cet état.

Enfants âgés de moins de 2 ans

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans.

Autres médicaments et Somatropin Biopartners

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

Avertissez notamment votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris l'un des médicaments suivants. Il est possible qu'il doive ajuster la dose de Somatropin Biopartners ou celle des autres médicaments :

- corticostéroïdes, tels que cortisone ou prednisolone : des médicaments utilisés pour réduire l'inflammation ou l'activité du système immunitaire, pour éviter le rejet d'une greffe ou pour traiter l'asthme

- thyroxine : un médicament utilisé pour traiter une diminution de la fonction de la glande thyroïde
- insuline : un médicament utilisé pour diminuer les taux de sucre dans le sang
Le médecin vous surveillera attentivement pendant le traitement car l'effet de l'insuline peut être réduit.
- œstrogène oral ou autres hormones sexuelles
- médicaments pour le traitement de l'épilepsie
- ciclosporine : un médicament utilisé pour déprimer le système immunitaire

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas utiliser Somatropin Biopartners si vous êtes enceinte ou essayez de tomber enceinte.

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

On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Si vous allaitez, n'utilisez ce médicament que si votre médecin vous spécifie qu'il est absolument nécessaire.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Somatropin Biopartners n'a aucun effet ou que des effets négligeables sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Somatropin Biopartners

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

3. Comment utiliser Somatropin Biopartners ?

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

Ce médicament est injecté une fois par semaine.

La dose sera déterminée par votre médecin comme décrit ci-après. Les doses pour un patient donné peuvent varier et votre médecin prescrira toujours la dose efficace minimale en fonction de vos besoins spécifiques.

Tous les 6 mois, votre médecin vérifiera que votre dose est adaptée.

La dose recommandée est de 0,5 mg de somatropine par kilogramme de poids corporel injectée une fois par semaine.

La dose hebdomadaire de 0,5 mg de somatropine par kilogramme de poids corporel ne doit pas être dépassée car les données cliniques avec des doses plus élevées sont limitées chez les enfants.

Somatropin Biopartners 10 mg est suffisant pour traiter les enfants pesant jusqu'à 20 kg de poids corporel. Somatropin Biopartners 20 mg est suffisant pour traiter les enfants pesant jusqu'à 40 kg de poids corporel. Si vous pesez plus de 40 kg, il est nécessaire d'utiliser deux flacons.

Le volume d'injection maximum par site d'injection ne doit pas dépasser 1 mL. Par conséquent, si vous pesez plus de 40 kg, le volume d'injection global doit être réparti en parts égales entre deux sites d'injection car il s'avère nécessaire de vous administrer plus d'1 mL de suspension.

Voir également les ajustements pouvant s'avérer nécessaires qui sont décrits dans la rubrique 2 « Autres médicaments et Somatropin Biopartners ».

Mode d'administration

Une fois que la poudre est bien mélangée avec le solvant fourni, ce médicament est injecté sous la peau. Cela signifie qu'après préparation, la suspension est injectée dans le tissu adipeux sous-cutané à l'aide d'une aiguille courte. Après l'injection, l'hormone de croissance est libérée lentement dans votre organisme, sur une période d'environ une semaine.

Les injections doivent toujours être effectuées le même jour de la semaine et au même moment de la journée pour pouvoir s'en rappeler plus facilement.

Si vous vous injectez ce médicament vous-même, on vous expliquera comment préparer et procéder à l'injection. Ne vous injectez pas ce médicament avant d'avoir reçu la formation et d'avoir bien compris la procédure.

Injectez le médicament en suivant les instructions de votre médecin, qui vous précisera également quelle dose utiliser et comment injecter cette dose à partir des flacons qui vous ont été prescrits. Le tissu adipeux sous la peau peut s'amenuiser au niveau du site d'injection lorsque l'administration est répétée au même endroit. Pour éviter cela, changez toujours de site d'injection entre chaque injection. Cela permet à votre peau et à la zone située sous votre peau de récupérer d'une injection avant d'en recevoir une autre au même endroit.

En cas d'injection accidentelle de ce médicament dans le muscle, il est possible que les taux de sucre dans le sang deviennent trop bas. Contactez votre médecin si cela arrive.

Informations sur l'auto-injection de Somatropin Biopartners

Suivez les instructions de manière rigoureuse, étape par étape.

Réunir le matériel suivant avant de commencer :

- fourni dans l'emballage
 - le flacon de Somatropin Biopartners contenant le principe actif
 - le flacon de Somatropin Biopartners contenant 1,5 mL de solvant pour suspension injectable
- non fourni dans l'emballage
 - une seringue stérile munie d'une aiguille de 19 Gauge (19G), ou plus large, pour prélever le solvant
 - une seringue stérile munie d'une aiguille de 26 Gauge (26G) pour l'injection
 - des compresses imbibées d'alcool
 - gaze sèche ou tampon de coton
 - un pansement adhésif
 - une boîte pour l'élimination des seringues et aiguilles usagées

Préparation de la suspension

1. Sortir la boîte du réfrigérateur. Se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon et les essuyer avec une serviette propre avant de préparer l'injection. Cela permet d'éviter les infections.
2. Ramener le flacon de solvant à température ambiante en le faisant doucement tourner entre les mains. Tapoter et secouer le flacon de poudre de manière à ce que la poudre bouge librement.

3. Ôter les opercules de protection en haut des deux flacons (voir figure 3a). Nettoyer le bouchon en caoutchouc des deux flacons avec une compresse imbibée d'alcool (figure 3b).

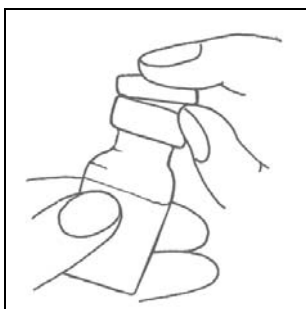


Figure 3a

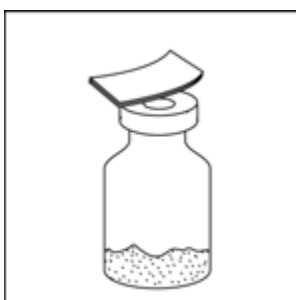


Figure 3b

4. Utiliser une seringue graduée de 1 ou 2 mL munie d'une aiguille de 19G minimum pour prélever le solvant de son flacon. Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille et remplir la seringue avec un volume d'air égal au volume de solvant nécessaire pour l'injection, pour faciliter le prélèvement du solvant :

- 0,7 mL dans une seringue graduée de 1 mL pour Somatropin Biopartners 10 mg
- 1,2 mL dans une seringue graduée de 2 mL pour Somatropin Biopartners 20 mg

Insérer l'aiguille à travers le centre du bouchon en caoutchouc du flacon de solvant et injecter tout l'air dans le flacon (figure 4).

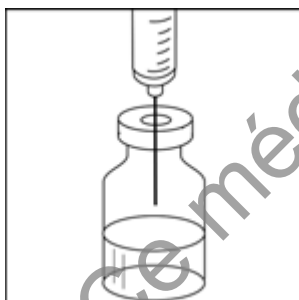


Figure 4

5. Retourner le flacon, avec la seringue à l'intérieur, et placer l'extrémité de l'aiguille dans le solvant (voir figure 5). Prélever lentement le volume de solvant nécessaire. Pour retirer toute bulle éventuelle, tapoter doucement la seringue. Appliquer une légère pression en poussant le piston jusqu'à ce que toutes les bulles soient expulsées de la seringue et de l'aiguille. Continuer à remplir la seringue avec le volume adéquat de solvant nécessaire pour l'injection, comme décrit précédemment. Sortir l'aiguille de la seringue du flacon. Ne pas utiliser le solvant restant pour une seconde préparation !

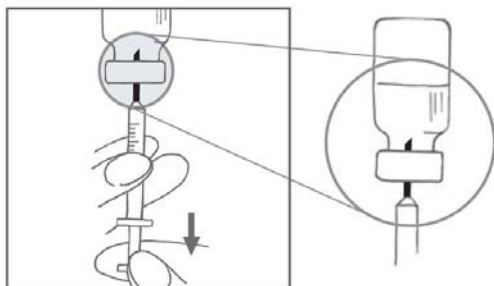


Figure 5

6. Injecter tout le contenu de la seringue dans le flacon de poudre, en dirigeant la seringue contre la paroi du flacon. Sortir la seringue et la jeter.

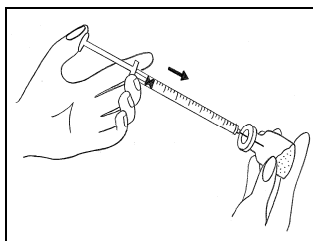


Figure 6

7. Sans toucher le bouchon en caoutchouc avec les doigts, agiter le flacon énergiquement par rotation jusqu'à ce que le contenu soit complètement mélangé. Cela prend habituellement environ 60 secondes, mais cela peut prendre jusqu'à 90 secondes. Arrêter l'agitation uniquement lorsque la suspension est homogène et blanche, et que toute la poudre située au fond du flacon est dissoute. Utiliser la suspension immédiatement car elle peut précipiter si on la laisse à reposer. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez qu'il ne peut pas être mélangé correctement.



Figure 7

Prélèvement de la suspension

- Nettoyer à nouveau le bouchon en caoutchouc avec une nouvelle compresse imbibée d'alcool. Prendre une autre seringue munie d'une aiguille 26G. Retirer le capuchon protecteur. Insérer l'aiguille bien droite au travers du centre du bouchon en caoutchouc du flacon dans la suspension.

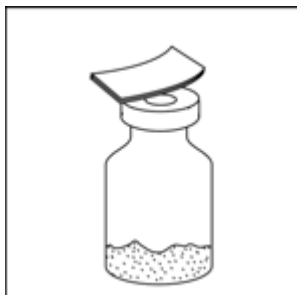


Figure 8

- Retourner le flacon, avec la seringue à l'intérieur, et placer l'extrémité de l'aiguille dans la suspension (voir Figure 9). Prélever la suspension lentement. Comme le mélange est épais, la seringue devrait se remplir lentement. Si le prélèvement s'arrête ou que des bulles apparaissent, tapoter doucement la seringue avec les doigts. Pousser légèrement le piston pour se débarrasser des bulles. Puis continuer à remplir la seringue avec le volume adéquat de suspension, selon les indications du médecin. Retirer la seringue du flacon.

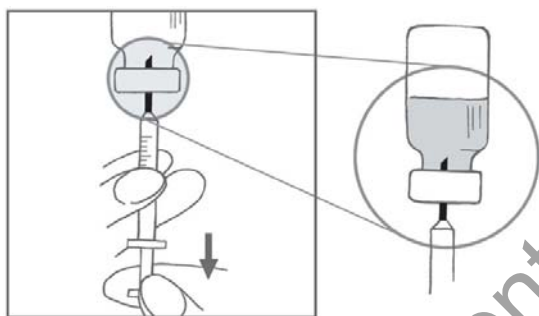


Figure 9

Injection de la suspension

- Tapoter doucement la seringue pour expulser les petites bulles d'air. Tenir la seringue en position verticale. Pousser légèrement le piston jusqu'à ce qu'une petite goutte de suspension apparaisse à l'extrémité de l'aiguille.

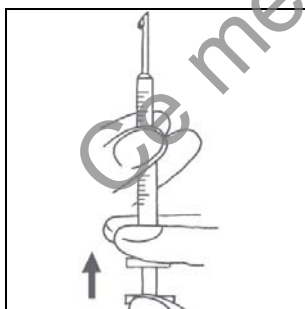


Figure 10

- Nettoyer le site d'injection avec une nouvelle compresse imbibée d'alcool. Ne pas toucher l'aiguille et faire en sorte qu'elle ne touche aucune surface avant l'injection.

12. Pincer doucement la peau qui a été nettoyée, de manière à former un petit pli. Maintenir le pli entre le pouce et l'index durant toute l'injection. Tenir la seringue fermement. Insérer toute l'aiguille dans le pli de la peau en formant un angle droit (90 degrés). Voir figure 12.

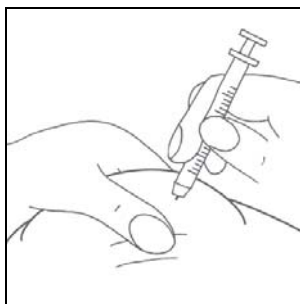


Figure 12

13. Injecter la suspension en 5 secondes en poussant doucement le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide. Relâcher lentement la peau au cours de l'injection. Après l'injection, attendre quelques secondes puis retirer rapidement l'aiguille sans toucher au piston qui doit être encore enfoncé. Appliquer une légère pression sur le site d'injection avec une gaze sèche ou un tampon de coton. Si une goutte de sang apparaît, maintenir la pression pendant quelques instants. Mettre un pansement adhésif sur le site d'injection.

La suspension est à usage unique et immédiat exclusivement. Toute suspension non utilisée après l'injection doit être éliminée.

14. Jeter toutes les aiguilles et seringues utilisées une fois dans de bonnes conditions de sécurité.

Si vous avez utilisé plus de Somatropin Biopartners que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de Somatropin Biopartners que vous n'auriez dû, consultez votre médecin. Si vous avez utilisé trop de Somatropin Biopartners, votre glycémie risque tout d'abord de diminuer et de devenir trop faible. Ensuite, elle peut augmenter et devenir trop élevée. Un surdosage prolongé peut aboutir à une croissance supérieure à la normale des oreilles, du nez, des lèvres, de la langue et des pommettes.

Si vous oubliez d'utiliser Somatropin Biopartners

Ce médicament est utilisé une fois par semaine. Il est important que chaque dose soit utilisée au moment prévu. Si vous oubliez une dose, contactez votre médecin : il vous aidera à déterminer un nouveau schéma posologique. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Somatropin Biopartners

Demandez conseil à votre médecin avant d'arrêter le traitement. Une interruption ou un arrêt prématuré de ce médicament risque de compromettre la réussite du traitement.

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 qui ont été rapportés le plus fréquemment (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10) étaient un gonflement au site d'injection et la production de substances (anticorps) qui se lient

à l'hormone de croissance dans le sang. Les effets indésirables étaient généralement transitoires et légers à modérés.

Le développement de nouvelles tumeurs ou la réapparition de tumeurs anciennes ont été signalés lors du traitement par les hormones de croissance. On ne sait pas à quelle fréquence cela peut se produire, mais si vous pensez que cela vous concerne, contactez votre médecin car il se peut que le traitement doive être arrêté.

Les effets indésirables peuvent se produire aux fréquences suivantes :

Fréquent, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- fatigue ou prise de poids dues à une hypoactivité de la glande thyroïde
- altération de la fonction de la glande surrénale (pouvant s'exprimer sous forme de fatigue)
- légère augmentation de la quantité de sucre dans le sang
- maux de tête, léthargie (manque d'énergie), vertiges
- vomissements, maux d'estomac
- décoloration de la peau
- douleur dans les articulations, les bras ou les jambes
- douleur, décoloration, gonflement, durcissement, rougeur ou sensation de chaleur au site d'injection
- gonflement des tissus
- fièvre
- altérations des taux de certaines hormones dans le sang

Rare, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- sensations anormales telles que picotement, fourmillement et démangeaison
- hypertension artérielle

Très rare, peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- insomnies
- augmentation du volume de la poitrine chez l'homme

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

- diminution de la réponse à l'insuline (insulinorésistance)

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 Somatropin Biopartners

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.

Conditions de conservation du médicament avant ouverture

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Durée de conservation après reconstitution avec le solvant

Après préparation, le médicament doit être utilisé immédiatement.

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 Somatropin Biopartners

Le principe actif est la somatropine.

- **Somatropin Biopartners 10 mg** : Un flacon de poudre contient 10 mg de somatropine, correspondant à 30 UI. Après préparation, 0,5 mL de suspension contient 10 mg de somatropine (20 mg/mL).
- **Somatropin Biopartners 20 mg** : Un flacon de poudre contient 20 mg de somatropine, correspondant à 60 UI. Après préparation, 1 mL de suspension contient 20 mg de somatropine (20 mg/mL).

Les autres composants sont le hyaluronate de sodium, les phospholipides d'œuf, le phosphate monosodique anhydre et le phosphate disodique anhydre.

Qu'est-ce que Somatropin Biopartners et contenu de l'emballage extérieur

Somatropin Biopartners est un ensemble de poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. La poudre est blanche à presque blanche ; le solvant est un liquide limpide.

- **Somatropin Biopartners 10 mg** : 10 mg (30 UI) de somatropine sous forme de poudre dans un flacon en verre fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule amovible vert clair (aluminium et plastique) et 1,5 mL de solvant (triglycérides à chaîne moyenne) dans un flacon en verre fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) – conditionnements de 1 flacon de poudre et 1 flacon de solvant et de 4 flacons de poudre et 4 flacons de solvant.
- **Somatropin Biopartners 20 mg** : 20 mg (60 UI) de somatropine sous forme de poudre dans un flacon en verre fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) et un opercule amovible vert (aluminium et plastique) et 1,5 mL de solvant (triglycérides à chaîne moyenne) dans un flacon en verre fermé par un bouchon en caoutchouc (butyle) – conditionnements de 1 flacon de poudre et 1 flacon de solvant et de 4 flacons de poudre et 4 flacons de solvant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Allemagne
tél : +49 (0)7121 948 7756
fax : +49 (0)7121 346 255
e-mail : info@biopartners.de

Fabricant

Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarow Mazowiecki,
Pologne

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Autres sources d'informations

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

Ce médicament n'est plus autorisé