

### **ANNEXE III**

#### **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT AMENDE DE L'ETAT MEMBRE DE REFERENCE**

**Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui ayant été annexé à la décision  
de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 7 (5)  
Concernant Genotropine et marques apparentées.**

**Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.**

**Après la décision de la Commission, ce RCP sera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par  
les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, ce RCP peut ne pas correspondre à  
la version actuelle.**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

*<Nom de fantaisie>*

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Produite par la technique de l'ADN recombinant sur une souche d'*Escherichia Coli*

*<À compléter si besoin>*

Pour les excipients, cf. 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable. *<Cartouche à double compartiment contenant une poudre blanche dans le compartiment avant et une solution limpide dans le compartiment arrière.>*

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Chez l'enfant

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope ou retard de croissance associé à un syndrome de Turner ou à une insuffisance rénale chronique.

Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille des parents ajustée <-1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié.

#### Chez l'adulte

Traitemennt substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère.

Les patients présentant un déficit somatotrope sévère acquis à l'âge adulte sont définis comme ceux ayant une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue et au moins un autre déficit hormonal hypophysaire, excepté la prolactine. Un seul test dynamique sera pratiqué afin de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en hormone de croissance.

Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance (sans antécédent de pathologie hypothalamo-hypophysaire, ni d'irradiation encéphalique) deux tests dynamiques doivent être pratiqués, sauf en cas de taux bas d'IGF-I (< - 2 DS) ce qui peut être considéré comme un test. Les valeurs limites des tests dynamiques doivent être strictement définies.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

L'injection doit être sous-cutanée et le point d'injection devra varier pour éviter l'apparition de lipoatrophies.

*Retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant:* en général, la posologie recommandée est de 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel par jour ou de 0,7 à 1,0 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour. Des doses plus élevées peuvent être utilisées.

*Syndrome de Prader-Willi, afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle chez l'enfant:* en général, la posologie recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour soit 1,0 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,7 mg. Les enfants dont la vitesse de croissance est inférieure à 1 cm par an et dont les épiphyses sont presque soudées ne devront pas être traités.

*Retard de croissance dans le syndrome de Turner:* la posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, soit 1,4 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour.

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

*Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel :* la posologie habituellement recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel par jour (1 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour) jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (voir section 5.1).

Le traitement devra être interrompu après la première année de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à + 1 DS. Le traitement devra être interrompu si la vitesse de croissance est < 2 cm/an et, si une confirmation est nécessaire, l'âge osseux est > 14 ans (pour les filles) et > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

#### Doses recommandées chez l'enfant

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

*Déficit en hormone de croissance chez l'adulte:* le traitement doit débuter avec une faible dose, de 0,15 à 0,3 mg par jour. La dose peut être augmentée progressivement en fonction des besoins du patient, déterminés par le taux d'IGF-I afin d'obtenir des concentrations d'IGF-I, en fonction de l'âge ne dépassant pas la limite de 2 DS. Les patients dont le taux d'IGF-I est normal au début du traitement devront recevoir de l'hormone de croissance jusqu'à atteindre un taux d'IGF-I dans les limites supérieures de la normale, sans excéder 2 DS. La réponse clinique, de même que les effets indésirables peuvent également guider l'adaptation de la posologie. La dose d'entretien quotidienne excède rarement 1,0 mg par jour. Les femmes peuvent avoir besoin de doses plus élevées que les hommes; les hommes présentant une augmentation de la sensibilité de l'IGF-I au cours du temps. Il existe donc un risque que les femmes, en particulier celles ayant un traitement substitutif oral par les œstrogènes, soient sous-dosées alors que les hommes seraient sur-dosés. Par conséquent, la bonne adaptation de la dose d'hormone somatotrope devra être contrôlée tous les 6 mois. La sécrétion physiologique d'hormone de croissance diminuant avec l'âge, une réduction de la posologie est possible. La dose minimale efficace devra être utilisée.

#### 4.3 Contre-indications

<Nom de fantaisie> ne doit pas être utilisé en cas de tumeur en activité et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer le traitement.

*<Nom de fantaisie>* ne doit pas être utilisé pour améliorer la croissance des enfants dont les épiphyses sont soudées.

Les patients présentant un état critique aigu, souffrant de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme, une insuffisance respiratoire aiguë ou à une situation similaire ne doivent pas être traités par *<Nom de fantaisie>* (pour les patients recevant un traitement de substitution, se reporter à 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le diagnostic et le traitement par *<Nom de fantaisie>* doivent être réalisés et suivis par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients dans les indications thérapeutiques.

##### **Note: ne s'applique pas à Miniquick**

L'apparition d'une myosite constitue un effet secondaire rare qui peut être lié à la présence du conservateur méta-crésol. En cas de myalgie ou de douleur exagérée au niveau du site d'injection une myosite doit être suspectée et si elle est confirmée, une spécialité *<Nom de fantaisie>* ne contenant pas de méta-crésol doit être utilisée.

La somatropine peut induire une insulino-résistance ainsi qu'une hyperglycémie chez certains patients. En conséquence, une intolérance au glucose devra être recherchée. Dans de rares cas, le diagnostic de diabète de type 2 a pu être établi à la suite d'un traitement par somatropine. Toutefois, des facteurs de risque tels qu'une obésité (y compris celle observée chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi), des antécédents familiaux, une corticothérapie ou une intolérance au glucose pré-existante étaient présents, dans la majorité des cas, lors de la survenue de cet effet indésirable. En cas de diabète pré-existant, on pourra être amené à modifier le traitement antidiabétique en début de traitement par la somatropine.

Au cours d'un traitement par la somatropine une augmentation de la conversion de T4 en T3 a été observée ce qui entraîne une diminution de la concentration sérique en T4 et une augmentation de la concentration sérique en T3. En général, les taux périphériques d'hormones thyroïdiennes restent dans les fourchettes de référence des sujets sains. Les effets de la somatropine sur le taux d'hormones thyroïdiennes peuvent avoir une conséquence clinique chez les patients atteints d'une hypothyroïdie infraclinique centrale chez qui une hypothyroïdie peut en théorie se développer.

Inversement, chez les patients recevant un traitement substitutif par la thyroxine, une hyperthyroïdie modérée peut apparaître. Il est donc particulièrement conseillé de contrôler la fonction thyroïdienne après la mise en place d'un traitement par la somatropine et après ajustement de la posologie.

En cas de déficit somatotrope secondaire à un traitement antitumoral, il est recommandé de surveiller les signes éventuels de récidive du processus tumoral.

Chez les patients présentant des troubles endocriniens y compris ceux relatifs à un déficit en hormone de croissance, la survenue d'une épiphysiolyse de la hanche peut être plus fréquente que dans la population générale. Tout enfant présentant une claudication au cours du traitement par la somatropine devra être examiné.

En cas de céphalées sévères ou répétées, de troubles visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est recommandé d'effectuer un fond d'œil afin de dépister un éventuel œdème papillaire. Si celui-ci est confirmé, un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne devra être considéré et s'il y a lieu, le traitement par la somatropine devra être interrompu. L'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander la poursuite du traitement par l'hormone de croissance chez des patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Cependant, l'expérience clinique a montré que la ré-introduction du traitement était souvent possible sans récurrence de l'hypertension intracrânienne. Si le traitement

par l'hormone de croissance est ré-instauré, une surveillance attentive de la survenue de symptômes d'hypertension intracrânienne est nécessaire.

Chez les patients âgés de plus de 60 ans, l'expérience clinique est limitée.

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

Une scoliose est fréquemment observée chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi. Chez tous les enfants, la scoliose est susceptible d'évoluer lors d'une croissance rapide. Les signes de scoliose devront être recherchés au cours du traitement. Toutefois, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'incidence ou de la sévérité de la scoliose au cours du traitement par hormone de croissance.

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

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes médicales ou traitements pouvant expliquer ce retard de croissance devront être exclues avant d'initier le traitement.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement puis annuellement. Chez les patients présentant un risque accru de diabète (par exemple, des antécédents familiaux de diabète, une obésité, une insulino-résistance sévère, acanthosis nigricans), un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale doit être effectué. Si un diabète clinique apparaît, l'hormone de croissance ne devra pas être administrée.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-I avant d'initier le traitement, et par la suite 2 fois par an. Si sur des mesures répétées, les taux d'IGF-I sont supérieures à + 2 DS comparés aux valeurs standard pour l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-I / IGFBP-3 devrait être pris en considération pour l'ajustement de la dose.

L'expérience de l'initiation d'un traitement chez des patients nés petits pour l'âge gestationnel en période pré-pubertaire est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'initier le traitement au cours de cette période. L'expérience chez les patients présentant un syndrome de Silver-Russell est limitée.

Une partie du gain de taille chez des enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel traités par l'hormone de croissance pourrait être perdue si le traitement est interrompu avant que la taille finale ne soit atteinte.

Dans le cas d'une insuffisance rénale chronique, la fonction rénale devra être diminuée de 50 % par rapport à la normale. Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance aura dû être suivie au préalable pendant 1 an avant de mettre en route le traitement. Au cours de cette période, un traitement de l'insuffisance rénale chronique (incluant le contrôle de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et de l'état nutritionnel) devra avoir été instauré et devra être maintenu pendant la durée du traitement.

Le traitement devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

Il n'existe pas à ce jour, de données disponibles sur la taille définitive des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par <Nom de fantaisie>.

Les effets de <Nom de fantaisie> sur l'évolution d'un état critique ont été étudiés dans deux études contrôlées versus placebo chez 522 patients adultes présentant des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme ou une insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité était plus élevée chez les patients traités par 5,3 ou 8 mg de <Nom de fantaisie> par jour par rapport aux patients recevant le placebo, soit 42 % contre 19 %. Compte tenu de ces résultats, ces patients ne devront pas être traités par <Nom de fantaisie>. Etant donné l'absence d'information disponible sur la sécurité d'un traitement substitutif par l'hormone de croissance chez les patients présentant un état critique aigu, les bénéfices de la poursuite du traitement

dans cette situation doivent être mis en balance avec les risques potentiels. Chez tous les patients qui développent un état critique aigu autre ou similaire, le bénéfice possible d'un traitement par *<Nom de fantaisie>* doit être mis en balance avec le risque potentiel.

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

Selon les résultats d'une étude d'interaction réalisée chez des adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance, l'administration de somatropine peut augmenter la clairance des composés métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. En particulier, la clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (exemples : hormones sexuelles stéroïdes, corticostéroïdes, anticonvulsivants et ciclosporine) peut être augmentée entraînant une diminution des taux plasmatiques de ces composés. La conséquence clinique de cet effet est inconnue.

Se reporter au chapitre 4.4 concernant le diabète et les troubles thyroïdiens et au chapitre 4.2. pour l'information concernant le traitement substitutif oral par les œstrogènes.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Il n'y a pas d'expérience clinique du traitement chez la femme enceinte. Les données expérimentales sont incomplètes chez l'animal. Le traitement par *<Nom de fantaisie>* devra être interrompu en cas de grossesse.

Lors d'une grossesse normale les taux d'hormone de croissance hypophysaire diminuent de façon importante après 20 semaines de gestation, ceux-ci étant remplacés presque entièrement par l'hormone de croissance placentaire à environ 30 semaines.

En conséquence, une substitution par la somatropine ne devrait pas être nécessaire en cas de carence en hormone de croissance chez la femme dans le troisième trimestre de la grossesse.

On ne sait si la somatropine passe dans le lait maternel ; cependant, l'absorption gastro-intestinale de la protéine chez l'enfant est très improbable.

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

La somatropine n'a aucune influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Une diminution du volume extracellulaire est observée chez les patients atteints d'un déficit en hormone de croissance. Lorsqu'un traitement par la somatropine est initié, cette diminution est rapidement corrigée. Les effets indésirables liés à la rétention hydrique, tels que œdème périphérique, rigidité des extrémités, arthralgies, myalgies, paresthésies sont fréquents chez les patients adultes. En général, ces effets indésirables sont peu sévères à modérés, ils surviennent dans les premiers mois du traitement et diminuent spontanément ou après une diminution de dose.

La fréquence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée et à l'âge des patients ; elle peut être inversement liée à l'âge des patients lors de l'apparition du déficit en hormone de croissance. Chez les enfants de tels effets indésirables ne sont pas fréquents.

Des réactions cutanées transitoires au point d'injection chez les enfants sont fréquentes.

De rares cas de diabète de type 2 ont été rapportés.

De rares cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été rapportés.

Le syndrome du canal carpien est un effet peu fréquent chez l'adulte.

Chez environ 1 % des patients la somatropine a entraîné la formation d'anticorps. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et aucune modification clinique n'a été associée à leur présence.

### **Néoplasmes, bénins et malins**

*Très rare (< 1/10 000) : Leucémies.*

### **Désordres du système immunitaire**

*Fréquent (> 1/100, < 1/10) : Formation d'anticorps.*

### **Troubles endocriniens**

*Rare (> 1/10 000, < 1/1000) : Diabète de type 2.*

### **Troubles du système nerveux**

*Fréquent (> 1/100, < 1/10) : Paresthésies chez l'adulte.*

*Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) : Syndrome du canal carpien chez l'adulte ; paresthésies chez l'enfant.*

*Rare (> 1/10 000, < 1/1000) : Hypertension intracrânienne bénigne.*

### **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés**

*Fréquent (> 1/100, < 1/10) : Réactions cutanées locales transitoires chez l'enfant.*

### **Affections des muscles squelettiques, des tissus conjonctifs et des os**

*Fréquent (> 1/100, < 1/10) : Rigidité des extrémités, arthralgies, myalgies chez l'adulte.*

*Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) : Rigidité des extrémités, arthralgies, myalgies chez l'enfant.*

### **Manifestations générales et manifestations au point d'injection**

*Fréquent (> 1/100, < 1/10) : Oedèmes périphériques chez l'adulte.*

*Peu fréquent (> 1/1000, < 1/100) : Oedèmes périphériques chez l'enfant.*

Une diminution des taux de cortisol sérique a été rapportée avec la somatropine ; cette diminution peut être liée à la modification des protéines de transport ou à une augmentation de la clairance hépatique. Il est possible que la signification clinique de ces observations soit limitée. Toutefois, la corticothérapie de substitution devra être optimisée avant d'instaurer le traitement par *<Nom de fantaisie>*.

De très rares cas de leucémies ont été rapportés chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et traités par la somatropine cependant la fréquence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage ni d'intoxication n'a été rapporté.

Le surdosage aigu peut conduire initialement à une hypoglycémie, puis secondairement à une hyperglycémie.

Un surdosage peut, à long terme, conduire à des signes et symptômes similaires aux effets connus de l'excès d'hormone de croissance chez l'homme.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Code ATC : H01AC01

La somatropine est une hormone métabolique puissante jouant un rôle important dans le métabolisme des lipides, des glucides et des protéines. La somatropine stimule la croissance linéaire et augmente la vitesse de croissance chez les enfants présentant un déficit en hormone de croissance. Chez les adultes, comme chez les enfants, la somatropine maintient la composition corporelle normale en augmentant la rétention azotée, en stimulant la croissance du muscle squelettique, et en mobilisant les graisses

corporelles. Le tissu adipeux viscéral est très sensible à la somatropine. La somatropine augmente la lipolyse et diminue l'entrée des triglycérides dans les réserves lipidiques de l'organisme. La somatropine augmente les concentrations sériques de IGF-I (Insulin-like Growth Factor I), et IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3).

Par ailleurs, les actions suivantes ont été mises en évidence :

- Métabolisme lipidique: la somatropine est un inducteur des récepteurs hépatiques du LDL cholestérol, et modifie le profil des lipides et des lipoprotéines sériques. En général l'administration de somatropine chez les patients ayant un déficit en hormone de croissance entraîne une diminution des LDL et des apolipoprotéines B sériques. Une diminution du cholestérol total sérique peut aussi être observée.
- Métabolisme glucidique: La somatropine augmente le taux d'insuline mais la glycémie à jeun est généralement inchangée. Les enfants ayant un hypopituitarisme ont parfois des épisodes d'hypoglycémie lorsqu'ils sont à jeun qui peuvent être corrigés par l'administration de somatropine.
- Métabolisme hydroélectrolytique: Le déficit en hormone de croissance s'accompagne d'une diminution des volumes plasmatique et extracellulaire qui augmentent rapidement avec un traitement par la somatropine. La somatropine entraîne une rétention sodée, potassique et du phosphore.
- Métabolisme osseux: La somatropine stimule le renouvellement osseux. Le contenu minéral osseux et la densité osseuse au niveau des sites de charge corporelle augmentent après une administration à long terme de somatropine à des patients ayant un déficit en hormone de croissance et ayant une ostéopénie.
- Capacité physique: La force musculaire et la capacité à l'exercice physique sont améliorées après un traitement à long terme avec la somatropine. La somatropine augmente aussi le débit cardiaque, mais le mécanisme n'a pas encore été élucidé. Une diminution de la résistance périphérique vasculaire peut contribuer à cet effet.

Dans les essais cliniques sur des enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les doses de 0,033 et 0,067 mg/kg de poids corporel par jour ont été utilisées pour un traitement jusqu'à taille finale. Chez 56 patients traités en continu et qui ont atteint (sont proches de) leur taille finale, la variation moyenne par rapport à la taille à l'initiation du traitement était + 1,90 DS (0,033 mg/kg de poids corporel par jour) et + 2,19 DS (0,067 mg/kg de poids corporel par jour). Les données de la littérature suggèrent une croissance tardive de 0,5 DS chez les patients nés petits pour l'âge gestationnel non traités et sans rattrapage spontané de croissance. Les données de sécurité à long terme sont encore limitées.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

La biodisponibilité de *<Nom de fantaisie>* administré par voie sous cutanée est environ de 80 % à la fois chez les sujets sains et les patients ayant un déficit en hormone de croissance. Le taux plasmatique des valeurs de  $C_{max}$  et  $t_{max}$  est de 13 à 35 ng/ml et 3 à 6 heures respectivement après une dose sous-cutanée de 0,035 mg/kg de *<Nom de fantaisie>*.

#### *Elimination*

La demi-vie terminale moyenne de <*Nom de fantaisie*> après administration intraveineuse chez des patients adultes ayant un déficit en hormone de croissance est d'environ 0,4 heures. Cependant, après une administration sous-cutanée, la demi-vie est de 2 à 3 heures. La différence observée est probablement liée à une absorption lente à partir du site d'injection après administration sous-cutanée.

#### *Sous-populations*

La biodisponibilité absolue de <*Nom de fantaisie*> semble similaire chez l'homme et la femme après administration sous-cutanée.

Les informations concernant la pharmacocinétique de la somatropine chez des populations âgées et chez des enfants, dans différentes races et chez des patients atteints d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sont soit inexistantes soit incomplètes.

### **5.3 Données de sécurité pré-cliniques**

Dans les études de toxicité générale, de tolérance locale et de toxicité sur la fonction de reproduction, aucun effet pertinent cliniquement n'a pu être observé. Les résultats des études de génotoxicité in-vivo et in-vitro portant sur des mutations génétiques et l'induction d'aberrations chromosomiques ont été négatives.

Une augmentation de la fragilité des chromosomes a été observée dans une étude in-vitro sur des lymphocytes prélevés chez des patients après un traitement de longue durée par la somatropine et après addition d'un médicament radiomimétique, la bléomycine. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

Dans une autre étude, aucune augmentation d'anomalies chromosomiques n'a été retrouvée dans les lymphocytes des patients traités au long cours par la somatropine.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

<*A compléter si besoin*>

### **6.2 Incompatibilités**

<*A compléter si besoin*>

### **6.3 Durée de conservation**

<*A compléter si besoin*>

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

<*A compléter si besoin*>

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

<*A compléter si besoin*>

### **6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation**

<*A compléter si besoin*>

- 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- 8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**
- 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**
- 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**