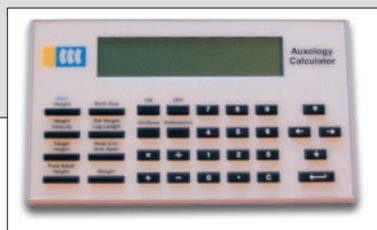
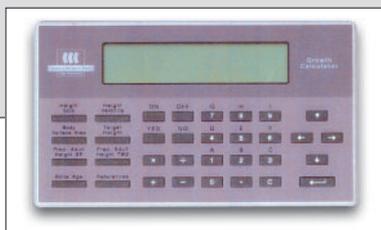


**Rappel des calculateurs électroniques de dose pour les spécialités Genotonorm® (somatropine recombinante) suite à la mise en évidence d'un risque d'erreur dans le calcul de la surface corporelle.**

**(GENOTONORM MINIQUICK® 0,6 mg - 0,8 mg - 1 mg - 1,2 mg - 1,4 mg - 1,6 mg - 1,8 mg et 2 mg / 0,25 ml, poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie ; GENOTONORM® 5,3 mg - 12 mg / 1 ml avec conservateur, poudre et solvant pour solution injectable en cartouche)**



Madame, Monsieur,

Pfizer a eu récemment connaissance que certains des calculateurs électroniques de dose distribués par le laboratoire Pharmacia à compter de 1996 jusqu'en 2001 lors de la présentation des spécialités Genotonorm®, pouvaient dans certaines circonstances présenter un risque d'erreur de calcul de dose.

Nous souhaitons porter à votre connaissance les informations suivantes :

Ces calculateurs (identiques à ceux des photographies jointes), utilisés pour la mesure d'auxologie et la détermination de la dose d'hormone de croissance, pourraient dans certaines circonstances indiquer des valeurs de surface corporelle et donc de dose, supérieures à la dose recommandée. Ces écarts par rapport aux valeurs réelles ont été observés notamment en cas de taille et de poids inférieurs respectivement à 100 cm et 14 kg. Une dose pouvant atteindre deux fois la dose recommandée peut être calculée à partir de la surface corporelle indiquée par le calculateur.

D'après les données scientifiques actuelles, l'administration d'une dose d'hormone de croissance supérieure à celle recommandée ne présente pas de risque cliniquement significatif. A partir des données préliminaires provenant de la base de Pharmacovigilance de Pfizer jusqu'au 31 mars 2007, aucun élément préoccupant relié à des signes évocateurs d'un surdosage de somatropine n'a d'ailleurs été identifié dans les pays de l'Union Européenne.

Toutefois, un surdosage peut, à long terme, conduire à des signes et symptômes similaires aux effets connus dus à un excès d'hormone de croissance. En conséquence, les patients, dont la dose aurait été déterminée par ces calculateurs, devront la faire vérifier lors de leur prochaine visite. Pour une information plus complète, vous pouvez vous référer aux mentions légales du produit ci-joint.

**En conséquence :**

Si vous possédez encore l'un de ces calculateurs, nous vous demandons, dès à présent de ne plus l'utiliser pour déterminer la dose de Genotonorm® à partir de la surface corporelle en raison du risque potentiel d'erreurs et de bien vouloir nous retourner le bordereau ci-joint et le calculateur dans l'enveloppe affranchie qui vous est fournie, à l'attention du Pharmacien Responsable de Pfizer.

Si vous ne disposez d'aucun des calculateurs mentionnés ci-dessus, nous vous remercions également de bien vouloir compléter le bordereau ci-joint et de nous l'adresser en retour, à l'attention du Pharmacien Responsable de Pfizer.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site de l'Afssaps : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr), ou dans le livret complémentaire du dictionnaire VIDAL).

Pour toute question concernant cette information, vous pouvez contacter notre département d'Information Scientifique et Médicale au 01.58.07.34.40.

Pfizer poursuit ses investigations et nous ne manquerons pas de vous tenir informés de toute nouvelle donnée.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Yannick PLETAN  
Directeur Médical

Françoise TERE  
Pharmacien Responsable

**P.J. : mentions légales des spécialités GENOTONORM®, bordereau de retour, enveloppe T à l'attention du Pharmacien Responsable de Pfizer et photographies des calculateurs**

**DENOMINATION :** GENOTONORM MINIQUICK® 0,6 mg/0,25 ml ; GENOTONORM MINIQUICK® 0,8 mg/0,25 ml ; GENOTONORM MINIQUICK® 1 mg/0,25 ml ; GENOTONORM MINIQUICK® 1,2 mg/0,25 ml ; GENOTONORM MINIQUICK® 1,4 mg/0,25 ml ; GENOTONORM MINIQUICK® 1,6 mg/0,25 ml ; GENOTONORM MINIQUICK® 1,8 mg/0,25 ml ; GENOTONORM MINIQUICK® 2 mg/0,25 ml poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie - GENOTONORM® 5,3 mg/1 ml avec conservateur; GENOTONORM® 12 mg/1 ml avec conservateur poudre et solvant pour solution injectable en cartouche.

**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Somatropine\* pour 0,25 ml de solution reconstituée : 0,60 mg, 0,80 mg, 1,00 mg, 1,20 mg, 1,40 mg, 1,60 mg, 1,80 mg et 2,00 mg (**GENOTONORM MINIQUICK®**). Somatropine\* pour 1 ml de solution reconstituée : 5,3 mg et 12 mg (**GENOTONORM® avec conservateur**).

(\*) Produite par la technique de l'ADN recombinant sur une souche d'*Escherichia Coli*. Pour les excipients, voir rubrique "Liste des excipients". **FORME**

**PHARMACEUTIQUE :** Poudre et solvant pour solution injectable. Cartouche à double compartiment contenant une poudre blanche dans le compartiment avant et une

solution limpide dans le compartiment arrière. **DONNEES CLINIQUES :** • **Indications thérapeutiques :** **Chez l'enfant :** Retard de croissance lié à un déficit

somatotrope. Retard de croissance lié à un syndrome de Turner. Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique. Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS

et taille parentale ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard

de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus. Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la

composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié. **Chez l'adulte :** Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit

somatotrope sévère. 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. • **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 "Propriétés pharmacodynamiques"). Le traitement devra être interrompu après la première année

de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à +1 DS. Le traitement devra être interrompu si la vitesse de croissance est < 2 cm/an et, si une confirmation est

nécessaire, l'âge osseux est > 14 ans (pour les filles) et > 16 ans (pour les garçons), correspondant à la soudure des épiphyses. **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

oestrogènes, 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 diminue avec l'âge, une réduction de la posologie est possible. La dose minimale efficace devra être utilisée.

• **Contre-indications :** GENOTONORM® ne doit pas être utilisé en cas de tumeur en activité et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer le

traitement. GENOTONORM® ne doit pas être utilisé pour améliorer la croissance des enfants dont les épiphyses sont soudées. Les patients présentant un état critique aigu,

souffrant de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme, une insuffisance

respiratoire aiguë ou à une situation similaire ne doivent pas être traités par GENOTONORM® (pour les patients recevant un traitement de substitution, se reporter à "Mises

en garde spéciales et précautions particulières d'emploi"). Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. • **Mises en garde spéciales et précautions**

**particulières d'emploi :** Le diagnostic et le traitement par GENOTONORM® doivent être réalisés et suivis par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et

la prise en charge des patients dans les indications thérapeutiques. L'apparition d'une myosite constitue un effet secondaire très rare qui peut être lié à la présence du

conservateur métacrésol. En cas de myalgie ou de douleur exagérée au niveau du site d'injection une myosite doit être suspectée et si elle est confirmée, une spécialité

GENOTONORM® ne contenant pas de métacrésol doit être utilisée (NB. uniquement pour **GENOTONORM® 5,3 mg - 12 mg / 1 ml avec conservateur**). La

somatropine peut induire une insulino-résistance ainsi qu'une hyperglycémie chez certains patients. En conséquence, une intolérance au glucose devra être recherchée.

Dans de rares cas, le diagnostic de diabète de type 2 a pu être établi à la suite d'un traitement par somatropine. Toutefois, des facteurs de risque tels qu'une obésité (y

compris celle observée chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi), des antécédents familiaux, une corticothérapie ou une intolérance au glucose pré-existante

étaient présents, dans la majorité des cas, lors de la survenue de cet effet indésirable. En cas de diabète pré-existant, on pourra être amené à modifier le traitement

antidiabétique en début de traitement par la somatropine. Au cours d'un traitement par la somatropine une augmentation de la conversion de T4 en T3 a été observée ce

qui entraîne une diminution de la concentration sérique en T4 et une augmentation de la concentration sérique en T3. En général, les taux périphériques d'hormones

thyroïdiennes restent dans les fourchettes de référence des sujets sains. Les effets de la somatropine sur le taux d'hormones thyroïdiennes peuvent avoir une conséquence

clinique chez les patients atteints d'une hypothyroïdie infraclinique centrale chez qui une hypothyroïdie peut en théorie se développer. Inversement, chez les patients recevant

un traitement substitutif par la thyroxine, une hyperthyroïdie modérée peut apparaître. Il est donc particulièrement conseillé de contrôler la fonction thyroïdienne après la

mise en place d'un traitement par la somatropine et après ajustement de la posologie. En cas de déficit somatotrope secondaire à un traitement antitumoral, il est

recommandé de surveiller les signes éventuels de récurrence du processus tumoral. Chez les patients présentant des troubles endocriniens y compris ceux relatifs à un déficit

en hormone de croissance, la survenue d'une épiphysiolysse 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'oeil 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. Des cas de décès associés à l'utilisation de l'hormone de

croissance ont été rapportés chez des enfants atteints d'un syndrome de Prader-Willi et qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère

(c'est-à-dire les enfants dont le rapport poids/taille excède 200 %), antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non spécifiée.

Les patients avec un ou plusieurs de ces facteurs pourraient présenter un risque accru. Avant de débuter le traitement par la somatropine chez les patients atteints d'un

syndrome de Prader-Willi, une recherche des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures, d'apnée du sommeil ou d'infection respiratoire devra être effectuée. Si

lors de la recherche d'obstruction des voies aériennes supérieures, des anomalies sont observées, alors les enfants devront être orientés vers un spécialiste ORL pour le

**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	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Syndrome de Prader-Willi	0,035	1,0
Syndrome de Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insuffisance rénale chronique	0,045 - 0,050	1,4
Enfants nés petits pour l'âge gestationnel	0,035	1,0

traitement et l'éradication des troubles respiratoires avant d'initier le traitement par l'hormone de croissance. La recherche d'apnée du sommeil devra être effectuée avant l'instauration du traitement par l'hormone de croissance par des méthodes reconnues telles que la polysomnographie ou l'oxymétrie durant la nuit, et surveillée si celle-ci est suspectée. Si lors du traitement par l'hormone de croissance, les patients présentent des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures (incluant la survenue ou l'aggravation d'un ronflement), le traitement devra être interrompu, et un nouvel examen ORL devra être réalisé. Tous les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi devront être suivis si une apnée du sommeil est suspectée. Les patients devront être suivis pour les signes d'infections respiratoires, qui devront être diagnostiqués aussi précocement que possible et traités efficacement. Tous les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi devront également faire l'objet d'un contrôle pondéral efficace avant et pendant le traitement par l'hormone de croissance. Une scoliose est fréquemment observée chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi. Chez tous les enfants, la scoliose est susceptible d'évoluer lors d'une croissance rapide. Les signes de scoliose devront être recherchés au cours du traitement. Toutefois, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'incidence ou de la sévérité de la scoliose au cours de traitement par l'hormone de croissance. L'expérience d'un traitement au long cours par l'hormone de croissance chez l'adulte et les patients présentant un syndrome de Prader-Willi est limitée. Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être exclus avant de commencer le traitement. Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement puis annuellement. Chez les patients ayant un risque accru de diabète (antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, acanthosis nigricans), un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale doit être réalisé. Si un diabète clinique apparaît, l'hormone de croissance ne devra pas être administrée. Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-I avant d'initier le traitement, et par la suite 2 fois par an. Si sur des mesures répétées, les taux d'IGF-I sont supérieurs à + 2 DS comparés aux valeurs standard pour l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-I/IGFBP-3 devrait être pris en considération pour l'ajustement de la dose. L'expérience en ce qui concerne l'initiation du traitement juste avant la puberté chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'initier le traitement juste avant la puberté. L'expérience chez les patients atteints du syndrome de Silver-Russell est limitée. Une partie du gain de taille chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel traités par l'hormone de croissance pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte. Dans le cas d'une insuffisance rénale chronique, la fonction rénale devra être diminuée de 50 % par rapport à la normale. Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance aura dû être suivie au préalable pendant 1 an avant de mettre en route le traitement. Au cours de cette période, un traitement de l'insuffisance rénale chronique (incluant le contrôle de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et de l'état nutritionnel) devra avoir été instauré au préalable et devra être maintenu pendant la durée du traitement. Le traitement devra être interrompu en cas de transplantation rénale. Il n'existe pas à ce jour, de données disponibles sur la taille définitive des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par GENOTONORM®. Les effets de GENOTONORM® sur l'évolution d'un état critique ont été étudiés dans deux études contrôlées versus placebo chez 522 patients adultes présentant des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme ou une insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité était plus élevée chez les patients traités par 5,3 ou 8 mg de GENOTONORM® par jour par rapport aux patients recevant le placebo, soit 42 % contre 19 %. Compte tenu de ces résultats, ces patients ne devront pas être traités par GENOTONORM®. Etant donné l'absence d'information disponible sur la sécurité d'un traitement substitutif par l'hormone de croissance chez les patients présentant un état critique aigu, les bénéfices de la poursuite du traitement dans cette situation doivent être mis en balance avec les risques potentiels. Chez tous les patients qui développent un état critique aigu autre ou similaire, le bénéfice possible d'un traitement par GENOTONORM® doit être mis en balance avec le risque potentiel. • **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Selon les résultats d'une étude d'interaction réalisée chez des adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance, l'administration de somatropine peut augmenter la clairance des composés métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. En particulier, la clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (exemples : hormones sexuelles stéroïdes, corticostéroïdes, anticonvulsifs et ciclosporine) peut être augmentée entraînant une diminution des taux plasmatiques de ces composés. La conséquence clinique de cet effet est inconnue. Se reporter au chapitre "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi" concernant le diabète et les troubles thyroïdiens et au chapitre "Posologie et Mode d'administration" pour l'information concernant le traitement substitutif oral par les oestrogènes. • **Grossesse et allaitement** : Il n'y a pas d'expérience clinique du traitement chez la femme enceinte. Les données expérimentales sont incomplètes chez l'animal. Le traitement par GENOTONORM® devra être interrompu en cas de grossesse. Lors d'une grossesse normale les taux d'hormone de croissance hypophysaire diminuent de façon importante après 20 semaines de gestation, ceux-ci étant remplacés presque entièrement par l'hormone de croissance placentaire à environ 30 semaines. En conséquence, une substitution par la somatropine ne devrait pas être nécessaire en cas de carence en hormone de croissance chez la femme dans le troisième trimestre de la grossesse. On ne sait si la somatropine passe dans le lait maternel ; cependant, l'absorption gastro-intestinale de la protéine chez l'enfant est très improbable. • **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : La somatropine n'a aucune influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. • **Effets indésirables** : Une diminution du volume extracellulaire est observée chez les patients atteints d'un déficit en hormone de croissance. Lorsqu'un traitement par la somatropine est initié, cette diminution est rapidement corrigée. Les effets indésirables liés à la rétention hydrique, tels que œdème périphérique, rigidité des extrémités, arthralgies, myalgies, paresthésies sont fréquents chez les patients adultes. En général, ces effets indésirables sont peu sévères à modérés, ils surviennent dans les premiers mois du traitement et diminuent spontanément ou après une diminution de dose. La fréquence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée et à l'âge des patients ; elle peut être inversement liée à l'âge des patients lors de l'apparition du déficit en hormone de croissance. Chez les enfants de tels effets indésirables ne sont pas fréquents. Des réactions cutanées transitoires au point d'injection chez les enfants sont fréquentes. De rares cas de diabète de type 2 ont été rapportés. De rares cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été rapportés. Le syndrome du canal carpien est un effet peu fréquent chez l'adulte. Chez environ 1 % des patients la somatropine a entraîné la formation d'anticorps. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et aucune modification clinique n'a été associée à leur présence. Une diminution des taux de cortisol sérique a été rapportée avec la somatropine ; cette diminution peut être liée à la modification des protéines de transport ou à une augmentation de la clairance hépatique. Il est possible que la signification clinique de ces observations soit limitée. Toutefois, la corticothérapie de substitution devra être optimisée avant d'instaurer le traitement par GENOTONORM®.

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

De très rares cas de leucémies ont été rapportés chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et traités par la somatropine ; cependant la fréquence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance. Lors de la surveillance après commercialisation, de rares cas de mort subite ont été rapportés chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi et traités par la somatropine, bien que la relation de causalité n'ait pas été démontrée. • **Surdosage** : Aucun cas de surdosage ni d'intoxication n'a été rapporté. Le surdosage aigu peut conduire initialement à une hypoglycémie, puis secondairement à une hyperglycémie. Un surdosage peut, à long terme, conduire à des signes et symptômes similaires aux effets connus de l'excès d'hormone de croissance chez l'homme. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : • **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Hormones de l'anté-hypophyse et analogues. Code ATC : H01AC01. La somatropine est une hormone métabolique puissante jouant un rôle important dans le métabolisme des lipides, des glucides et des protéines. La somatropine stimule la croissance linéaire et augmente la vitesse de croissance chez les enfants présentant un déficit en hormone de croissance. Chez les adultes, comme chez les enfants, la somatropine maintient la composition corporelle normale en augmentant la rétention azotée, en stimulant la croissance du muscle squelettique, et en mobilisant les graisses corporelles. Le tissu adipeux viscéral est très sensible à la somatropine. La somatropine augmente la lipolyse et diminue l'entrée

des triglycérides dans les réserves lipidiques de l'organisme. La somatropine augmente les concentrations sériques de IGF-I (Insulin-like Growth Factor I), et IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3). Par ailleurs, les actions suivantes ont été mises en évidence : • **Métabolisme lipidique** : La somatropine est un inducteur des récepteurs hépatiques du LDL cholestérol, et modifie le profil des lipides et des lipoprotéines sériques. En général l'administration de somatropine chez les patients ayant un déficit en hormone de croissance entraîne une diminution des LDL et des apolipoprotéines B sériques. Une diminution du cholestérol total sérique peut aussi être observée. • **Métabolisme glucidique** : La somatropine augmente le taux d'insuline mais la glycémie à jeun est généralement inchangée. Les enfants ayant un hypopituitarisme ont parfois des épisodes d'hypoglycémie lorsqu'ils sont à jeun qui peuvent être corrigés par l'administration de somatropine. • **Métabolisme hydroélectrolytique** : Le déficit en hormone de croissance s'accompagne d'une diminution des volumes plasmatique et extracellulaire, qui augmentent rapidement avec un traitement par la somatropine. La somatropine entraîne une rétention sodée, potassique et du phosphore. • **Métabolisme osseux** : La somatropine stimule le renouvellement osseux. Le contenu minéral osseux et la densité osseuse au niveau des sites de charge corporelle augmentent après une administration à long terme de somatropine à des patients ayant un déficit en hormone de croissance et ayant une ostéopénie. • **Capacité physique** : La force musculaire et la capacité à l'exercice physique sont améliorées après un traitement à long terme avec la somatropine. La somatropine augmente aussi le débit cardiaque, mais le mécanisme n'a pas encore été élucidé. Une diminution de la résistance périphérique vasculaire peut contribuer à cet effet. Lors d'études cliniques sur des enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les dosages de 0,033 et 0,067 mg/kg/jour ont été utilisés jusqu'à la taille finale. Pour 56 patients traités en continu et qui ont atteint (ou presque) leur taille finale, la variation moyenne de taille depuis le début du traitement est + 1,90 DS (0,033 mg/kg/jour) et + 2,19 DS (0,067 mg/kg/jour). Les données de la littérature suggèrent une croissance tardive de 0,5 DS chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel non traités et sans rattrapage spontané précoce de croissance. Les données de sécurité à long terme sont encore limitées. • **Propriétés pharmacocinétiques** : **Absorption** : La biodisponibilité de GENOTONORM® administré par voie sous-cutanée est environ de 80 % à la fois chez les sujets sains et les patients ayant un déficit en hormone de croissance. Le taux plasmatique des valeurs de C<sub>max</sub> et t<sub>max</sub> est de 13 à 35 ng/ml et 3 à 6 heures respectivement après une dose sous-cutanée de 0,035 mg/kg de GENOTONORM®. **Élimination** : La demi-vie terminale moyenne de GENOTONORM® après administration intraveineuse chez des patients adultes ayant un déficit en hormone de croissance est d'environ 0,4 heure. Cependant, après une administration sous-cutanée, la demi-vie est de 2 à 3 heures. La différence observée est probablement liée à une absorption lente à partir du site d'injection après administration sous-cutanée. **Sous-populations** : La biodisponibilité absolue de GENOTONORM® semble similaire chez l'homme et la femme après administration sous-cutanée. Les informations concernant la pharmacocinétique de la somatropine chez des populations âgées et chez des enfants, dans différentes races et chez des patients atteints d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sont soit inexistantes soit incomplètes. • **Données de sécurité précliniques** : Dans les études de toxicité générale, de tolérance locale et de toxicité sur la fonction de reproduction, aucun effet pertinent cliniquement n'a pu être observé. Les résultats des études de génotoxicité in-vivo et in-vitro portant sur des mutations génétiques et l'induction d'aberrations chromosomiques ont été négatives. Une augmentation de la fragilité des chromosomes a été observée dans une étude in-vitro sur des lymphocytes prélevés chez des patients après un traitement de longue durée par la somatropine et après addition d'un médicament radiomimétique, la bléomycine. La signification clinique de cette observation n'est pas connue. Dans une autre étude, aucune augmentation d'anomalies chromosomiques n'a été retrouvée dans les lymphocytes des patients traités au long cours par la somatropine. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : • **Liste des excipients** : Poudre : glycine, phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre, mannitol. Solvant : mannitol, eau pour préparations injectables (**GENOTONORM MINIQUICK®**). Solvant : métacrésol, mannitol, eau pour préparations injectables (**GENOTONORM® 5,3 mg - 12 mg / 1 ml avec conservateur**). • **Incompatibilités** : Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments et ne doit être reconstitué qu'avec le solvant fourni. • **Durée de conservation** : 2 ans (**GENOTONORM MINIQUICK®**), 3 ans (**GENOTONORM® 5,3 - 12 mg/1 ml avec conservateur**). Après reconstitution, la stabilité physico-chimique de la solution obtenue a été démontrée pendant : - 24 heures (**GENOTONORM MINIQUICK®**), - 4 semaines (**GENOTONORM® 5,3 mg - 12 mg / 1 ml avec conservateur**), entre + 2°C et + 8°C, à l'abri de la lumière. D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée peut être conservée pendant : - 24 heures (**GENOTONORM MINIQUICK®**), - 4 semaines (**GENOTONORM® 5,3 - 12 mg/1 ml avec conservateur**), entre + 2°C et + 8°C. Tout autres durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur (**GENOTONORM® avec conservateur**). • **Précautions particulières de conservation** : **GENOTONORM MINIQUICK®** Avant reconstitution : A conserver au réfrigérateur (entre + 2°C et + 8°C) dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Dans le cas d'une utilisation ambulatoire par l'utilisateur final, le produit peut être conservé à une température ne dépassant pas + 25°C pendant une période unique de 6 mois maximum sans être à nouveau remis au réfrigérateur. Après reconstitution : La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement ou dans les 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur (entre + 2°C et + 8°C), dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. GENOTONORM® 5,3 mg - 12 mg / 1 ml avec conservateur Avant reconstitution, à conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) et jusqu'à 1 mois à une température ne dépassant pas + 25°C et dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Après reconstitution, la solution doit être conservée au réfrigérateur (entre + 2°C et + 8°C), dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. • **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : **GENOTONORM MINIQUICK®** Poudre et solvant en cartouche à double compartiment (verre de type I) séparée par des bouchons en caoutchouc (bromobutyl) dans une seringue (plastique) avec un piston (bromobutyl) et un dispositif de préhension ; boîte de 7. **GENOTONORM® 5,3 mg - 12 mg / 1 ml avec conservateur** Poudre et solvant en cartouche à double compartiment (verre de type I) munie de pistons (caoutchouc bromobutyl) et d'une capsule (aluminium) avec un disque (caoutchouc bromobutyl) ; boîte de 1. • **Instructions pour l'utilisation et la manipulation** : En vissant à fond le dispositif, le solvant est mélangé à la poudre dans la cartouche à double compartiment. Dissoudre lentement la poudre par retournement. Ne pas agiter vigoureusement car ceci peut dénaturer la substance active. La solution reconstituée est pratiquement incolore ou légèrement opalescente. Avant toute utilisation, la solution reconstituée doit être examinée, seules les solutions exemptes de particules seront utilisées. L'aiguille doit être mise en place avant reconstitution. **GENOTONORM MINIQUICK®** est destiné à un usage unique seulement. Tout produit non utilisé devra être éliminé en accord avec les exigences locales. **GENOTONORM® 5,3 mg - 12 mg / 1 ml avec conservateur**. La cartouche GENOTONORM® 5,3 mg/1 ml avec conservateur doit être utilisée avec le dispositif de reconstitution et d'injection GENOTONORM® Pen 5,3. La cartouche GENOTONORM 12 mg/1 ml avec conservateur doit être utilisée avec le dispositif de reconstitution et d'injection GENOTONORM Pen 12. De plus, pour les adultes comme pour les enfants, GENOTONORM 5,3 mg/1 ml avec conservateur et GENOTONORM 12 mg/1 ml avec conservateur peuvent également être administrés au moyen du dispositif d'injection sans aiguille ZIPTIP. Le mode d'emploi de ce dispositif est précisé dans la notice fournie avec le dispositif ZIPTIP. Ce dispositif peut être obtenu auprès de PFIZER. **PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : GENOTONORM MINIQUICK® 0,6 mg/0,25 ml, boîte de 7 : n° 343 844-1, GENOTONORM MINIQUICK® 0,8 mg/0,25 ml, boîte de 7 : n° 343 845-8, GENOTONORM MINIQUICK® 1 mg/0,25 ml, boîte de 7 : n° 343 846-4, GENOTONORM MINIQUICK® 1,2 mg/0,25 ml, boîte de 7 : n° 343 847-0, GENOTONORM MINIQUICK® 1,4 mg/0,25 ml, boîte de 7 : n° 343 848-7, GENOTONORM MINIQUICK® 1,6 mg/0,25 ml, boîte de 7 : n° 343 849-3, GENOTONORM MINIQUICK® 1,8 mg/0,25 ml, boîte de 7 : n° 343 850-1, GENOTONORM MINIQUICK® 2 mg/0,25 ml, boîte de 7 : n° 343 851-8, GENOTONORM 5,3 mg/1 ml avec conservateur, boîte de 1 : n° 349 755-0, GENOTONORM® 12 mg/1 ml avec conservateur, boîte de 1 : n° 341 996-9. **PRIX** : GENOTONORM MINIQUICK® 0,6 mg/0,25 ml : 143,40 €, GENOTONORM MINIQUICK® 0,8 mg/0,25 ml : 188,99 €, GENOTONORM MINIQUICK® 1 mg/0,25 ml : 231,84 €, GENOTONORM MINIQUICK® 1,2 mg/0,25 ml : 274,70 €, GENOTONORM MINIQUICK® 1,4 mg/0,25 ml : 317,55 €, GENOTONORM MINIQUICK® 1,6 mg/0,25 ml : 360,41 €, GENOTONORM MINIQUICK® 1,8 mg/0,25 ml : 403,26 €, GENOTONORM MINIQUICK® 2 mg/0,25 ml : 446,12 €, GENOTONORM® 5,3 mg/1 ml avec conservateur : 180,69 €, GENOTONORM® 12 mg/1 ml avec conservateur : 385,12 €. **CTJ** : Retard de croissance lié à un déficit somatotrope chez l'enfant : 0,85 à 1,19 €/kg (5,3mg) et 0,80 à 1,12 €/kg (12mg) ; Syndrome de Prader-Willi, afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle chez l'enfant : 1,19 €/kg (5,3mg) et 1,12 €/kg (12mg) ; Retard de croissance dans le syndrome de Turner : 1,53 à 1,70 €/kg (5,3mg) et 1,44 à 1,60 €/kg (12mg) ; Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel : 1,19 €/kg (5,3mg) et 1,12 €/kg (12mg) ; Déficit en hormone de croissance chez l'adulte : 5,11 à 10,23 € (5,3mg) et 4,81 à 9,63 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE** : Liste I. Remb. Sec. Soc. à 100 %. Collect. Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

#### MEDICAMENT D'EXCEPTION

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

**EXPLOITANT** : PFIZER – 23-25 avenue du Dr Lannelongue – 75014 Paris – Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40. ® : marque déposée. **Date de révision d'AMM** : 02 mars 2007. Version n° 001-03/07.

# BORDEREAU DE RETOUR



Veuillez cocher l'une des phrases suivantes :

Je confirme que je n'ai pas de calculateur

Je confirme que j'ai un calculateur et le retourne à Pfizer

Nom : .....

Adresse : .....

.....

.....

Tél. : .....

E-mail : .....

Adresse : .....

Date : .....

Signature