1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zomacton 4 mg poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient :
Somatropine* ……. 4 mg
(correspondant à une concentration de 1,3 mg/ml ou 3,3 mg/ml après reconstitution)
* produite sur cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant

Excipient à effet notoire (dans le solvant) :
Alcool benzylique : 9 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.
Zomacton se présente sous la forme d'une poudre blanche à blanc cassé. Le solvant est une solution limpide et incolore contenu dans une ampoule.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zomacton est indiqué dans le traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance lié à un déficit de sécrétion de l'hormone de croissance et dans le traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance lié au syndrome de Turner, confirmé par l'analyse chromosomique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par Zomacton doit être effectué sous la surveillance d'un médecin qualifié ou ayant l'expérience du suivi des patients atteints d'un déficit en hormone de croissance.

La posologie et la fréquence d'administration de Zomacton doit être adaptées à chaque patient.

La durée du traitement, en général de plusieurs années, dépend du bénéfice thérapeutique maximum obtenu.

Déficit de sécrétion de l'hormone de croissance
La dose habituelle est de 0,17 à 0,23 mg/kg de poids corporel par semaine (soit environ 4,9 à 6,9 mg/m² de surface corporelle) administrée par voie S.C. en 6 à 7 injections (soit une injection quotidienne de 0,02 à 0,03 mg/kg de poids corporel ou de 0,7 à 1,0 mg/m² de surface corporelle). La dose totale hebdomadaire de 0,27 mg/kg de poids corporel ou 8 mg/m² de surface corporelle ne devra pas être dépassée (soit une injection quotidienne jusqu'à 0,04 mg/kg).

Syndrome de Turner
La dose habituelle est de 0,33 mg/kg de poids corporel par semaine (approximativement 9,86 mg/m² de surface corporelle) administrée par voie S.C. en 6 à 7 injections (soit une injection quotidienne de 0,05 mg/kg de poids corporel ou de 1,40 à 1,63 mg/m² de surface corporelle).

Mode d'administration

La dose requise de Zomacton est administrée avec le Ferring Pen (un système d'administration avec aiguille) ou une seringue conventionnelle.

Les instructions spécifiques concernant l'emploi du Ferring Pen sont décrites dans la brochure accompagnant le système d'administration.

La solution limpide et incolore doit ensuite être administrée par voie sous-cutanée.

Après la reconstitution, les étapes suivantes doivent être suivies pour procéder à l'injection :

1. Se laver les mains.
2. Essuyer le dessus du flacon avec un tampon imbibé d'alcool pour éviter la contamination du contenu. Ne pas toucher pas le bouchon en caoutchouc après l'avoir nettoyé.
3. Renverser le flacon la tête en bas en gardant le bout de l'aiguille sous la surface du médicament. Remonter doucement le piston jusqu'à ce que la quantité de médicament prescrite remplisse la seringue. S'il n'y pas assez de médicament pour administrer une dose complète, reconstituer un nouveau flacon pour combler la différence.
4. En gardant l'aiguille dans le flacon renversé, taper doucement sur la seringue pour éliminer les bulles d'air.
5. Retirer l'aiguille du flacon et replacer soigneusement le capuchon de l'aiguille jusqu'au moment de l'injection.
6. Nettoyer minutieusement le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.
7. Vérifier que la seringue contient la dose correcte.
8. Retirer le capuchon de l'aiguille et tenir la seringue comme un crayon.
9. Avec la main libre, pincer doucement la peau autour du site d'injection entre les doigts.
10. Insérer l'aiguille dans le tissu sous-cutané à un angle de 45° à 90° afin de réduire la gêne.
11. En maintenant la seringue en place, remonter le piston. (S'il y a du sang dans la seringue, cela signifie qu'un vaisseau sanguin a été percé. Ne pas injecter Zomacton. Retirer l'aiguille, jeter tout le matériel et revenir à l'étape 1. Choisir et nettoyer un nouveau site d'injection). Si du sang n'apparaît pas, pousser lentement le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide.
12. Retirer rapidement l'aiguille et exercer une pression sur le site d'injection avec une compresse de gaze stérile. Jeter l'aiguille et la seringue dans un conteneur à objets tranchants.

Ne pas partager pas vos seringues, aiguilles ou flacons avec d'autres personnes. Vous pourriez leur transmettre une infection ou en contracter une par elles.

L'administration sous-cutanée d'hormone de croissance peut entraîner une diminution ou une augmentation du tissu adipeux au site d'injection. Il est donc préférable d'alterner les sites d'injection.

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

4.3 Contre-indications

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

Zomacton ne devrait pas être administré aux bébés prématurés ou nouveau-nés que le solvant contient de l'alcool benzylique.

Zomacton ne doit pas être utilisé s'il y a une preuve de l'activité tumorale. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et la thérapie anti-tumorale doit être terminée avant de commencer la thérapie d'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu s'il y a des signes de croissance tumorale.

Zomacton ne doit pas être utilisé pour développer la croissance chez les enfants ayant des épiphyses soudées.

Le traitement par Zomacton est contre-indiqué chez les patients présentant un état critique aigu, souffrant de complications secondaires à une intervention à cœur ouvert, à une intervention chirurgicale abdominale, à un poly-traumatisme, à une insuffisance respiratoire aiguë ou un état similaire.

Chez les enfants souffrant d'une maladie rénale chronique, le traitement par Zomacton devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

En raison de la présence d'alcool benzylique utilisé comme excipient, Zomacton peut provoquer des réactions toxiques et anaphylactoïdes chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans et ne doit pas être administré chez les prématurés et les nouveau-nés.

Zomacton n'est pas indiqué dans le traitement à long terme des patients pédiatriques ayant un retard de croissance dû à un syndrome de Prader-Willi génétiquement confirmé, à moins qu'ils aient un déficit en hormone de croissance. Des rapports ont fait état d'apnée du sommeil et de mort soudaine survenant après l'initiation d'un traitement par l'hormone de croissance chez les patients pédiatriques atteints du syndrome de Prader-Willi et présentant un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies respiratoires ou apnée du sommeil ou infection respiratoire d'origine non identifiée.

De rares cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été décrits. En présence de céphalées sévères ou récurrentes, de troubles visuels et de nausées/vomissements, un examen du fond d'œil est recommandé afin de rechercher un œdème papillaire. Si celui-ci est confirmé, le diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne doit être considéré et il convient alors d'arrêter le traitement par l'hormone de croissance (voir également rubrique 4.8). À ce jour, il n'y a pas suffisamment de données pour orienter la décision clinique chez les patients ayant une hypertension intracrânienne normalisée. Si le traitement par hormone de croissance est réinstitué, une surveillance attentive de symptômes d'hypertension intracrânienne s'impose.

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients présentant un déficit en hormone somatotrope et traités par la somatropine, ainsi que chez des patients non traités. Néanmoins, il n'a pas été montré d'augmentation de l'incidence de la leucémie chez les patients traités par l'hormone de croissance et ne présentant pas de facteurs de prédisposition.

Comme avec tous les produits contenant de la somatropine, un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps anti-somatropine. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et sans effet sur le taux de croissance. La recherche d'anticorps anti-somatropine doit être effectuée chez tout patient non-répondeur au traitement.

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3 et peut, en tant que telle, révéler une hypothyroïdie incipiens. La surveillance de la fonction thyroïdienne devra donc être effectuée chez tous les patients. Chez les patients présentant une insuffisance hypophysaire, un traitement de substitution standard doit être étroitement surveillé lors de l'administration du traitement par la somatropine.

Parce que la somatropine peut réduire la sensitivité pour l'insuline, la recherche d'une éventuelle intolérance au glucose doit être effectuée. Chez les patients diabétiques mellitus, la dose d'insuline peut nécessiter un ajustement après l'introduction du traitement par un produit contenant de la somatropine. Chez les patients souffrant de diabète sucré ou d'intolérance au glucose, une surveillance

étroite doit être mise en place pendant le traitement par la somatropine. Zomacton doit également s'utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents familiaux prédisposant à la maladie.

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

Chez les patients présentant un déficit en hormone somatotrope secondaire à une lésion intracrânienne, il est recommandé de faire des examens réguliers pour préciser la possibilité d'une évolution ou d'une récidive de la lésion sous-jacente. Chez les patients qui ont survécu un cancer infantile, un risque accru d'un néoplasme second a été rapporté chez les patients traités par la somatropine après leur premier néoplasme. Les tumeurs intracrâniennes, des méningiomes particuliers, chez les patients traités par radiothérapie au niveau de la tête de leur premier néoplasme, étaient les plus fréquentes de ces deuxièmes néoplasmes.

En cas d'une évolution ou d'une récidive de la lésion, il convient d'arrêter l'administration de Zomacton.
Chez les patients ayant des antécédents d'affections malignes, l'apparition de signes et symptômes de récidives doit être très attentivement surveillée.

Une scoliose peut évoluer chez les enfants en cas de croissance rapide. Les signes de scoliose doivent être surveillés en cas de traitement par la somatropine.

Des luxations de la tête fémorale peuvent apparaître plus fréquemment chez les patients présentant des désordres endocriniens. Tout patient traité par Zomacton et développant une claudication ou se plaignant d'une douleur de la hanche ou du genou doit être examiné par un médecin.

Les effets du traitement par l'hormone de croissance sur le rétablissement des patients ont été étudiés dans le cadre de deux essais contrôlés versus placebo conduits chez 522 patients adultes gravement malades souffrant de complications à la suite d'une intervention chirurgicale abdominale ou à cœur ouvert, de traumatismes accidentels multiples ou d'une insuffisance respiratoire aiguë.
La mortalité a été supérieure (42% contre 19%) chez les patients traités par des hormones de croissance (à des doses comprises entre 5,3 et 8 mg/jour) comparativement aux patients ayant reçu un placebo. D'après ces informations, de tels patients ne doivent pas être traités par l'hormone de croissance. En l'absence de données sur l'innocuité du traitement de substitution par l'hormone de croissance chez les patients présentant une maladie grave aiguë, il convient d'évaluer les bénéfices pouvant être attendus de la poursuite du traitement avec ses risques potentiels.

Utilisation avec une thérapie œstrogénique orale
Si une femme sous traitement par somatropine commence une thérapie œstrogénique orale, la dose de somatropine pourrait devoir être augmentée afin de maintenir les taux sériques d'IGF-1 dans la plage normale adaptée à l'âge. Inversement, si une femme sous traitement par somatropine arrête une thérapie œstrogénique orale, la dose de somatropine pourrait devoir être réduite afin d'éviter un excès d'hormone de croissance et/ou des effets indésirables (voir section 4.5).

Pancréatite
Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les patients traités par la somatropine qui ont des douleurs abdominales, en particulier chez les enfants.

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

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

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

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

Chez les femmes sous traitement de substitution par œstrogènes oraux, une dose plus élevée d'hormone de croissance peut être nécessaire pour atteindre l'objectif thérapeutique (voir section 4.4).

Des doses élevées d'androgènes, d'œstrogènes ou de stéroïdes anabolisants peuvent accélérer la maturation osseuse et aller ainsi à l'encontre de la croissance staturale du patient.

La somatropine pouvant entraîner une résistance à l'insuline, on peut être amené à modifier la dose de l'insuline chez les patients diabétiques qui reçoivent Zomacton.

Les données fournies par une étude d'interaction conduite chez des adultes présentant un déficit en hormone de croissance suggèrent que l'administration de somatropine pourrait augmenter la clairance de substances connues pour être métabolisées par les isoenzymes du cytochrome P450. En particulier, la clairance des substances métabolisées par le cytochrome P450 3A4 (telles que les stéroïdes sexuels, les corticostéroïdes, les antiépileptiques et la ciclosporine) pourrait être augmentée, entraînant une baisse de leur taux plasmatique. On ne connaît pas la signification clinique de ces observations.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données cliniques sur l'exposition de la femme enceinte à Zomacton. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Zomacton pendant la grossesse chez l'animal. (voir rubrique 5.3 "Données de sécurité préclinique")
En conséquence, Zomacton n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, n'utilisant pas de contraception.

Allaitement
Aucune étude clinique avec les produits contenant de la somatropine, n'a été menée chez les femmes qui allaitent. En l'absence de données sur la possibilité d'excrétion de la somatropine dans le lait maternel, des précautions doivent donc être prises lors de l'administration de produits contenant de la somatropine chez les femmes qui allaitent.

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

Zomacton 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

L'administration sous-cutanée d'hormone de croissance peut entraîner une raréfaction ou une augmentation du tissu adipeux au site d'injection. Dans de rares cas, les patients ont présenté une douleur ou une éruption prurigineuse au site d'injection.

Classes de système d'organes	**Très fréquent (≥ 1/10)**	**Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)**	**Très rare (< 1/10 000)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)**
Affections hématologiques et du système lymphatique			anémie			

Classes de système d'organes	**Très fréquent (≥ 1/10)**	**Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)**	**Très rare (< 1/10 000)**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)**
Affections cardiaques			tachycardie, (adulte) hypertension	(enfant) hypertension		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			vertige			
Affections endocriniennes		hypothyroïdisme				
Affections oculaires			œdème papillaire diplopie			
Affections gastro-intestinales			vomissements, douleur abdominale, flatulence, nausées	diarrhée		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	(adulte) œdème, (adulte) œdème périphérique	(enfant) œdème, (enfant) œdème périphérique, réactions au site d'injection, asthénie	faiblesse, atrophie au site d'injection, saignement au site d'injection, masse au site d'injection, hypertrophie	Douleur au site d'injection, éruption cutanée au site d'injection		(Enfant) gonflement du visage**
Affections du système immunitaire		formation d'anticorps				
Investigations				tests de la fonction rénale anormaux		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	(adulte) hyperglycémie modérée	(enfant) diminution de la tolérance au glucose	hypoglycémie, hyperphosphatémie	diabète mellitus type II		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	(adulte) arthralgie, (adulte) myalgie	(enfant) arthralgie, (enfant) myalgie, (adulte) raideur dans les extrémités	atrophie musculaire, douleur osseuse, syndrome du canal carpien, (enfant) raideur dans les extrémités			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées			néoplasme maligne, néoplasme		(enfant) leucémie	
Affections du système nerveux	(adulte) céphalée, (adulte) paresthésie	maux de tête, hypertonie, (adulte) insomnie	somnolence, nystagmus	neuropathie, augmentation de la pression intracrânienne, (enfant) insomnie, (enfant) paresthésie		
Affections psychiatriques			trouble de la personnalité			
Affections du rein et des voies urinaires			incontinence urinaire, hématurie, polyurie, besoin fréquent d'uriner/pollakiurie, urine anormale			

Classes de système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
Affections des organes de reproduction et du sein			pertes génitales, gynécomastie			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			lipodystrophie, atrophie de la peau, dermatite exfoliative, urticaire, hirsutisme, hypertrophie de la peau			(enfant) éruption, (enfant) prurit*

*EIM provenant de l'expérience post-commercialisation, où la fréquence n'est pas connue.
** Les événements de gonflement du visage qui ont été le plus souvent rapportés après la commercialisation étaient le gonflement des lèvres, le gonflement du visage, le gonflement de la peau, le gonflement périorbitaire/le gonflement périphérique des yeux, le gonflement de la langue.

En phase de post-commercialisation, pancréatite a été rapportée au cours de la thérapie de la GH (fréquence inconnue).

Anticorps anti-somatropine : la protéine somatropine peut donner lieu à la formation d'anticorps. La détermination du pourcentage de la population traitée chez laquelle des anticorps ont été identifiés dépend du produit concerné. Leur capacité de liaison et leurs dosages sont généralement faibles, sans conséquence clinique. Toutefois, la recherche d'anticorps anti-somatropine doit être effectuée en cas d'absence de réponse à la somatropine.

Leucémie : des cas de leucémie (très rares) ont été rapportés chez les enfants présentant un déficit en hormone de croissance, dont certains traités par la somatropine, ont été inclus dans la surveillance post-commercialisation. Toutefois, l'augmentation de l'incidence de la leucémie sans facteur de prédisposition n'a pas été montrée.

Des cas de luxation de la tête fémorale et de la maladie de Legg-Calve-Perthes ont été rapportés chez des enfants traités par l'hormone de croissance. La luxation de la tête fémorale survient plus fréquemment en cas de désordres endocriniens et la maladie de Legg-Calve-Perthes en cas de petite taille. En revanche, on ne sait pas si la fréquence de ces deux maladies est plus élevée ou non lors d'un traitement avec la somatropine. Un inconfort, tel qu'une douleur au niveau de la hanche et du genou doit évoquer leur diagnostic.

D'autres réactions indésirables peuvent être considérées comme un effet de classe, comme l'hyperglycémie en raison de la diminution de la sensibilité à l'insuline, de la baisse du taux de thyroxine libre et d'une éventuelle hypertension intracrânienne bénigne.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
www.afmps.be
Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

On ne doit pas dépasser la posologie recommandée de Zomacton.

Bien qu'il n'ait pas été rapporté de surdosage avec Zomacton, on peut supposer qu'un surdosage pourrait entraîner une hypoglycémie initiale, suivie d'une hyperglycémie.

Les effets d'une administration répétée à long terme des doses de Zomacton supérieures à celles qui sont recommandées, sont inconnus. Cependant, une telle administration peut conduire à des signes objectifs et subjectifs et symptômes similaires aux effets connus de l'excès d'hormone de croissance chez l'homme (p.ex. acromégalie).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : somatropine et agonistes de la somatropine.

Code ATC : H01AC01.

Propriétés pharmacodynamiques
Du fait de la similitude de Zomacton avec l'hormone de croissance humaine d'origine hypophysaire (pit-hGH) en ce qui concerne la séquence des acides aminés, la longueur de la chaîne (191 acides aminés) et le profil pharmacocinétique, on peut s'attendre à des effets pharmacologiques semblables à ceux de l'hormone endogène.

Mécanisme d'action
Croissance osseuse
L'hormone de croissance entraîne une croissance généralement harmonieuse du squelette chez l'homme. Chez des enfants présentant un déficit confirmé en pit-hGH, l'administration de Zomacton a provoqué une accélération linéaire de la croissance. L'augmentation de la taille observée après administration de Zomacton est due à un effet de l'hormone au niveau des épiphyses des os longs. Chez les enfants n'ayant pas une concentration de pit-hGH suffisante, Zomacton entraîne une accélération de la croissance, et une élévation des concentrations d'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1/Somatomedine-C) semblable à celle observée après un traitement par pit-hGH. On a également observé une augmentation de la concentration moyenne des phosphatases alcalines sériques.

Autres organes et tissus
En réponse à l'administration de l'hormone de croissance, on observe également une augmentation de la taille des autres tissus, proportionnelle à l'augmentation totale du poids corporel. Ces modifications comportent : une croissance accrue du tissu conjonctif, de la peau et des annexes, des muscles squelettiques (une augmentation du nombre et de la taille des cellules), une croissance du thymus, une augmentation de la taille du foie (par la prolifération cellulaire) et une légère augmentation de la taille des gonades, des surrénales et de la thyroïde. La croissance disproportionnée de la peau et des os plats et une maturation sexuelle accélérée n'ont pas été rapportées en association avec le traitement de substitution par l'hormone de croissance.

Métabolisme protéique, glucidique et lipidique
L'hormone de croissance a un effet d'épargne sur les azotes, avec augmentation du transport des acides aminés dans les tissus. Ces deux actions se conjuguent pour augmenter la synthèse des protéines. Le catabolisme glucidique et la lipogenèse sont diminués sous l'action de l'hormone de croissance. À dose élevée, ou en l'absence d'insuline, l'hormone de croissance agit comme un agent diabétogène, entraînant des effets typiquement observés au cours du jeûne (c'est-à-dire intolérance aux glucides, inhibition de la lipogenèse, mobilisation des graisses et production de corps cétoniques).

Métabolisme des sels minéraux
Les concentrations en sodium, potassium et phosphore sont maintenues après traitement par l'hormone de croissance. L'élimination accrue de calcium par le rein est compensée par l'augmentation de son absorption intestinale. Les concentrations sériques en calcium ne sont pas significativement modifiées chez les patients recevant Zomacton ou pit-hGH. Une élévation de la concentration sérique des phosphates inorganiques a été observée après administration de Zomacton ou de pit-hGH. L'accumulation de ces électrolytes traduit une augmentation des besoins au cours de la synthèse tissulaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Vingt-quatre (24) sujets adultes sains ont reçu la somatropine à la dose de 1,67 mg par injection sous-cutanée. Le pic de la concentration plasmatique d'environ 17 ng/ml est retrouvé approximativement 4 heures après l'administration du médicament. Le volume apparent de distribution (V/F) de la somatropine était de 48 litres, la clairance apparente (CL/F) était de 15 l/h et une demi-vie terminale de 2,2 heures a été observée.
Les données provenant d'autres produits contenant de la somatropine suggèrent que la biodisponibilité de la somatropine administrée par voie sous-cutanée est environ de 80% chez l'adulte sain et que le foie aussi bien que les reins sont des organes importants pour le catabolisme des protéines et l'élimination du produit.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie en administration unique
Des études de toxicologie en administration unique ont été effectuées chez le rat (10 mg/kg en I.M.), chez le chien et le singe (5 mg/kg en I.M., soit 50 à 100 fois la dose thérapeutique humaine). Aucune toxicité liée au produit n'a été mise en évidence chez aucune de ces espèces.

Toxicologie en administration répétée
Aucun signe notable de toxicité n'a été observé lors d'une étude chez le rat au cours de laquelle les animaux ont reçu des doses de 1,10 mg/kg/jour pendant 30 jours et 0,37 mg/kg/jour pendant 90 jours.

Toxicité sur les fonctions de reproduction, mutagénèse et cancérogénèse
La somatropine, produite par la technologie de l'ADN recombinant est identique à l'hormone de croissance humaine d'origine hypophysaire. Elle a les mêmes propriétés biologiques et elle est habituellement administrée aux doses physiologiques. Par conséquent, il n'a pas été jugé nécessaire de réaliser de telles études. Des effets inattendus sur les organes de reproduction, la grossesse et l'allaitement sont peu probables et il n'y a pas de carcérogénèse. Une étude de mutagénicité a montré l'absence de mutagénèse.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre
Mannitol

Solvant
Chlorure de sodium
Alcool benzylique
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.
Après reconstitution, la solution peut être conservée pendant maximum 14 jours au réfrigérateur (2°C – 8°C).
Conserver les flacons en position verticale.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). A conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de type I), avec un bouchon (élastomère halo-butylique gris), muni d'une bague de sertissage et d'une capsule "Flip-off" + 3,5 ml de solvant en ampoule (verre de type I).
Boîte de 1, 5 et 10.

ou

Poudre en flacon (verre de type I), avec un bouchon (élastomère halo-butylique gris), muni d'une bague de sertissage et d'une capsule "Flip-off" + 3,5 ml de solvant en ampoule (verre de type I) et une seringue (polypropylène) munie d'un piston (polypropylène), d'une bague de sertissage et d'une aiguille (acier inoxydable).
Boîte de 5.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution
La poudre doit être uniquement reconstituée avec le solvant fourni.

Deux concentrations du produit peuvent être préparées selon le volume de solvant utilisé :
- pour l'administration à l'aide d'une seringue ou du Ferring Pen (pas inclus dans la boîte) : utilisez 1,3 ml de solvant pour une concentration de 3,3 mg/ml (en tenant compte du contenu total du flacon qui est supérieur à 4 mg),
- pour l'administration à l'aide d'une seule seringue : utilisez 3,2 ml de solvant pour une concentration de 1,3 mg/ml (en tenant compte du contenu total du flacon qui est supérieur à 4 mg).

La reconstitution de la poudre avec le solvant et l'administration de la solution injectable doivent être réalisées avec une seringue et une aiguille.

La reconstitution devra être réalisée conformément aux règles de bonnes pratiques et dans le respect, en particulier, des conditions d'asepsie.
1. Se laver les mains.
2. Insérer l'aiguille dans la seringue graduée. Enlever le capuchon en plastique du flacon. Essuyer le dessus du flacon avec un tampon imbibé d'alcool pour éviter la contamination du contenu. Ne pas toucher pas le bouchon en caoutchouc après l'avoir nettoyé.
3. Casser le dessus de l'ampoule de solvant. Enlever le capuchon en plastique de l'aiguille. Veiller à ce que le piston soit complètement enfoncé avant d'introduire l'aiguille dans l'ampoule.
4. Prélever doucement le volume nécessaire dans la seringue.
5. Introduire l'aiguille dans le centre du bouchon en caoutchouc propre et dans le flacon et injecter le solvant lentement dans le flacon, en un fin jet dirigé contre la paroi en verre du flacon afin d'éviter la formation de mousse.
6. Jeter la seringue et l'aiguille dans un conteneur à objets tranchants.
7. Le contenu du flacon doit ensuite être mélangé avec un léger mouvement rotatif jusqu'à dissolution complète du contenu en vue d'obtenir une solution limpide et incolore.

Étant donné que la poudre contient principalement des protéines, il est déconseillé d'agiter le flacon ou de mélanger vigoureusement la solution. Si, après le mélange, la solution est trouble ou contient des particules, jeter le flacon et son contenu.

En cas d'aspect trouble après réfrigération, laisser la solution se réchauffer à température ambiante (25°C). Si cet aspect trouble persiste ou qu'une coloration anormale apparaît, jeter le flacon et son contenu.
La solution doit être utilisée dans les 14 jours après reconstitution si elle est conservée au réfrigérateur.
Toute solution non utilisée dans le flacon doit être jetée à la fin de la période de conservation de 14 jours.

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

Ferring nv, The Crescent Business Center
Lenniksebaan 451, BE-1070 Anderlecht

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

Belgique
BE157053

Luxembourg
2011041133

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

Date de première autorisation : 21 janvier 1992.
Date de dernier renouvellement : 21 juin 2012.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2026