1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Saizen 8 mg/ml solution injectable en cartouche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque cartouche de Saizen contient 1,50 ml de solution (12 mg de somatropine*) or 2,50 ml de solution (20 mg de somatropine*) *hormone de croissance humaine recombinante, produite par la technique de l'ADN recombinant sur cellules de mammifère.
1 ml de solution contient 8 mg de somatotropine.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en cartouche.
Solution claire à légèrement opalescente dont le pH se situe entre 5,6 et 6,6 et l'osmolalité entre 250-450 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Saizen est indiqué pour traiter :

Enfants et adolescents :

- Le retard de croissance lié à un déficit ou à une absence de sécrétion d'hormone de croissance endogène, chez l'enfant.
- Le retard de croissance chez les filles atteintes de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) confirmée par analyse chromosomique.
- Le retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique (IRC), chez l'enfant prépubère.
- Le 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.

Adultes :

- Traitement substitutif chez l'adulte présentant un déficit marqué en hormone de croissance diagnostique par un test dynamique unique démontrant le déficit somatotrope. Les patients doivent également remplir les critères suivants :
- Déficit acquis pendant l'enfance :

Les patients dont le déficit somatotrope a été diagnostiqué pendant l'enfance doivent être réévalués et leur déficit somatotrope doit être confirmé avant de débuter le traitement substitutif par Saizen.

- Déficit acquis à l'âge adulte :

Les patients doivent présenter un déficit somatotrope secondaire à une atteinte hypothalamique ou hypophysaire et au moins un autre déficit hormonal (excepté la prolactine), et un traitement substitutif adéquat aura dû être instauré avant de débuter le traitement substitutif par hormone de croissance.

4.2 Posologie et mode d'administration

Saizen 8 mg/ml est destiné à un usage multidose chez un patient donné.

Posologie
Il est recommandé d'administrer Saizen au moment du coucher selon la posologie suivante :

Enfants et adolescents :
La posologie de Saizen doit être adaptée à chaque patient, en fonction de la surface corporelle ou du poids corporel.
- Retard de croissance lié à une sécrétion inadéquate d'hormone de croissance endogène :

0,7 à 1,0 mg/m² de surface corporelle par jour ou 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel par jour, administrés par voie sous-cutanée.
- Retard de croissance chez les filles atteintes de dysgénésie gonadique (syndrome de Turner) :

1,4 mg/m² de surface corporelle par jour ou 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, administrés par voie sous-cutanée.
Un traitement concomitant par des stéroïdes anabolisants non-androgéniques chez les patientes présentant un syndrome de Turner peut augmenter la réponse au traitement.
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'enfant prépubère :

1,4 mg/m² de surface corporelle par jour, correspondant à environ 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, administrés par voie sous-cutanée.
- Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel : la dose quotidienne recommandée est de 0,035 mg/kg de poids corporel (ou 1 mg/m²/jour) administrés par voie sous-cutanée.

Le traitement doit être interrompu lorsque le patient a atteint une taille adulte satisfaisante ou lorsque les épiphyses sont soudées.

Pour un retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, le traitement est habituellement recommandé jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte. Le traitement devra être interrompu après la première année si la vitesse de croissance est inférieure à +1 DS. Il devra être interrompu lorsque la taille finale sera atteinte (vitesse de croissance < 2 cm/an) et, lorsqu'une confirmation s'avère nécessaire, si l'âge osseux est > 14 ans (filles) ou > 16 ans (garçons), correspondant à la soudure des épiphyses.

Adultes :
Déficit en hormone de croissance chez l'adulte :
Au début du traitement par somatropine, il est recommandé d'administrer des doses faibles : 0,15 à 0,3 mg/jour par voie sous-cutanée. La dose doit être ensuite adaptée progressivement et contrôlée par les valeurs du facteur de croissance (IGF-1). La dose d'entretien recommandée d'hormone de croissance dépasse rarement 1,0 mg/jour. En général, il convient d'administrer la dose efficace la plus faible.
Les femmes peuvent avoir besoin de doses plus élevées que les hommes, les hommes présentant une augmentation de la sensibilité de l'IGF-1 au cours du temps. Il existe donc un risque que les femmes, en particulier celles ayant un traitement substitutif oral par les estrogènes, soient sous-dosées alors que les hommes seraient surdosés.
Chez les patients plus âgés ou en surcharge pondérale, des doses plus faibles peuvent s'avérer nécessaires.

Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique :
Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.2 mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite.

Mode d'administration
Pour l'administration de la solution injectable de Saizen, suivre les instructions de la notice et du manuel d'instructions fourni avec l'injecteur choisi : auto-injecteur easypod ou le stylo injecteur Aluetta.

Les principaux utilisateurs auxquels easypod est destiné sont les enfants à partir de 7 ans et jusqu'à l'âge adulte. L'utilisation d'un dispositif par un enfant doit toujours s'effectuer sous la surveillance d'un adulte.

Pour les instructions de manipulation, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

La somatropine ne doit pas être utilisée pour stimuler la croissance chez les enfants dont les épiphyses sont soudées.

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

La somatropine ne doit pas être utilisée en cas de rétinopathie diabétique proliférante ou préproliférante.

Les patients présentant un état critique aigu, souffrant de complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme accidentel, une insuffisance respiratoire aiguë ou à des situations similaires ne doivent pas être traités par somatropine.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.
Le traitement doit être réalisé et suivi par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de patients atteints d'un déficit en hormone de croissance.

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

Néoplasme
Les patients présentant une néoplasie intra- ou extracrânienne en période de rémission qui reçoivent un traitement par hormone de croissance devront être examinés attentivement et à intervalles réguliers par leur médecin.

Lorsque le déficit en hormone de croissance est secondaire à une tumeur intracrânienne, les patients devront être examinés fréquemment afin de surveiller une progression ou une récidive du processus tumoral sous-jacent.
Chez les patients ayant survécu à un cancer infantile, une augmentation du risque d'un second néoplasme a été rapportée chez ceux traités par la somatropine après leur premier néoplasme. Les tumeurs intracrâniennes, en particulier des méningiomes chez les patients traités par radiothérapie à la tête lors de leur premier néoplasme, étaient les tumeurs les plus fréquemment observées en second néoplasme.

Syndrome de Prader-Willi
La somatropine n'est pas indiqué dans le traitement à long terme des patients pédiatriques atteints d'un retard de croissance secondaire à un syndrome de Prader-Willi confirmé par test génétique, sauf s'ils présentent également un déficit en hormone de croissance. Des cas d'apnée du sommeil et de mort subite ont été rapportés après l'instauration d'un traitement par hormone de croissance chez des patients pédiatriques atteints du syndrome de Prader-Willi et qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non identifiée.

Leucémie
Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients atteints de déficit en hormone de croissance, dont certains avaient été traités par somatropine. Toutefois, il n'est pas prouvé que l'incidence de la leucémie soit plus élevée chez les personnes traitées par hormone de croissance sans facteur de prédisposition.

Sensibilité à l'insuline
La somatropine pouvant réduire la sensibilité à l'insuline, les patients devront être surveillés afin de détecter tout signe d'intolérance au glucose. Chez les patients atteints de diabète, il conviendra, si nécessaire, d'ajuster la dose d'insuline après l'instauration d'un traitement par un produit contenant de la somatropine. Les patients présentant un diabète ou une intolérance au glucose doivent faire l'objet d'une surveillance particulière durant le traitement par somatropine.

Rétinopathie
Une rétinopathie débutante stable ne doit pas conduire à l'arrêt du traitement substitutif par somatropine.

Fonction thyroïdienne
L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3 et peut ainsi révéler une hypothyroïdie infraclinique. Un suivi de la fonction thyroïdienne doit donc être effectué chez tous les patients. Chez les patients atteints d'hypopituitarisme, le traitement substitutif standard doit être étroitement contrôlé en cas d'administration d'un traitement par somatropine.

Hypertension intracrânienne bénigne
En cas de céphalées sévères ou récidivantes, de problèmes visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est conseillé de pratiquer un examen du fond de l'œil à la recherche d'un œdème papillaire. En cas d'œdème papillaire confirmé, il faut envisager un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne (ou *pseudotumor cerebri*) et, si cela est justifié, le traitement par Saizen devra être interrompu. A l'heure actuelle, 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 réinstauré, une surveillance rapprochée à la recherche de signes d'hypertension intracrânienne est nécessaire.

Pancréatite
Bien que rare, la pancréatite doit être considérée chez les patients traités par somatropine, en particulier chez les enfants développant des douleurs abdominales.

Scoliose
On sait que la scoliose est plus fréquente dans certains groupes de patients traités par somatropine, par exemple pour un syndrome de Turner. De plus, chez l'enfant, une croissance rapide peut entraîner une progression de la scoliose. Il n'a pas été démontré que la somatropine augmentait l'incidence ou la gravité de la scoliose. Les signes de scoliose doivent être surveillés au cours du traitement.

Anticorps
Comme avec tous les autres médicaments contenant de la somatropine, un faible pourcentage de patients est susceptible de développer des anticorps anti-somatropine. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et ils n'ont pas d'effet sur le taux de croissance. Une recherche d'anticorps anti-somatropine doit être effectuée chez tous les patients qui ne répondent pas au traitement.

Epiphysiolyse de la tête fémorale
Une épiphysiolyse de la tête fémorale est souvent associée à des troubles endocriniens, tels qu'un déficit en hormone de croissance et une hypothyroïdie, ainsi qu'à des poussées de croissance. Chez les enfants traités par hormone de croissance, une épiphysiolyse de la tête fémorale peut être due soit à des troubles endocriniens sous-jacents, soit à une augmentation de la vitesse de croissance liée au traitement. Les poussées de croissance peuvent accroître le risque de troubles articulaires, la hanche étant particulièrement sollicitée lors de la poussée de croissance prépubertaire. Les médecins et les parents devront être alertés par la survenue, chez les enfants traités par Saizen, d'une claudication ou de douleurs à la hanche ou au genou.

Retard de croissance secondaire à une insuffisance rénale chronique
Les patients présentant un retard de croissance secondaire à une insuffisance rénale chronique devront être examinés périodiquement afin de détecter toute progression d'ostéodystrophie rénale. Une épiphysiolyse ou une nécrose avasculaire de la tête fémorale peut être observée chez les enfants atteints d'ostéodystrophie rénale avancée, mais la relation avec le traitement par hormone de croissance n'a pas été établie. Une radiographie de la hanche doit être pratiquée avant d'initier le traitement.

Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique, la fonction rénale devra être diminuée d'au moins 50 % par rapport à la normale avant de débuter le traitement. Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance devra avoir été suivie pendant un an préalablement à l'instauration du traitement. Un traitement conservateur de l'insuffisance rénale (comprenant des contrôles de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et du statut nutritionnel pendant l'année précédant le traitement) devra avoir été établi et être maintenu pendant le traitement. Le traitement devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

Enfants nés petits pour l'âge gestationnel
Chez les enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes, médicales ou thérapeutiques, pouvant expliquer ce retard de croissance doivent être exclues avant de débuter le traitement.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant le début du traitement, puis tous les ans. Chez les patients présentant un risque accru de diabète (par exemple, antécédents familiaux de diabète, obésité, indice de masse corporelle élevé, 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 doit pas être administrée.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-1 avant la mise en route du traitement, puis deux fois par an. Si, à l'occasion de mesures répétées, les taux d'IGF-1 sont supérieurs à +2 DS comparés aux valeurs standard pour l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-1/IGFBP-3 peut être pris en considération pour envisager un ajustement de la dose.

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

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

Rétention hydrique
Une rétention hydrique est un effet attendu chez les patients adultes recevant un traitement substitutif par hormone de croissance.
En cas d'œdème persistant ou de paresthésie sévère, la posologie doit être diminuée afin d'éviter le développement d'un syndrome du canal carpien.

Etat critique aigu
Chez tous les patients développant un état critique aigu, le bénéfice possible du traitement par somatropine doit être évalué au regard du risque potentiellement encouru.

Interaction avec les glucocorticoïdes
L'initiation d'un traitement substitutif par hormone de croissance peut mettre en évidence une insuffisance surrénalienne périphérique chez certains patients en diminuant l'activité de la 11 β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β-HSD1), une enzyme convertissant la cortisone inactive en cortisol et un traitement substitutif par des glucocorticoïdes peut être nécessaire. L'initiation du traitement par somatropine chez les patients recevant un traitement substitutif par glucocorticoïdes peut conduire à des manifestations d'insuffisance corticotrope. Un ajustement de la dose de glucocorticoïdes peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Utilisation avec œstrogénothérapie
En cas d'initiation d'une œstrogénothérapie orale chez une femme sous somatropine, une augmentation de la dose de somatropine peut être nécessaire pour maintenir les taux sériques d'IGF-1 dans la fourchette normale correspondant à son âge. Inversement, en cas d'arrêt d'une œstrogénothérapie orale chez une femme sous somatropine, une baisse de la dose de somatropine peut être nécessaire pour éviter un excès d'hormone de croissance et/ou d'effets indésirables (voir rubrique 4.5).

Généralités
Les sites d'injection doivent varier afin d'éviter une lipoatrophie.
Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte est une maladie de longue durée et elle doit être traitée comme telle, bien que l'expérience chez les patients âgés de plus de 60 ans et l'expérience d'un traitement à long terme soient limitées.

Excipients
Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par cartouche, en d'autres termes, il est essentiellement exempt de sodium.

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

L'administration concomitante de glucocorticoïdes inhibe les effets de la somatropine sur la croissance. Chez les patients atteints d'un déficit en hormone corticotrope (ACTH), la posologie du traitement substitutif par glucocorticoïdes doit être soigneusement adaptée afin d'éviter tout effet inhibiteur sur l'hormone de croissance.

L'hormone de croissance diminue la conversion de la cortisone en cortisol et peut révéler un hyposurrénalisme central encore non diagnostiqué ou rendre des doses faibles de corticoïdes de substitution inefficaces (voir rubrique 4.4).

Pour les femmes recevant un traitement substitutif par oestrogènes, une dose plus élevée d'hormone de croissance peut être nécessaire pour obtenir l'efficacité du traitement (voir rubrique 4.4).

Des données issues d'une étude d'interaction réalisée chez des adultes atteints de déficit en hormone de croissance suggèrent que l'administration de somatropine peut augmenter la clairance de substances connues pour être métabolisées par les isoenzymes du cytochrome P450. La clairance des substances métabolisées par le cytochrome P450 3A4 (ex. : stéroïdes sexuels, corticostéroïdes, anticonvulsivants et ciclosporine) peut être particulièrement augmentée, ce qui se traduit par une diminution des concentrations plasmatiques de ces substances. L'importance clinique de cet effet n'est pas connue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'y a pas de données cliniques disponibles concernant l'exposition pendant la grossesse. Les études de reproduction réalisées chez l'animal avec des produits contenant de la somatropine n'ont pas montré d'augmentation du risque de réactions indésirables chez l'embryon ou chez le fœtus (voir rubrique 5.3.). Cependant, les médicaments contenant de la somatropine ne sont recommandés ni pendant la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception.

Allaitement
Aucune étude clinique n'a été réalisée avec la somatropine chez des femmes durant l'allaitement. Il n'existe aucune donnée concernant le passage de la somatropine dans le lait maternel. C'est pourquoi, la somatropine doit être administrée avec prudence chez la femme qui allaite.

Fertilité
Les études de toxicité non clinique ont montré que la somatotropine n'induisait pas d'effets indésirables sur la fertilité des mâles, ni sur la fertilité des femelles (voir rubrique 5.3).

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

Les médicaments contenant de la somatropine n'ont aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Jusqu'à 10 % des patients peuvent voir apparaître rougeurs et démangeaisons au site d'injection.

Une rétention hydrique est un effet attendu chez les patients adultes recevant un traitement substitutif par hormone de croissance. Oedème, gonflement articulaire, arthralgie, myalgie et paresthésie peuvent être des manifestations cliniques de rétention hydrique. Cependant, ces symptômes ou signes cliniques sont généralement transitoires et dose-dépendants.

Les patients adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance, diagnostiqué dès l'enfance, ont rapporté des effets indésirables moins fréquemment que ceux présentant un déficit en hormone de croissance acquis à l'âge adulte.

Un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps anti-somatropine ; à ce jour, ces anticorps ont une capacité de liaison réduite et n'ont pas été associés à une diminution de la croissance, excepté chez les patients présentant des délétions génétiques. Dans de très rares cas, lorsque la petite taille est due à une délétion du complexe génique de l'hormone de croissance, le traitement par hormone de croissance peut induire le développement d'anticorps limitant la croissance.

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients atteints de déficit en hormone de croissance, parmi lesquels certains avaient été traités par somatropine. Toutefois, il n'est pas prouvé que l'incidence de la leucémie soit plus élevée chez les personnes traitées par hormone de croissance, sans facteur de prédisposition.

La terminologie de fréquence utilisée ci-dessous est définie de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100), rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000), très rare (< 1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Maux de tête (isolés), syndrome du canal carpien (chez l'adulte)	Hypertension intracrânienne idiopathique (hypertension intracrânienne bénigne), syndrome du canal carpien (chez l'enfant)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Epiphysiolyse de la tête fémorale (*epiphysiolysis capitis femoris*), ou nécrose avasculaire de la tête fémorale	
Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité localisées et généralisées
Affections endocriniennes			Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Chez l'adulte : rétention hydrique : œdème périphérique, raideur, arthralgie, myalgie, paresthésie	Chez l'enfant : rétention hydrique : œdème périphérique, raideur, arthralgie, myalgie, paresthésie		Résistance à l'insuline pouvant conduire à un hyperinsulinisme et, dans de rares cas, à une hyperglycémie
Affections des organes de reproduction et du sein		Gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection, lipoatrophie localisée, qui peut être évitée en variant les sites d'injection			
Affections gastro-intestinales				Pancréatite

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

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.
Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Dépasser les doses recommandées peut entraîner des effets indésirables. Un surdosage peut provoquer une hypoglycémie, suivie d'une hyperglycémie. De plus, un surdosage de somatropine est susceptible de déclencher des manifestations de rétention hydrique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones de l'anté-hypophyse et analogues, code ATC : H01AC01

Saizen contient une hormone de croissance humaine recombinante obtenue par génie génétique à partir de cellules de mammifère.

Il s'agit d'un polypeptide formé de 191 acides aminés, dont la séquence en acides aminés, la composition, la carte peptidique, le point iso-électrique, le poids moléculaire, la structure isomérique et la bioactivité sont identiques à l'hormone de croissance hypophysaire humaine.

L'hormone de croissance est synthétisée à partir d'une lignée cellulaire murine, modifiée par addition du gène codant pour l'hormone de croissance hypophysaire.

Saizen est un agent anabolique et anticatabolique qui agit non seulement sur la croissance mais aussi sur la composition corporelle et le métabolisme. Il interagit avec des récepteurs spécifiques sur divers types de cellules, telles que les myocytes, les hépatocytes, les adipocytes, les lymphocytes et les cellules hématopoïétiques. Certains de ces effets sont transmis par une autre catégorie d'hormones, les somatomédines (IGF-1 et IGF-2).

En fonction de la posologie, l'administration de Saizen provoque un accroissement des taux d'IGF 1, d'IGFBP-3, d'acides gras non-estérifiés et de glycérol, une diminution du taux de l'urée sanguine et des excrétions urinaires d'azote, de sodium et de potassium. La durée d'augmentation des taux d'hormone de croissance peut influencer l'amplitude des effets. Une saturation relative des effets de Saizen à fortes doses est probable. Ce n'est pas le cas pour la glycémie et l'excrétion urinaire du peptide-C, qui sont significativement élevées après de fortes doses (20 mg).

Au cours d'un essai clinique randomisé, le traitement d'enfants prépubères de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel, à la dose de 0,067 mg/kg/jour pendant 3 ans, a conduit à un gain de taille moyen de +1,8 DS. Les enfants qui n'ont pas poursuivi le traitement après 3 ans ont perdu une partie du bénéfice thérapeutique ; toutefois, ces patients ont conservé un gain de taille significatif de +0,7 DS lorsqu'ils ont atteint leur taille finale ($p < 0,01$ par rapport à la taille initiale). Les patients qui ont poursuivi le traitement après une période d'observation de durée variable, ont bénéficié d'un gain total de taille de +1,3 DS lorsqu'ils ont atteint leur taille finale ($p < 0,001$ par rapport à la taille initiale). (Dans ce 2ème groupe, la durée cumulative moyenne de traitement était de 6,1 ans). Dans ce groupe, le gain de taille à taille finale (+1,3 ± 1,1 DS) était significativement différent ($p < 0,05$) du gain de taille observé dans le 1er groupe (+0,7 ± 0,8 DS) traité pendant 3 ans en moyenne.

Un second essai clinique a évalué deux schémas posologiques distincts pendant 4 ans. Un groupe a été traité par 0,067 mg/kg/jour pendant 2 ans puis observé sans traitement pendant 2 ans. Le 2ème groupe a reçu 0,067 mg/kg/jour au cours des 1ère et 3ème années et n'a reçu aucun traitement au cours des 2ème et 4ème années. Quel que soit le schéma posologique, la dose cumulative administrée au cours de l'essai correspondait à 0,033 mg/kg/jour sur 4 ans. Au terme des 4 ans de l'essai, les deux groupes ont montré une accélération comparable de la croissance avec des gains de taille significatifs s'élevant respectivement à +1,55 DS ($p < 0,0001$) et +1,43 DS ($p < 0,0001$). Les données de sécurité à long terme sont encore limitées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Saizen est linéaire jusqu'à une dose de 2,67 mg (8 UI). A des doses supérieures à 20 mg (60 UI), un certain degré de non-linéarité ne peut être écarté, bien que sans pertinence clinique.

Après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 7 l, la clairance totale est d'environ 15 l/h, tandis que la clairance rénale est négligeable et la demi-vie d'élimination du médicament est de 20 à 35 minutes.

Après injection unique de Saizen par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, la demi-vie finale apparente est nettement plus longue, environ 2 à 4 heures, en raison d'une limitation de la vitesse d'absorption.

La biodisponibilité absolue pour les deux voies est comprise entre 70 - 90 %.

Les concentrations sériques maximales en hormone de croissance sont atteintes après approximativement 4 heures et les taux sériques retournent à la normale en 24 heures, ce qui indique qu'aucune accumulation d'hormone de croissance ne se produira au cours d'administrations répétées.

Les solutions injectables de Saizen (5,83 mg/ml et 8 mg/ml) administrées par voie sous-cutanée sont bioéquivalentes par rapport à la formulation lyophilisée à 8 mg.

Insuffisance rénale
On sait que la clairance à la somatropine est réduite chez les patients insuffisants rénaux. Cependant, la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.
Chez les enfants prépubères présentant un retard de croissance du à une insuffisance rénale chronique, une posologie spécifique est recommandée (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
On sait que la clairance à la somatropine est réduite chez les patients insuffisants hépatiques. Cependant, Saizen n'ayant pas été étudié chez les patients insuffisants hépatiques, la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études réalisées sur l'animal ont montré une très bonne tolérance locale de la solution injectable de SAIZEN après administration sous-cutanée à une concentration de 8 mg/ml, pour un volume de 1 ml/site. Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique et répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude formelle de carcinogénicité n'a été réalisée. Cela est justifié, étant donné la nature protéique de la substance active et le résultat négatif des études de génotoxicité. Les effets potentiels de la somatropine sur la croissance de tumeurs pré-existantes ont été évalués par le biais d'études in vitro et in vivo chez le rat à des doses de 15 mg/kg/jour (plus de 120 fois la dose thérapeutique journalière maximale habituellement administrée chez l'adulte et 60 fois chez l'enfant). Ces études ont montré que l'hormone de croissance recombinante ne devrait pas provoquer, ni stimuler des tumeurs chez les patients.
Les études toxicologiques de reproduction réalisées chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 3,3 mg/kg/jour (plus de 25 fois la dose thérapeutique journalière maximale habituellement administrée chez l'adulte et 14 fois chez l'enfant) n'ont pas indiqué d'effets indésirables sur le développement embryofœtal, ni sur le développement ou la fertilité de la génération F1. La fertilité des rats adultes mâles et femelles n'était pas altérée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Poloxamère 188
Phénol
Acide citrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans.

La stabilité physique, chimique et microbiologique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant un total de 28 jours entre 2 et 8°C, dont maximum 7 jours peuvent être à une température inférieure ou égale à 25°C.
Toutes les autres durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver la cartouche non usagée de Saizen au réfrigérateur (2°C - 8°C). Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Après la première injection, la cartouche de Saizen ou l'auto-injecteur easypod contenant la cartouche de Saizen ou le stylo injecteur contenant la cartouche de Saizen doit être conservé au réfrigérateur (2°C - 8°C), pendant au maximum 28 jours, dont maximum 7 jours peuvent être hors du réfrigérateur à une température inférieure ou égale à 25 °C (voir rubrique 6.3). Lorsqu'elle est conservée en dehors du réfrigérateur pendant maximum 7 jours, la cartouche de Saizen doit être remise dans le réfrigérateur et utilisée dans les 28 jours qui suivent la première injection. Lorsque l'auto-injecteur easypod ou le stylo Aluetta sont utilisés, la cartouche est laissée à l'intérieur du dispositif.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le contenant est une cartouche en verre incolore de type I, fermée par un bouchon piston en bromobutyle et une capsule sertie en aluminium, munie d'une protection simple en bromobutyle.
La cartouche en verre contenant 12 mg de somatropine est identifiée grâce à une étiquette de couleur (rouge). La cartouche en verre contenant 20 mg de somatropine est identifiée grâce à une étiquette de couleur (jaune).

Saizen 8 mg/ml solution injectable en cartouche est disponible dans les présentations suivantes :

Boîte de 1 cartouche contenant 1,50 ml de solution (12 mg de somatropine)
Boîte de 5 cartouches contenant chacune 1,50 ml de solution (12 mg de somatropine)
Boîte de 1 cartouche contenant 2,50 ml de solution (20 mg de somatropine)
Boîte de 5 cartouches contenant chacune 2,50 ml de solution (20 mg de somatropine)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La cartouche contenant la solution de Saizen est prête à l'emploi avec les auto-injecteurs easypod ou les stylos-injecteurs Aluetta.

Les stylos injecteurs et les cartouches Saizen sont disponibles en plusieurs présentations. Chaque stylo injecteur Aluetta a un code couleur et doit être utilisé avec la cartouche de la même couleur afin de délivrer la bonne dose. Le stylo injecteur Aluetta 12 (rouge) doit être utilisé avec la cartouche contenant 12 mg de somatropine (rouge). Le stylo injecteur 20 (jaune) doit être utilisé avec la cartouche contenant 20 mg de somatropine (jaune).

Pour la conservation des injecteurs contenant une cartouche, voir rubrique 6.4.

La solution injectable doit être claire à légèrement opalescente, sans particule ni signe visible de détérioration. Si celle-ci contient des particules, elle ne doit pas être injectée.

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

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

Merck n.v./s.a.
Ildefonse Vandammestraat 5/7B
1560 Hoeilaart
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Saizen 8 mg/ml (1,50 ml): BE540906
Saizen 8 mg/ml (2,50 ml): BE540915

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

Date de première autorisation : 05 Avril 2019
Date de dernier renouvellement : 05 Avril 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2023