



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juillet 2015

ZOMACTON 10 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon + 1 seringue préremplie de 1 ml (CIP : 34009 370 840 3 1)

ZOMACTON 4 mg, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 flacon + 1 ampoule de 3,5 ml (CIP : 34009 342 154 1 4)

Laboratoire FERRING SAS

DCI	somatropine
Code ATC (2014)	H01AC01 (hormones de l'ante hypophyse et analogues)
Motif de l'examen	• Renouvellement de l'inscription • Réévaluation du SMR suite à la saisine de la DGS en application de l'article R-163-19 du Code de la Sécurité Sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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 ; - dans le traitement à long terme d'un retard de croissance lié au syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur France)	Dates initiales : ZOMACTON 4 mg : 26 février 1992 et ZOMACTON 10mg/ml : 16 juin 2006 Rectificatifs le 21/02/2011
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle est 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. Médicament d'exception
Classement ATC (2014)	2014 H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H01 Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues H01A Hormones de l'antéhypophyse et analogues H01AC Somatotropine et analogues H01AC01 Somatotropine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/08/2010.

Le 7 décembre 2011, la Commission a réévalué le SMR et l'ASMR de l'ensemble des spécialités à base de somatotropine (hormone de croissance recombinante humaine, rh-GH) indiquées chez l'enfant non déficitaire en hormone de croissance (petite taille liée à un syndrome de Turner, à une insuffisance rénale chronique, à un syndrome de Prader Willi, à un déficit en gène SHOX ou chez l'enfant né petit pour l'âge gestationnel), sur la base du rapport de la HAS intitulé « L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire »¹.

Dans son dernier avis de renouvellement du 3/10/2012, la Commission a considéré que le SMR de ZOMACTON était important dans les indications « déficit en GH chez l'enfant » et « syndrome de Turner ».

Par ailleurs, la Direction Générale de la Santé (DGS) a saisi la HAS pour réévaluer le SMR des hormones de croissance à la lumière des nouvelles données de tolérance publiées en août 2014 par une équipe française et évoquant un surcroît d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans une cohorte d'adultes ayant utilisé l'hormone de croissance dans l'enfance².

¹HAS [Internet]. L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire, évaluation du service rendu à la collectivité. [Publié en Décembre 2011. Consulté en Janvier 2015] Disponible en : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1173766/fr/lhormone-de-croissance-chez-lenfant-non-deficitaire-evaluation-du-service-rendu-a-la-collectivite

²Poidvin A. et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology* 2014;83:780-86

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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 ;
- dans le traitement à long terme d'un retard de croissance lié au syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{3, 4, 5}. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

4.2.1 Etude observationnelle de Poidvin

L'étude française récente de Poidvin *et al.* publiée en 2014², vient compléter les données de tolérance de l'étude française SAGhE⁶.

En rappel, l'étude SAGhE est une étude épidémiologique qui avait pour objectif d'analyser la mortalité chez 6 928 patients traités par hormone de croissance dans leur enfance. Cette étude a été réalisée sur la base du registre de France-Hypophyse, qui contient les données de plus de 10 000 jeunes adultes dont le traitement par hormone de croissance recombinante a été instauré pendant leur enfance entre 1985 et 1996. En 2011, la Commission de la transparence avait conclu que l'étude SAGhE suggérait une surmortalité (ratio de mortalité standardisée de 1,33) liée à la survenue de complications vasculaires cérébrales (telles que des hémorragies intracérébrales) et de tumeurs osseuses mais que le caractère observationnel et les limites méthodologiques de l'étude ne permettaient pas d'établir avec certitude une relation de causalité avec le traitement par hormone de croissance.

³A.Linglart, S.Cabrol, P.Berlier et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2011; 164: 891-897.

⁴Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Somatropin (genotropin) for subcutaneous injection: long-term treatment of children who have growth failure due to an inadequate secretion of endogenous growth hormone. 2014 Jan.

⁵P Taback and G V Vliet. Health related quality of life of young adults with Turner syndrome following a long term randomized controlled trial of recombinant human growth hormone. *BMC Paediatrics* 2011; 11:49.

⁶Carel JC, Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 ; 97 :416-25

L'objectif de l'étude de Poidvin était d'étudier l'incidence des accidents vasculaires cérébraux dans la cohorte française traitée par hormone de croissance dans l'enfance pour petite taille, extraite de la même base de patients que la cohorte de l'étude SAGhE.

Pour inclure uniquement des patients dont le risque cardiovasculaire était identique à celui des adultes jeunes de référence, la cohorte ne comportait que les patients de petite taille traités par rh-GH soit pour un déficit idiopathique en GH isolé ou associé à une malformation craniofaciale mineure soit nés petits pour l'âge gestationnel.

Les données ont été recueillies entre 2008 et 2010 chez 6 874 adultes qui avaient été traités par rh-GH dans leur enfance, entre 1985 et 1996. Les événements cérébrovasculaires ont été validés à partir des rapports médicaux et des données d'imagerie et classés en 3 types : hémorragie méningée, hémorragie intracérébrale ou accident ischémique.

L'incidence des événements vasculaires cérébraux selon les types a été comparée à l'incidence dans la population générale d'après les registres de Dijon et d'Oxford entre 2000 et 2012.

Parmi les 6 874 patients inclus, il y a eu 5 hémorragies méningées, 3 hémorragies intracérébrales et 3 accidents ischémiques. En utilisant aussi bien les références d'Oxford que celles de Dijon, les résultats ont montré une augmentation des événements vasculaires, chez les jeunes adultes traités antérieurement par rh-GH pour une petite taille. Il s'agissait principalement d'une augmentation du risque d'accident hémorragique (*standardized incidence ratio, SIR*) entre 3,5 et 7,0 selon le registre considéré et selon que l'on prend en compte ou pas les cas manquants) et principalement d'hémorragie méningée (SIR entre 5,7 et 9,3).

Cette étude a conclu à un surcroît de risque cérébro-vasculaire et en particulier d'hémorragie méningée (SIR 5,7 à 9,3) chez les jeunes adultes de la cohorte par rapport aux sujets issus des registres.

Les principales limites méthodologiques de cette étude sont les suivantes :

- La comparaison avec un groupe de sujets externes à l'étude, dont on n'a pas évalué les facteurs de risque (autres que l'âge et le sexe) et n'ayant pas été sélectionnés avec les mêmes critères d'éligibilité que les sujets du registre rh-GH. Par conséquent, la comparabilité des groupes est incertaine et aucun ajustement sur les autres facteurs de confusion possibles (taille, comorbidités, comédications, etc.) n'a été réalisé.
- L'absence de description de la méthode de validation des événements d'intérêt, compte tenu de la diversité des sources (questionnaire adressé aux patients, bases de données administratives, registre). Il est donc difficile de juger avec l'information disponible si les événements ont été correctement validés, d'autant plus que cette évaluation a été réalisée par un seul expert.
- La faible précision dans l'estimation par la méthode capture/recapture du nombre d'événements : 5,3 (IC 95% [0,6-50,4]).

Par ailleurs, la pertinence clinique du résultat est discutable en raison du très faible nombre d'événements vasculaires cérébraux en excès chez les patients de l'étude par rapport à ceux attendus (11 événements répertoriés versus 3,1 à 7 événements attendus sur une population de 6 874 patients).

Les résultats de cette étude ne démontrent pas de relation causale entre l'administration de la rh-GH pendant l'enfance et l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux à l'âge adulte. Ils soulèvent néanmoins un signal à confirmer par des études avec un schéma plus adapté aux limites des données disponibles.

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/04/2011 au 31/03/2014).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant la rubrique « effets indésirables » (Annexe 1).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2014), ZOMACTON n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission en 2012, la place de ZOMACTON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La plus grande prudence reste de mise quant à la décision d'instauration et au suivi du traitement par rh-GH. L'intérêt du traitement doit être pesé à chaque étape du traitement.

La somatropine ne peut être utilisée que dans les indications strictes de l'AMM.

La décision de traiter doit s'appuyer sur les critères de la fiche d'intérêt thérapeutique pour chaque indication.

Les posologies doivent toujours être respectées. Cependant, la dose de rh-GH peut être adaptée en fonction de la croissance, de la tolérance clinique et des concentrations d'IGF-1.

Chez l'enfant, le traitement doit être arrêté après 1 an de traitement chez les non répondeurs (vitesse de croissance <1 DS ou < 2 cm/an). Dans tous les cas, le traitement par hormone de croissance doit être réévalué après 1 à 2 ans de traitement, lorsque le recul sur l'évolution de la croissance est suffisant.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du « 3/10/2012 », la place de ZOMACTON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 3 octobre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Déficit en GH de l'enfant

► Le déficit somatotrope de l'enfant est une maladie d'origine variable (idiopathique ou secondaire à une atteinte hypophysaire) qui peut être isolée ou associée à d'autres déficits hypophysaires. Il se manifeste par une petite taille et des symptômes variables, qui associent principalement prise de poids, risque métabolique, asthénie et dégradation de la qualité de vie.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication reste important.

► Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

► Il n'existe pas d'alternative à la somatropine pour le déficit en GH de l'enfant ayant une action sur la taille.

En conséquence, le service médical rendu par ZOMACTON dans le traitement à long terme des enfants atteints d'un retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance normale endogène reste important.

5.1.2 Retard de croissance lié à un syndrome de Turner

► Le syndrome de Turner est une maladie rare qui s'accompagne d'une petite taille, d'une dysmorphie, de troubles du développement pubertaire et de la fertilité, de malformations de certains organes (cœur, vaisseaux, rein en particulier) et d'une augmentation de la mortalité d'origine cardiovasculaire.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication reste modeste.

► Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille, dans le syndrome de Turner.

En conséquence, le service médical rendu par ZOMACTON dans le traitement de la petite taille chez les enfants atteints du syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique, reste important.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

ZOMACTON reste un médicament d'exception

Annexe 1. Principales modifications du RCP

A. ZOMACTON 10 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable

RCP du 19 mai 2009	RCP du 7 mars 2013
4.3 Contre-indications ZOMACTON ne doit pas être utilisé chez les enfants ayant des épiphyses soudées. ZOMACTON ne devrait pas être administré aux enfants présentant des signes de lésion intracrânienne sous-jacente ou autre néoplasie évolutive car la possibilité d'une stimulation du processus tumoral par l'hormone de croissance ne peut pas être exclue. Avant la mise en œuvre d'un traitement par ZOMACTON, ces lésions devront être inactivées et tout traitement anti-tumoral devra être arrêté. Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6). Hypersensibilité à la somatropine ou à l'un des excipients. ZOMACTON ne doit pas être administré aux patients présentant un état critique aigu, souffrant de complications secondaires à une intervention à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un poly-traumatisme accidentel, une insuffisance respiratoire aiguë ou de conditions similaires (voir rubrique 4.4).	4.3. Contre-indications Hypersensibilité à la somatropine ou à l'un des excipients. La somatropine ne doit pas être administrée en cas de tumeur active. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et le traitement anti-tumoral doit être terminé avant la mise en place du traitement par l'hormone de croissance. Le traitement doit être arrêté en cas de développement de tumeur. La somatropine ne doit pas être utilisée pour stimuler la croissance chez les enfants dont les épiphyses sont soudées. Le traitement par la somatropine 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 la somatropine devra être interrompu en cas de transplantation rénale.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi De très rares cas de myosite ont été observés et pourraient être liés au métacrésol employé comme conservateur. En cas de myalgie ou de douleur disproportionnée au site d'injection, la possibilité d'une myosite doit être envisagée et, si elle est confirmée, il conviendra d'utiliser une formulation de ZOMACTON sans métacrésol. La recherche d'une éventuelle intolérance au glucose doit être effectuée car l'hormone de croissance peut induire une résistance à l'insuline. ZOMACTON doit être utilisé avec précaution chez les sujets diabétiques ou ayant des antécédents familiaux de diabète. Chez de tels patients, la mesure de la glycémie et la recherche de glucose dans les urines doivent être faites régulièrement. Chez les enfants diabétiques, on peut être amené	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi La dose quotidienne maximale recommandée ne doit pas être dépassée (voir rubrique 4.2). De très rares cas de myosite ont été observés et pourraient être liés au métacrésol employé comme conservateur. En cas de myalgie ou de douleur disproportionnée au site d'injection, la possibilité d'une myosite doit être envisagée et, si elle est confirmée, il conviendra d'utiliser une formulation de ZOMACTON sans métacrésol. ZOMACTON n'est pas indiqué dans le traitement à long terme des enfants qui ont un déficit de croissance lié à un syndrome de Prader-Willi, confirmé par caryotype sauf en cas d'un déficit en hormone de croissance associé. Des cas

à augmenter la dose d'insuline pour contrôler la glycémie au cours d'un traitement par ZOMACTON.

Chez les sujets présentant un déficit en hormone somatotrope secondaire à une lésion intracrânienne, il est recommandé de faire des examens réguliers pour surveiller la possibilité d'une évolution ou d'une récurrence de la lésion. Dans l'un ou l'autre cas, il convient d'arrêter l'administration de ZOMACTON.

Chez les patients ayant des antécédents d'affections malignes, l'apparition de signes et symptômes de récurrence doivent être très attentivement surveillés.

ZOMACTON n'est pas indiqué dans le traitement à long terme des enfants qui ont un déficit de croissance lié à un syndrome de Prader-Willi, confirmé par caryotype sauf en cas d'un déficit en hormone de croissance associé. Des cas d'apnée du sommeil et de mort subite associés à l'administration d'hormone de croissance ont été rapportés chez des enfants ayant un syndrome de Prader-Willi qui présentaient un ou plusieurs facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies respiratoires ou infection respiratoire d'origine non identifiée.

Une scoliose peut progresser chez les enfants au cours d'une croissance rapide. Les signes de scoliose doivent être surveillés au cours du traitement par l'hormone de croissance.

Le traitement par ZOMACTON doit être interrompu en cas de transplantation rénale.

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 éventuel 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).

Au cours d'un traitement par la somatropine, une augmentation de la conversion de T4 en T3 a été observée, ce qui peut entraîner 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

d'apnée du sommeil et de mort subite survenant après l'initiation d'un traitement par l'hormone de croissance ont été rapportés chez des enfants ayant un syndrome de Prader-Willi qui présentaient un ou plusieurs facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies respiratoires ou d'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 éventuel 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). A 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 des signes d'hypertension intracrânienne s'impose.

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients présentant un déficit en hormone de croissance, dont certains avaient été traités par somatropine. 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 ils n'ont pas d'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 extra-thyroïdienne de T4 en T3 et peut, en tant que telle, révéler une hypothyroïdie infraclinique. La surveillance de la fonction thyroïdienne devra donc être effectuée chez tous les patients. Chez les patients présentant une insuffisance hypophysaire, un traitement substitutif standard doit être étroitement surveillé lors de l'administration du traitement par la somatropine.

La somatropine pouvant induire une résistance à l'insuline, la recherche d'une éventuelle intolérance au glucose doit être effectuée. Chez les patients diabétiques, la dose d'insuline peut nécessiter un ajustement après l'instauration du traitement par la somatropine. Chez les patients souffrant de diabète ou d'intolérance au glucose, une surveillance étroite doit être mise en

atteints d'une hypothyroïdie infra-clinique centrale chez lesquels une hypothyroïdie peut en théorie se développer. Inversement, chez les patients recevant un traitement substitutif par la thyroxine, une hyperthyroïdie légère 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.

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. Basé sur l'expérience clinique de plus de 10 ans, l'incidence d'apparition de leucémie chez des patients traités par l'hormone de croissance n'ayant pas de facteurs de risque, n'est pas supérieure par rapport à la population générale.

Des luxations de la tête fémorale peuvent apparaître plus fréquemment chez les sujets 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 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 poly-traumatismes accidentels 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 de l'hormone de croissance de substitution 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.

Préalablement à l'autorisation de mise sur le marché, l'expérience sur la tolérance locale de l'administration de ZOMACTON 10 mg/ml avec ZOMAJET VISION X, dispositif d'injection sans aiguille, a été analysée dans une étude de 12 semaines incluant des enfants caucasiens uniquement.

Chez tous les patients développant une maladie grave aiguë similaire ou

place pendant le traitement par la somatropine.

ZOMACTON doit aussi être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents familiaux de diabète.

Chez les sujets présentant un déficit en hormone somatotrope secondaire à une lésion intracrânienne, il est recommandé de faire des examens réguliers pour surveiller la possibilité d'une évolution ou d'une récurrence de la lésion. 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 lors de leur premier néoplasme. Les tumeurs intracrâniennes, en particulier les méningiomes, chez les patients traités par radiothérapie au début de leur premier néoplasme, étaient les tumeurs plus fréquemment observées en second néoplasme.

Dans l'un ou l'autre cas, il convient d'arrêter l'administration de ZOMACTON.

Chez les patients ayant des antécédents d'affections malignes, l'apparition de signes et symptômes de récurrence doivent être très attentivement surveillés.

Une scoliose peut progresser chez les enfants au cours d'une croissance rapide. Les signes de scoliose doivent être surveillés au cours du traitement par l'hormone de croissance.

Des luxations de la tête fémorale peuvent apparaître plus fréquemment chez les sujets 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 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 poly-traumatismes accidentels 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 de l'hormone de croissance de substitution 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.

autre, les bénéfices possibles du traitement par l'hormone de croissance doivent être appréciés compte tenu des risques existants.	Préalablement à l'autorisation de mise sur le marché, l'expérience sur la tolérance locale de l'administration de ZOMACTON 10 mg/ml avec ZOMAJET VISION X, dispositif d'injection sans aiguille, a été analysée dans une étude de 12 semaines incluant des enfants caucasiens uniquement. Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les patients traités par la somatropine, spécialement chez les enfants, qui ont des douleurs abdominales.
---	---

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

Un traitement par les glucocorticoïdes peut inhiber l'effet de ZOMACTON sur la croissance. Chez les sujets qui présentent un déficit associé en ACTH, le traitement de substitution par glucocorticoïdes doit être ajusté avec précision, pour ne pas réduire l'effet de ZOMACTON sur la croissance.

Des doses élevées d'androgènes, d'estrogènes 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 posologie de l'insuline chez les sujets 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 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données cliniques décrivant les effets de ZOMACTON en cas de grossesse. Le risque chez l'Homme n'est donc pas connu. Bien que les études effectuées chez l'animal n'aient mis en évidence aucun risque potentiel pendant la grossesse, le traitement par ZOMACTON doit être interrompu en cas de grossesse. Pendant la grossesse, la somatropine maternelle est largement remplacée par l'hormone de croissance placentaire. On ne sait pas si la somatropine est excrétée dans le lait maternel ; cependant, une absorption gastro-intestinale de la protéine intacte chez l'enfant est improbable.

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

Un traitement concomitant par les glucocorticoïdes inhibe l'effet de la somatropine sur la croissance. Chez les sujets présentant un déficit associé en ACTH, le traitement de substitution par glucocorticoïdes doit être soigneusement ajusté, afin d'éviter l'effet inhibiteur sur l'hormone de croissance.

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 posologie de l'insuline chez les sujets 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. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ZOMACTON chez la femme enceinte.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ZOMACTON pendant la gestation chez l'animal. (Voir rubrique 5.3)

En conséquence, ZOMACTON n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

	<u>Allaitement</u> Aucune étude clinique avec les produits contenant de la somatropine n'a été menée chez la femme qui allaite. 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.
4.8 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. L'administration de somatropine a été associée à une production d'anticorps chez environ 1 % des patients. Les capacités de liaison de ces anticorps sont faibles et aucun lien entre leur présence et une quelconque manifestation clinique n'a été établi. De rares cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été signalés (voir rubrique 4.4). De très rares cas de leucémie ont été rapportés chez des enfants présentant un déficit en hormone de croissance et traités par la somatropine, mais leur incidence semble similaire à celle observée chez les enfants sans déficit en hormone de croissance. Cf. tableau ci-après	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, ainsi qu'une hémorragie ponctuelle et un bleu au site d'injection. Cf. tableau ci-après

RCP du 19 mai 2009 :

	Fréquents (>1/100, <1/10)	Peu fréquents (>1/1000, <1/100)	Rares (>1/10000, <1/1000)	Très rares (<1/10000)
Tumeurs bénignes et malignes				Leucémie
Affections du système	Formation d'anticorps			

immunitaire				
Affections endocriniennes	Hypoglycémie		Diabète sucré de type II	
Affections du système nerveux		Paresthésie	Hypertension intracrânienne bénigne Céphalées transitoires	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Réactions cutanées locales transitoires			
Affections musculo-squelettiques et systémiques.		Rigidité des extrémités, arthralgies, myalgies		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Oedème périphérique		

RCP du 7 mars 2013 :

Classes de Système d'Organes	Très fréquents (≥1/10)	Fréquents (≥1/100, <1/10)	Peu fréquents (≥1/1000, <1/100)	Rares (≥1/10000, 1/1000)	Très rares (<1/10000)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie		
Affections cardiaques			Tachycardie, (adulte) hypertension	(enfant) hypertension	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige		
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie			
Affections oculaires			œdème papillaire, diplopie		
Affections gastro-intestinales			Vomissements, douleur abdominale, flatulence, nausée	Diarrhées	
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		
Affections du système immunitaire		Formation d'anticorps			
Investigations				Test de la fonction rénale anormal	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	(adulte) hyperglycémie modérée	(enfant) diminution de la tolérance au glucose	Hypoglycémie, hyperphosphatémie	Diabète de type II	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	(adulte) arthralgie, (adulte) myalgie	(enfant) arthralgie, (enfant) myalgie, (adulte) raideurs dans les extrémités	Atrophie musculaire, douleur osseuse, syndrome du canal carpien, (enfant) raideurs dans les extrémités		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées		Tumeurs malignes, tumeurs			(enfant) leucémie
Affection 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		
Affections des organes de reproduction et du sein			Pertes génitales, (adulte) gynécomastie		(enfant) gynécomastie
Affections de la peau et du tissu sous- cutané			Lipodystrophie, atrophie de la peau, dermatite exfoliative, urticaire, hirsutisme, hypertrophie de la peau		

La survenue de pancréatites a été rapportée après commercialisation (fréquence indéterminée).

- 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 leucémies (très rares) ont été rapportés chez les enfants présentant un déficit en hormone de croissance, dont certains traités par la somatropine, et ont été inclus dans l'expérience 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 2 maladies est plus élevée ou non lors d'un traitement avec la somatropine. Un inconfort, une douleur au niveau de la hanche et du genou doivent 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, la baisse du taux de thyroxine libre et l'éventuelle hypertension intracrânienne bénigne.

B. ZOMACTON 4 mg, poudre et solvant pour solution injectable

RCP du 20 janvier 2010	RCP du 6 novembre 2014
4.3. Contre-indications ZOMACTON ne doit pas être utilisé chez les sujets ayant des épiphyses soudées. ZOMACTON ne devrait pas être administré aux sujets présentant des signes de lésion intracrânienne sous-jacente ou autre néoplasie évolutive car la possibilité d'une stimulation du processus tumoral par l'hormone de croissance ne peut pas être exclue. Avant la mise en œuvre d'un traitement par ZOMACTON, ces lésions devront être inactivées et tout traitement anti-tumoral devra être terminé. Hypersensibilité à la somatropine ou à l'un des excipients. ZOMACTON ne doit pas être administré chez les prématurés et les nouveau-nés en raison de la présence d'alcool benzylique dans le solvant. ZOMACTON ne doit pas être administré aux patients présentant un état critique aigu, souffrant de complications secondaires à une intervention à cœur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme, une insuffisance respiratoire aiguë ou de conditions similaires (voir rubrique 4.4).	4.3. Contre-indications ZOMACTON ne doit pas être administré chez les prématurés et les nouveau-nés en raison de la présence d'alcool benzylique dans le solvant. Hypersensibilité à la somatropine ou à l'un des excipients. La somatropine ne doit pas être administrée en cas de tumeur active. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et le traitement anti-tumoral doit être terminé avant la mise en place du traitement par l'hormone de croissance. Le traitement doit être arrêté en cas de développement de tumeur. La somatropine ne doit pas être utilisée pour stimuler la croissance chez les enfants dont les épiphyses sont soudées. Le traitement par la somatropine 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 la somatropine devra être interrompu en cas de transplantation rénale
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 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. La recherche d'une éventuelle intolérance au glucose doit être effectuée car l'hormone de croissance peut induire une résistance à l'insuline. ZOMACTON doit être utilisé avec précaution chez les sujets diabétiques ou ayant des antécédents familiaux de diabète. Chez de tels patients, la mesure de la glycémie et la recherche de glucose dans les urines doivent être faites régulièrement. Chez les enfants diabétiques, on peut être amené à	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 enfants qui ont un déficit de croissance lié à un syndrome de Prader-Willi, confirmé par caryotype sauf en cas d'un déficit en hormone de croissance associé. Des

augmenter la dose d'insuline pour contrôler la glycémie au cours d'un traitement par ZOMACTON.

Chez les sujets 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 récurrence de la lésion. Dans l'un et l'autre cas, il convient d'arrêter l'administration de ZOMACTON.

Chez les patients ayant des antécédents d'affections malignes, l'apparition de signes et symptômes de récurrences doit être très attentivement surveillée.

ZOMACTON n'est pas indiqué dans le traitement à long terme des enfants ayant un retard de croissance dû à un syndrome de Prader-Willi confirmé par des tests génétiques, à moins qu'ils aient un déficit en hormone de croissance. Des rapports ont fait état d'apnée du sommeil et de mort subite associées à l'utilisation de l'hormone de croissance chez les enfants atteints du syndrome de Prader-Willi et présentant un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'insuffisance respiratoire ou infection respiratoire non identifiée.

La 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.

Tout traitement par ZOMACTON devra être interrompu en cas de transplantation rénale.

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).

Au cours d'un traitement par somatropine, une augmentation de la conversion T4 en T3 a été observée, ce qui est susceptible d'entraîner une diminution de la concentration sérique en T4 et une augmentation des concentrations sériques en T3. De manière générale, les taux périphériques d'hormones thyroïdiennes restent dans les intervalles de référence des sujets sains. Les effets de la somatropine sur les taux d'hormones thyroïdiennes peuvent avoir une conséquence clinique chez les patients atteints d'une hypothyroïdie infraclinique centrale qui peuvent en théorie développer une

cas d'apnée du sommeil et de mort subite survenant après l'initiation d'un traitement par l'hormone de croissance ont été rapportés chez des enfants ayant un syndrome de Prader-Willi qui présentaient un ou plusieurs facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies respiratoires ou d'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 éventuel 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). A 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 ré institué, une surveillance attentive des signes d'hypertension intracrânienne s'impose.

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients présentant un déficit en hormone de croissance, dont certains avaient été traités par somatropine. 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 ils n'ont pas d'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 extra-thyroïdienne de T4 en T3 et peut, en tant que telle, révéler une hypothyroïdie infraclinique. La surveillance de la fonction thyroïdienne devra donc être effectuée chez tous les patients. Chez les patients présentant une insuffisance hypophysaire, un traitement substitutif standard doit être étroitement surveillé lors de l'administration du traitement par la somatropine.

La somatropine pouvant induire une résistance à l'insuline, la recherche d'une éventuelle intolérance au glucose doit être effectuée. Chez les patients

hypothyroïdie clinique. Inversement, chez les patients recevant un traitement substitutif par thyroxine, une hyperthyroïdie modérée peut apparaître. Il est donc particulièrement conseillé de contrôler la fonction thyroïdienne en début de traitement par somatropine et après ajustement de la posologie. 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. Basée sur l'expérience clinique de plus de 10 ans, l'incidence d'apparition de leucémie chez des patients traités par l'hormone de croissance n'ayant pas de facteurs de risque, n'est pas supérieure par rapport à la population générale. Des luxations de la tête fémorale peuvent apparaître plus fréquemment chez les sujets 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 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 de substitution 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. Chez tous les patients développant une maladie grave aiguë similaire ou autre, les bénéfices possibles du traitement par l'hormone de croissance doivent être appréciés compte tenu des risques existants.	diabétiques, la dose d'insuline peut nécessiter un ajustement après l'instauration du traitement par la somatropine. Chez les patients souffrant de diabète ou d'intolérance au glucose, une surveillance étroite doit être mise en place pendant le traitement par la somatropine. ZOMACTON doit aussi être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents familiaux de diabète. Chez les sujets présentant un déficit en hormone somatotrope secondaire à une lésion intracrânienne, il est recommandé de faire des examens réguliers pour surveiller la possibilité d'une évolution ou d'une récurrence de la lésion. Chez les patients ayant survécu à un cancer infantile, une augmentation du risque d'un second néoplasme a été rapporté chez ceux traités par la somatropine lors de leur premier néoplasme. Les tumeurs intracrâniennes, en particulier les méningiomes, chez les patients traités par radiothérapie au début de leur premier néoplasme, étaient les tumeurs plus fréquemment observées en second néoplasme. Dans l'un ou l'autre cas, il convient d'arrêter l'administration de ZOMACTON. Chez les patients ayant des antécédents d'affections malignes, l'apparition de signes et symptômes de récurrence doivent être très attentivement surveillés. Une scoliose peut progresser chez les enfants au cours d'une croissance rapide. Les signes de scoliose doivent être surveillés au cours du traitement par l'hormone de croissance. Des luxations de la tête fémorale peuvent apparaître plus fréquemment chez les sujets 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 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 poly-traumatismes accidentels 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 de l'hormone de croissance de substitution 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. Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les patients traités par somatropine, spécialement chez les enfants qui présentent une douleur abdominale.
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Un traitement par les glucocorticoïdes peut inhiber l'effet de ZOMACTON sur la croissance. Chez les sujets qui présentent un déficit associé d'ACTH, le traitement de substitution par glucocorticoïdes doit être ajusté avec précision, pour ne pas réduire l'effet de ZOMACTON sur la croissance. 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 posologie de l'insuline chez les sujets 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.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Un traitement concomitant par les glucocorticoïdes inhibe l'effet de la somatropine sur la croissance. Chez les sujets présentant un déficit associé en ACTH, le traitement de substitution par glucocorticoïdes doit être soigneusement ajusté, afin d'éviter l'effet inhibiteur sur l'hormone de croissance. 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 posologie de l'insuline chez les sujets 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.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ZOMACTON n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé avec les produits contenant de la somatropine.
4.8. Effets indésirables L'administration sous-cutanée d'hormone de croissance peut entraîner une	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. L'administration de somatropine a été associée à une production d'anticorps chez environ 1% des patients. Les capacités de liaison de ces anticorps sont faibles et aucun lien entre leur présence et une quelconque manifestation clinique n'a été établi. De rares cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été signalés (voir rubrique 4.4). De très rares cas de leucémie ont été rapportés chez des enfants présentant un déficit en hormone de croissance et traités par la somatropine, mais leur incidence semble similaire à celle observée chez les enfants sans déficit en hormone de croissance. Cf. tableau ci-dessous	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. Cf. tableau ci-dessous
---	--

RCP du 20 janvier 2010 :

SOC	Fréquents (>1/100, <1/10)	Peu fréquents (>1/1000, <1/100)	Rares (>1/10000, <1/1000)	Très rares (<1/10000)
Tumeurs bénignes, malignes				Leucémie
Affections du système immunitaire	Production d'anticorps			
Affections endocriniennes			Diabète sucré de type II	
Affections du système nerveux		Paresthésie	Hypertension intracrânienne bénigne	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réaction cutanée locale et transitoire			
Affections musculo- squelettiques et systémiques		Raideur des extrémités, arthralgie, Myalgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème périphérique		

RCP du 6 novembre 2014 :

Classes de Système d'Organes	Très fréquents (≥1/10)	Fréquents (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquents (≥1/1000 à <1/100)	Rares (≥1/10 000, à <1/1000)	Très rares (<1/10 000)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie		
Affections cardiaques			Tachycardie, (adulte) hypertension	(enfant) hypertension	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige		
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie			
Affections oculaires			œdème papillaire, diplopie		
Affections gastro-intestinales			Vomissements, douleur abdominale, flatulence, nausée	Diarrhées	
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		
Affections du système immunitaire		Formation d'anticorps			
Investigations				Test de la fonction rénale anormal	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	(adulte) hyperglycémie modérée	(enfant) diminution de la tolérance au glucose	Hypoglycémie, hyperphosphatémie	Diabète de type II	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	(adulte) arthralgie, (adulte) myalgie	(enfant) arthralgie, (enfant) myalgie, (adulte) raideurs dans les extrémités	Atrophie musculaire, douleur osseuse, syndrome du canal carpien, (enfant) raideurs dans les extrémités		
Tumeurs bénignes, et non précisées		Tumeurs malignes, tumeurs			(enfant) leucémie

Affection 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		
Affections des organes de reproduction et du sein			Pertes génitales, (adulte) gynécomastie		(enfant) gynécomastie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Lipodystrophie, atrophie de la peau, dermatite exfoliative, urticaire, hirsutisme, hypertrophie de la peau		