

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI), solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une cartouche contient 10 mg (30 UI) de somatropine*.

* Hormone de croissance humaine produite dans des cellules de *Escherichia coli*. par la technique de l'ADN recombinant

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

NutropinAq est une solution destinée à la voie sous-cutanée. La solution limpide, incolore et stérile pour utilisation multidose est conditionnée dans une cartouche en verre fermée par un bouchon en caoutchouc et un joint d'étanchéité en caoutchouc.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance lié à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance endogène.
- Traitement à long terme du retard de croissance associé au syndrome de Turner.
- Traitement des enfants prépubères présentant un retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique jusqu'au moment de la transplantation rénale.
- Traitement substitutif de l'hormone de croissance endogène chez des adultes ayant un déficit en hormone de croissance acquis pendant l'enfance ou à l'âge adulte. La carence en hormone de croissance doit être confirmée convenablement avant de commencer le traitement (voir section 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le diagnostic doit être établi, et le traitement par la somatropine doit être initié et suivi par un médecin spécialisé et expérimenté dans ce domaine thérapeutique pour le diagnostic et le suivi des patients.

La posologie de NutropinAq et le mode d'administration doivent être adaptés à chaque patient.

Posologie

Retard de croissance chez l'enfant lié à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance:

0,025 - 0,035 mg/kg de poids corporel par jour sous forme d'injection sous-cutanée.

Le traitement par la somatropine doit être poursuivi chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la soudure des épiphyses.

Retard de croissance lié au syndrome de Turner:

Jusqu'à 0,05 mg/kg de poids corporel par jour sous forme d'injection sous-cutanée.

Le traitement par la somatropine doit être poursuivi chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la soudure des épiphyses.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique:

Jusqu'à 0,05 mg/kg de poids corporel par jour sous forme d'injection sous-cutanée.

Le traitement par somatropine doit être poursuivi chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la soudure des épiphyses, ou jusqu'à la greffe rénale.

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte:

Au début du traitement par somatropine, il est recommandé d'administrer des doses initiales faibles de 0,15 - 0,3 mg sous forme d'injections sous-cutanées quotidiennes. La dose doit être progressivement adaptée et surveillée par les taux sériques du facteur de croissance (IGF-1). La dose finale dépasse rarement 1,0 mg/jour. En règle générale, il convient d'administrer la dose minimale efficace la plus faible. Chez les patients âgés ou présentant une surcharge pondérale, il convient d'administrer des doses plus faibles.

Mode d'administration

La solution injectable doit être administrée quotidiennement sous forme d'injection sous-cutanée. Le point d'injection devra varier à chaque fois.

Instructions d'emploi : voir section 6.6

4.3 Contre-indications

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

La somatropine ne doit pas être utilisée chez les patients 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.

L'hormone de croissance ne doit pas être administrée chez les patients présentant un état critique aigu, dû à des complications secondaires à une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou à une intervention chirurgicale de l'abdomen, à un polytraumatisme accidentel ou en cas d'insuffisance respiratoire aiguë.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Chez l'adulte présentant un déficit en hormone de croissance, le diagnostic doit être établi en fonction de l'étiologie:

Début à l'âge adulte: Le déficit en hormone de croissance doit résulter d'une affection hypothalamo-hypophysaire et doit être associé au moins à un autre déficit hormonal dûment diagnostiqué (sauf la prolactine). Le test de déficit en hormone de croissance ne doit pas être effectué avant l'institution d'un traitement de substitution adéquat des autres déficits hormonaux.

Début pendant l'enfance: Les patients ayant présenté un déficit en hormone de croissance pendant l'enfance doivent être réexaminés afin de confirmer ce déficit à l'âge adulte avant d'entreprendre un traitement de substitution par NutropinAq.

Lorsqu'un patient a présenté une pathologie cancéreuse, il faut porter une attention particulière à la survenue de signes et de symptômes d'une rechute.

En cas d'antécédents de tumeurs ou de déficit en hormone de croissance secondaire à une lésion intracrânienne, le patient doit être examiné régulièrement afin de détecter toute progression ou récurrence de la pathologie sous-jacente. Chez les patients ayant survécu à un cancer pendant l'enfance et traités par la somatropine, un risque accru d'apparition d'une nouvelle tumeur a été

rapporté. Chez les patients dont la tumeur cérébrale initiale a été traitée par radiothérapie, les seconds neoplasmes les plus fréquents étaient des tumeurs intracrâniennes, en particulier des méningiomes.

NutropinAq n'est pas indiqué pour un traitement à long terme des enfants qui ont un déficit de croissance lié à un syndrome de Prader-Willi isolé, confirmé par un caryotype, sauf en cas d'un déficit en hormone de croissance associé. Des cas d'apnée du sommeil ou de mort subite ont été rapportés, après le début du traitement par hormone de croissance, 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 aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil ou infection respiratoire d'origine non identifiée.

Les effets de l'hormone de croissance ont été étudiés au cours de deux essais cliniques contrôlés versus placebo chez 522 patients adultes en état critique à la suite de complications survenues après une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou de l'abdomen, de polytraumatisme accidentel ou souffrant d'une insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité était plus élevée (41,9 % vs. 19,3 %) chez les patients traités par l'hormone de croissance (doses 5,3 mg à 8 mg/jour) par rapport aux patients auxquels on a administré un placebo.

Dans le cas de patients hospitalisés en unités de soins intensifs présentant un état critique aigu dû à des complications survenues à la suite d'une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou de l'abdomen, de polytraumatisme accidentel ou d'une insuffisance respiratoire aiguë et recevant le traitement substitutif pour des indications approuvées, il n'a pas été établi que la poursuite du traitement par somatropine pouvait se faire sans risque. Par conséquent, il faut évaluer de manière aussi précise que possible le rapport bénéfice-risque quant à la poursuite du traitement.

Les patients présentant un déficit en hormone de croissance consécutif à une insuffisance rénale chronique devront être examinés régulièrement pour surveiller les signes de progression d'une ostéodystrophie rénale. Une épiphysiolyse de la hanche ou une nécrose aseptique de la tête fémorale peuvent être observées chez les enfants atteints d'une ostéodystrophie rénale avancée et en cas de déficit en hormone de croissance, sans que l'effet du traitement par la GH sur la survenue de ces troubles ne soit connu. Les médecins et les parents devront donc porter une attention particulière à l'apparition de toute boiterie ou douleur de la hanche ou du genou chez les patients traités par NutropinAq.

Une scoliose peut progresser chez les enfants au cours d'une croissance rapide. Les signes de scoliose doivent être surveillés au cours du traitement. Néanmoins, il n'a pas été démontré que le traitement par hormone de croissance augmentait l'incidence ou la sévérité de la scoliose.

La somatropine étant susceptible de réduire la sensibilité à l'insuline, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe d'intolérance au glucose. Pour les patients diabétiques, il faut éventuellement adapter la dose d'insuline après la mise en route du traitement par NutropinAq. Les patients ayant un diabète ou une intolérance au glucose doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement par somatropine. Le traitement par la somatropine n'est pas indiqué chez les patients diabétiques avec une rétinopathie proliférante active ou une rétinopathie non proliférante sévère.

Une hypertension intracrânienne accompagnée d'un œdème papillaire, de troubles visuels, de maux de tête, de nausées et/ou de vomissements a été observée chez un petit nombre de patients traités par somatropine. Les symptômes surviennent généralement au cours des huit premières semaines de traitement par NutropinAq. Dans tous les cas observés, les signes et les symptômes d'hypertension intracrânienne ont disparu après diminution de la dose de somatropine ou à l'arrêt du traitement. Un examen du fond de l'œil est recommandé au début du traitement puis à intervalles réguliers.

Au cours du traitement par somatropine, une hypothyroïdie peut se développer; l'hypothyroïdie non traitée étant à son tour susceptible de compromettre la réponse optimale au traitement. Par conséquent, la fonction thyroïdienne des patients doit être contrôlée périodiquement et ils doivent être traités par

hormones thyroïdiennes si cela s'avère nécessaire. Des patients souffrant d'une hypothyroïdie sévère doivent être traités de manière adéquate avant le début du traitement par NutropinAq.

Le traitement par somatropine n'ayant pas fait l'objet d'études suffisantes après transplantation rénale, le traitement par NutropinAq doit être suspendu après cette intervention.

Un traitement associé avec des glucocorticoïdes peut inhiber les effets de NutropinAq sur la croissance. Chez les patients ayant un déficit en ACTH, il convient d'adapter attentivement le traitement de substitution par glucocorticoïdes afin d'éviter un effet inhibiteur sur la croissance. L'utilisation de NutropinAq chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique et traités par des glucocorticoïdes n'a pas été évaluée.

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients avec un déficit en hormone de croissance et traités par l'hormone de croissance. Un lien de causalité avec le traitement par la somatropine n'a pas été établi.

Pancréatite chez l'enfant

Les enfants traités par hormone de croissance ont un risque accru de développer une pancréatite par rapport aux adultes traités par la somatropine. Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les enfants traités par la somatropine qui ont des douleurs abdominales.

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

Un nombre limité de données publiées indique que le traitement par l'hormone de croissance chez l'homme augmente la clairance de l'antipyrine par le cytochrome P450. Une surveillance est recommandée lorsque la somatropine est associée à des médicaments dont on sait qu'ils sont métabolisés par les enzymes hépatiques CYP450 comme les corticostéroïdes, les stéroïdes sexuels, les anticonvulsivants et la cyclosporine.

Le traitement par la somatropine peut révéler la présence jusque là inconnue d'un hyposurréalisme (secondaire) central nécessitant un traitement substitutif par glucocorticoïdes. En outre, l'initiation du traitement par la somatropine des patients atteints d'hyposurréalisme peut nécessiter une augmentation des doses d'entretien ou d'attaque du traitement substitutif par les glucocorticoïdes préalablement instauré.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données cliniques décrivant les effets de NutropinAq en cas de grossesse. Par conséquent, le risque chez l'homme n'est pas connu. Bien que les études effectuées sur l'animal n'aient mis aucun risque en évidence pendant la grossesse, le traitement par NutropinAq 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.

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

Les effets de NutropinAq sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

La somatropine n'a pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets secondaires observés chez les adultes et les enfants traités par Nutropin ou NutropinAq lors des essais cliniques réalisés dans toutes les indications thérapeutiques (642 patients) et rapportés lors du programme de surveillance réalisé après la commercialisation (National Cooperative Growth Study

[NCGS], 35 344 patients) sont présentés dans le tableau ci-dessous. Des événements indésirables liés au médicament ont été rapportés chez environ 2,5% des patients de l'étude NCGS. La plupart de ces événements étaient liés au système organe classe « Troubles généraux et anomalies au site d'administration ».

De plus, les effets indésirables rapportés lors de ces mêmes essais cliniques et spécifiques de chaque indication sont énumérés après le tableau.

Dans chaque système organe, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100 < 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000 < 1/100$); rare ($\geq 1/10000, < 1/1000$).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Système Organe Classe	Effets rapportés dans les études cliniques pivotales et supportives (chez 642 patients)	Effets rapportés après la commercialisation
Investigations	<u>Fréquent</u> : Présence d'anticorps spécifiques de la somatropine	<u>Rare</u> : Glycémie augmentée, augmentation du poids
Affections cardiaques	<u>Peu fréquent</u> : Tachycardie	
Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Peu fréquent</u> : Anémie	
Affection du système nerveux	<u>Fréquent</u> : Céphalée, hypertonie <u>Peu fréquent</u> : Syndrome du canal carpien, somnolence, nystagmus	<u>Peu fréquent</u> : Céphalée <u>Rare</u> : Hypertension intracrânienne bénigne, pression intracrânienne augmentée, migraine, syndrome du canal carpien, paresthésie, étourdissements
Affections oculaires	<u>Peu fréquent</u> : Œdème papillaire, diplopie	<u>Rare</u> : Œdème papillaire, vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<u>Peu fréquent</u> : Vertige	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		<u>Rare</u> : Hypertrophie amygdalienne
Affections gastro-intestinales	<u>Peu fréquent</u> : Douleur abdominale, vomissements, nausée, flatulence	<u>Rare</u> : Douleur, diarrhée, nausée, vomissements
Affections du rein et des voies urinaires	<u>Peu fréquent</u> : Incontinence urinaire, pollakiurie, polyurie, anomalie des urines	
Affections de la peau et du tissu sous-	<u>Peu fréquent</u> : Dermate exfoliante, atrophie cutanée, hypertrophie	<u>Rare</u> : Prurit généralisé, urticaire, éruption cutanée

cutané	cutanée, hirsutisme, lipodystrophie, urticaire	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<u>Très fréquent chez l'adulte, fréquent chez l'enfant</u> : Arthralgie, myalgie <u>Peu fréquent</u> : Atrophie musculaire, douleur osseuse	<u>Peu fréquent</u> : Épiphysiolyse, progression d'une scoliose, arthralgie <u>Rare</u> : Développement osseux anormal, ostéocondrose, faiblesse musculaire faiblesse, douleurs des extrémités
Affections endocriniennes	<u>Fréquent</u> : Hypothyroïdie	<u>Rare</u> : Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<u>Fréquent</u> : Intolérance au glucose <u>Peu fréquent</u> : Hypoglycémie, hyperphosphatémie	<u>Rare</u> : Diabète sucré, hyperglycémie, hypoglycémie, Intolérance au glucose
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	<u>Peu fréquent</u> : Tumeur maligne, tumeur bénigne	<u>Rare</u> : Récidive de tumeur maligne, naevus mélanocytaire
Affections vasculaires	<u>Peu fréquent</u> : Hypertension	<u>Rare</u> : Hypertension
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Très fréquent chez l'adulte, fréquent chez l'enfant</u> : Œdème périphérique, œdème <u>Fréquent</u> : Asthénie, réaction au site d'injection <u>Peu fréquent</u> : hémorragie au site d'injection, atrophie au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, hypertrophie	<u>Peu fréquent</u> : Œdème périphérique, œdème, réaction au site d'injection (irritation, douleur) <u>Rare</u> : Asthénie, œdème de la face, fatigue, irritabilité, douleur, pyrexie, réaction au site d'injection (hémorragie, hématome, atrophie, urticaire, prurit, gonflement, érythème)
Affections des organes de reproduction et du sein	<u>Peu fréquent</u> : hémorragie utérine, écoulement génital anormal	<u>Rare</u> : Gynécomastie
Affections psychiatriques	<u>Peu fréquent</u> : Trouble de la personnalité	<u>Rare</u> : Comportement anormal, dépression, insomnie

Comme pour toutes les protéines recombinantes, il est possible qu'un petit pourcentage de patients développe des anticorps contre la protéine somatotrope. Chez ces patients traités par NutropinAq, la

capacité de liaison des anticorps avec l'hormone de croissance était inférieure à 2 mg/l, ce qui n'a eu aucun effet défavorable sur la croissance.

Les patients souffrant de troubles endocriniens sont plus exposés au développement d'une épiphysiolyse.

Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques selon l'indication traitée :

Chez l'enfant

Patients ayant un retard de croissance dû à un déficit en GH (n=236).

Fréquent : néoplasie du système nerveux central (2 patients avec une récurrence de médulloblastome, 1 patient avec un histiocytome). Voir aussi la rubrique 4.4.

Patients ayant un retard de croissance associé au syndrome de Turner (n=108)

Fréquent : ménorragie.

Patients ayant un retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique (n=171)

Fréquent : insuffisance rénale, péritonite, ostéonécrose, augmentation de la créatininémie.

Les enfants présentant une insuffisance rénale chronique traités par NutropinAq sont plus exposés au risque de développer une hypertension intracrânienne. Toutefois, l'incidence est également accrue chez les enfants avec un déficit en hormone de croissance (GHD) organique ou un syndrome de Turner. Le risque est maximal au début du traitement.

Chez l'Adulte

Adultes ayant un déficit en GH (n=127).

Très fréquent: paresthésie

Fréquent: hyperglycémie, hyperlipémie, insomnie, troubles synoviaux, arthrose, faiblesse musculaire, douleurs dorsales, mastodynie, gynécomastie.

4.9 Surdosage

Des surdosages aigus sont susceptibles d'induire une hyperglycémie. Un surdosage à long terme est susceptible d'induire des signes et des symptômes de gigantisme et/ou d'acromégalie qui correspondent aux effets connus d'un excès en hormone de croissance.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Somatotropine et analogues, Code ATC: H01 AC 01

La somatotropine stimule la croissance de l'enfant atteint d'un déficit en hormone de croissance endogène; elle augmente la taille définitive à l'âge adulte. Le traitement par somatotropine de l'adulte souffrant d'un déficit en hormone de croissance diminue la masse grasse, augmente la masse maigre ainsi que la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale. Chez ces patients, le traitement par somatotropine normalise la concentration sérique des taux d'IGF-1.

Des tests précliniques et cliniques *in vitro* et *in vivo* ont montré que sur le plan thérapeutique, la somatotropine était équivalente à l'hormone de croissance humaine d'origine hypophysaire.

Les effets induits par l'hormone de croissance humaine comprennent:

Croissance des tissus

1. Croissance du squelette: l'hormone de croissance et son médiateur, l'IGF-1, stimulent la croissance du squelette chez les enfants présentant un déficit en hormone de croissance en agissant sur les cartilages de conjugaison des épiphyses des os longs. Cela aboutit à une augmentation quantifiable de la longueur des os jusqu'à la soudure des cartilages de conjugaison à la fin de la puberté.
2. Croissance des cellules: le traitement par somatropine induit une augmentation à la fois du nombre et de la taille des cellules des muscles du squelette.
3. Croissance des organes: l'hormone de croissance accroît la taille des organes internes, y compris des reins, et augmente le nombre de globules rouges.

Métabolisme protéique

Une croissance linéaire est favorisée en partie par la synthèse de protéines stimulée par l'hormone de croissance. Ceci est mis en évidence par la rétention d'azote comme en témoigne la diminution de l'excrétion urinaire d'azote et du taux sanguin d'urée lors du traitement par hormone de croissance.

Métabolisme glucidique

Les patients dont la sécrétion d'hormone de croissance est insuffisante peuvent parfois présenter une hypoglycémie qui est corrigée par le traitement par somatropine. Le traitement par l'hormone de croissance est susceptible de réduire la sensibilité à l'insuline et de diminuer la tolérance au glucose.

Métabolisme des sels minéraux

La somatropine induit une rétention de sodium, de potassium et de phosphore. Après traitement par NutropinAq, chez les patients présentant un déficit en hormone de croissance, la concentration sérique du phosphore inorganique augmente, en raison des activités métaboliques liées à la croissance osseuse et de l'augmentation de la réabsorption tubulaire par le rein.

La somatropine ne modifie pas de manière significative le taux sérique de calcium. Les adultes souffrant d'un déficit en hormone de croissance ont une densité minérale osseuse réduite, et lorsque ce déficit a débuté pendant l'enfance, NutropinAq accroît la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale de manière dose-dépendante.

Métabolisme du tissu conjonctif

La somatropine stimule la synthèse de sulfates de chondroïtine et celle du collagène, de même que l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline.

Composition du corps

Chez les adultes ayant un déficit en hormone de croissance et traités quotidiennement par somatropine à raison de 0,014 mg/kg de poids corporel, on constate une réduction de la masse grasse et une augmentation de la masse maigre. Quand ces modifications sont associées à l'augmentation de la masse totale en eau et à celle de la masse osseuse, l'effet global du traitement par somatropine est une modification de la composition du corps, cet effet se maintenant quand le traitement est poursuivi.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Propriétés générales

Les propriétés pharmacocinétiques de NutropinAq ont été étudiées chez des adultes sains de sexe masculin.

Absorption: La biodisponibilité absolue de l'hormone de croissance humaine recombinante après administration par voie sous-cutanée est d'environ 80 %.

Distribution: Des études sur la somatropine pratiquées sur l'animal ont révélé que l'hormone de croissance se retrouvait surtout dans des organes fortement vascularisés, en particulier le foie et les reins. Le volume de distribution de la somatropine à l'état d'équilibre chez l'adulte en bonne santé est d'environ 50 ml/kg de poids corporel, ce qui correspond approximativement au volume sérique.

Métabolisme: Le foie aussi bien que les reins sont des organes importants pour le catabolisme des protéines et donc pour l'hormone de croissance. Les études pratiquées sur l'animal suggèrent que les

reins sont les principaux organes d'élimination. L'hormone de croissance est filtrée au niveau des glomérules puis réabsorbée dans les tubules voisins. Elle est ensuite clivée dans les cellules rénales en acides aminés qui repartent dans la circulation systémique.

Élimination: Après une administration en bolus sous-cutané, la demi-vie finale moyenne $t_{1/2}$ de la somatropine est d'environ 2,3 heures. Après administration d'un bolus intraveineux de somatropine, la demi-vie finale moyenne $t_{1/2\beta}$ ou $t_{1/2\gamma}$ est d'environ 20 minutes, la clairance moyenne se situe entre 116 - 174 ml/h/kg.

Les données disponibles dans la littérature suggèrent que l'élimination de la somatropine est semblable chez l'adulte et chez l'enfant.

Spécificités par types de patients

L'élimination et la demi-vie finale moyenne $t_{1/2}$ de la somatropine chez les adultes et les enfants souffrant d'un déficit en hormone de croissance sont semblables à celles observées chez les personnes en bonne santé.

Les enfants et adultes souffrant d'une insuffisance rénale chronique et d'une insuffisance rénale terminale ont tendance à avoir une élimination inférieure à celle des sujets sains. La production d'hormone de croissance endogène est également susceptible d'augmenter chez certaines personnes présentant une insuffisance rénale en phase terminale. Néanmoins, aucune accumulation de somatropine n'a été observée chez ces enfants dans la mesure où celle-ci était administrée aux doses recommandées.

Un petit nombre de données publiées concernant l'administration exogène de somatropine suggèrent que les demi-vies d'élimination et d'absorption et le temps de concentration maximum t_{max} chez les patientes présentant un syndrome de Turner sont semblables à ceux observés à la fois chez les populations normales et chez les enfants ayant un déficit en hormone de croissance.

Chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique sévère, on a observé une réduction de l'élimination de la somatropine. Les conséquences cliniques de ce phénomène sont inconnues.

5.3 Données de sécurité précliniques

La toxicité de NutropinAq a été testée chez le rat et le singe; aucun effet toxique significatif n'a été observé. Aucune étude de carcinogénicité, mutagénicité ou de reproduction n'a été menée avec NutropinAq.

En raison de son activité hormonale, la somatropine peut favoriser la croissance tumorale chez les sujets porteurs d'une tumeur. A ce jour, cela n'a pas été confirmé chez les patients.

Les études de tolérance locale de NutropinAq n'ont pas révélé d'effets indésirables locaux importants.

Les études effectuées sur des souris transgéniques suggèrent un faible potentiel d'apparition d'anticorps dans le cas de Nutropin liquide (utilisation après péremption).

Aucune étude sur la reproduction n'a été réalisée. Après un traitement au long cours sur le singe pendant la grossesse et l'allaitement, de même que sur les nouveau-nés jusqu'à l'adolescence, la maturité sexuelle et la reproduction, on n'a constaté aucun trouble important sur la fécondité, la grossesse, la naissance, l'allaitement ou le développement de la progéniture.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Phénol
Polysorbate 20
Citrates de sodium et acide citrique anhydre
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 chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre +2°C et +8°C.

D'un point de vue microbiologique après ouverture, le produit peut être conservé au maximum pendant 28 jours entre +2°C et +8°C. NutropinAq peut supporter quotidiennement une courte période de temps (1 heure maximum) en dehors du réfrigérateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur.

Pour les conditions de conservation du médicament en cours d'utilisation, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 ml de solution en cartouche (verre de type I) fermée par un bouchon (caoutchouc butyle) et un joint d'étanchéité (caoutchouc)

Boîtes de 1, 3 et 6 cartouches.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

NutropinAq est une solution stérile contenant un conservateur pour une utilisation multiple. La solution doit être limpide après sortie du réfrigérateur. Si la solution est trouble, le contenu ne doit pas être injecté. Agiter doucement sans retourner le flacon. Ne pas secouer vigoureusement afin de ne pas dénaturer la protéine.

NutropinAq doit être utilisé uniquement avec le Stylo NutropinAq Pen. Nettoyer le joint d'étanchéité en caoutchouc de NutropinAq avec de l'alcool ou une solution désinfectante, afin d'éviter une contamination du contenu par des micro-organismes susceptibles d'être introduits par les insertions répétées de l'aiguille. Il est recommandé que NutropinAq soit administré en utilisant des aiguilles stériles à usage unique.

Le stylo NutropinAq Pen permet l'administration d'une dose minimum de 0,1 mg, jusqu'à une dose maximum de 4,0 mg, par paliers de 0,1 mg.

La cartouche qui est en cours d'utilisation ne doit pas être retirée du stylo entre les injections.

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

Ipsen Pharma,
65 quai Georges Gorse,
92100 Boulogne-Billancourt,
France

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

EU/1/00/164/003
EU/1/00/164/004
EU/1/00/164/005

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

Date de première autorisation: 16 février 2001
Date du dernier renouvellement : 16 février 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET
D'UTILISATION**

- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco
CA 94080-4990
Etats-Unis d'Amérique

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

IPSEN PHARMA BIOTECH S.A.S.,
Parc d'Activités du Plateau de Signes
Chemin Départemental n° 402
83870 Signes
France

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra déposer un Plan de gestion des risques. Le Plan de gestion des risques devra être déposé avant le 9 mai 2012 et il devra prendre en compte comme risques potentiels : les nouveaux cancers, les seconds cancers chez les patients ayant survécu à un cancer pendant l'enfance, les anévrismes intracrâniens et les hémorragies intracrâniennes.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
{BOITE - 1 CARTOUCHE}**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NutropinAq 10mg/2 ml (30 UI), solution injectable

Somatropine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

2 ml de solution contient :
10mg (30UI) de somatropine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants : chlorure de sodium, phénol, polysorbate 20, citrate de sodium, acide citrique anhydre, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 cartouche contenant 2 ml de solution injectable.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S)

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre +2°C et +8°C.

D'un point de vue microbiologique, après ouverture, le produit peut être conservé au maximum pendant 28 jours entre +2°C et +8°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, France

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/164/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Nutropin Aq 10mg/2ml

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
{BOITE - 3 CARTOUCHES}**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI), solution injectable

Somatropine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

2 ml de solution contient :
10mg (30UI) de somatropine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants: chlorure de sodium, phénol, polysorbate 20, citrate de sodium, acide citrique anhydre, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

3 cartouches contenant 2 ml de solution injectable.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S)

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur .

Ne pas congeler.

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre +2°C et +8°C.

D'un point de vue microbiologique, après ouverture , le produit peut être conservé au maximum pendant 28 jours entre +2°C et +8°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, France

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/164/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

NutropinAq 10mg/2ml

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
{BOITE - 6 CARTOUCHES}**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NutropinAq 10 mg/ 2 ml (30 UI), solution injectable

Somatropine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

2 ml de solution contient :
10mg (30UI) de somatropine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres composants: chlorure de sodium, phénol, polysorbate 20, citrate de sodium, acide citrique anhydre, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

6 cartouches contenant 2 ml de solution injectable.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S)

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur .

Ne pas congeler.

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre +2°C et +8°C.

D'un point de vue microbiologique, après ouverture , le produit peut être conservé au maximum pendant 28 jours entre +2°C et +8°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, France

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/00/164/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

NutropinAq 10mg/2ml

**MENTIONS DEVANT FIGURER À TITRE MINIMAL SUR LES PETITS
CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
{PLAQUETTE THERMOFORMEE}**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI), solution injectable

Somatropine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

4. NUMÉRO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

A conserver au réfrigérateur.

**MENTIONS DEVANT FIGURER À TITRE MINIMAL SUR LES PETITS
CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
{CARTOUCHE}**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NutropinAq 10 mg/2 ml,
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP:

4. NUMÉRO DE LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DESTINEE A L'UTILISATEUR

NutropinAq 10 mg/2 ml (30 UI), solution injectable Somatropine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que NutropinAq et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NutropinAq
3. Comment utiliser NutropinAq
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver NutropinAq
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE NutropinAq ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ

La somatropine a des effets équivalents à ceux de l'hormone de croissance humaine d'origine hypophysaire. L'hormone de croissance exerce des effets directs significatifs sur la production d'autres hormones, par exemple l'IGF-1, et sur le métabolisme. Les effets anabolisants et de stimulation de la croissance par la somatropine sont dus en partie à des effets indirects transmis par l'IGF-1.

NutropinAq est utilisé pour:

- Le traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène.
- Le traitement à long terme du retard de croissance associé au syndrome de Turner.
- Le traitement des enfants prépubères présentant un retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique jusqu'au moment de la transplantation rénale.
- Le traitement substitutif de l'hormone de croissance chez des adultes ayant un déficit en hormone de croissance apparu pendant l'enfance ou à l'âge adulte.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER NutropinAq

N'utilisez jamais NutropinAq

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la somatropine ou à l'un des autres composants contenus dans NutropinAq.
- Pour stimuler la croissance si celle-ci est déjà terminée.
- Informez votre médecin si vous avez une tumeur active. Les tumeurs doivent être inactives et votre traitement antitumoral doit être terminé avant que vous commenciez votre traitement par NutropinAq.

- Pendant une maladie critique aiguë due à des complications survenues à la suite d'une intervention à cœur ouvert ou de l'abdomen, de polytraumatisme accidentel ou en cas d'insuffisance respiratoire aiguë.

Faites attention avec NutropinAq

- Pour les patients ayant souffert d'une pathologie cancéreuse, le médecin doit porter une attention particulière à l'apparition éventuelle de signes et de symptômes d'une rechute.
- Dans le cas de patients avec une tumeur existante ou un déficit en hormone de croissance causé par une lésion cérébrale, le patient doit être régulièrement surveillé afin de détecter toute progression ou réapparition de la lésion.
- Les enfants atteints d'un syndrome de Prader-Willi ne doivent pas être traités par NutropinAq sauf s'ils souffrent également d'un déficit en hormone de croissance.
- Dans le cas de patients souffrant d'une maladie critique aiguë et hospitalisés en unités de soins intensifs, le médecin doit estimer les risques liés à la poursuite du traitement par somatropine.
- Si pendant le traitement, vous constatez une claudication ou des douleurs de la hanche ou du genou, veuillez demander conseil à votre médecin.
- Une scoliose peut se développer chez tout enfant en période de croissance rapide. Des signes de scoliose doivent être surveillés sous traitement.
- L'apparition d'une intolérance au glucose doit être surveillée chez les patients sous NutropinAq. Si le patient souffre également de diabète sucré, il doit régulièrement consulter le médecin pendant le traitement. Les doses d'insuline peuvent être modifiées après le début du traitement par somatropine.
- Les patients atteints de diabète ou d'une maladie des yeux grave ou évolutive ne doivent pas être traités par la somatropine.
- Ce médicament contient 8,2 mg de sodium par cartouche. En cas de régime désodé, tenir compte de la teneur en sodium.
- En cas d'apparition de symptômes tels que des troubles de la vue, maux de tête, nausées et/ou vomissements, en particulier au cours des huit premières semaines de traitement, veuillez demander conseil à votre médecin.
- Dans le cas d'une diminution non traitée de l'activité de la glande thyroïde (hypothyroïdie), la réponse optimale au traitement par somatropine risque de diminuer. Les formes sévères d'hypothyroïdie doivent être traitées avant de débiter le traitement par NutropinAq.
- Le traitement par somatropine n'ayant pas fait l'objet d'études suffisantes après transplantation rénale, le traitement par hormone de croissance doit être suspendu après cette intervention.
- Les patients présentant un déficit en hormone adrénocorticotrophique (ACTH) doivent consulter régulièrement leur médecin pendant le traitement par hormone de croissance. Le traitement substitutif par glucocorticoïdes doit éventuellement être adapté après le début du traitement par NutropinAq.
- Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients traités par hormone de croissance pour un déficit en hormone de croissance. Un lien de causalité avec la somatropine n'a pas été établi.
- Le risque accru de développer une inflammation du pancréas (pancréatite) peut être plus élevé chez les enfants que chez les adultes traités par la somatropine. Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les enfants traités par la somatropine qui ont des douleurs abdominales.

Utilisation d'autres médicaments

- Un traitement associé aux glucocorticoïdes est susceptible de diminuer l'effet de la somatropine sur la croissance.
- La somatropine étant susceptible de diminuer la sensibilité à l'insuline, il est possible qu'il faille procéder à un réajustement du traitement antidiabétique en cas de diabète sucré.
- En cas d'administration simultanée de somatropine et de corticostéroïdes, stéroïdes sexuels, anticonvulsivants ou de cyclosporine, veuillez demander conseil à votre médecin.

- Si vous avez, sans que cela n'ait été découvert jusque là, une insuffisance surrénale, elle pourrait être découverte au cours du traitement par hormone de croissance et nécessiter un traitement par un corticoïde. Au cours du traitement par la somatropine, les patients déjà traités pour une insuffisance surrénale peuvent nécessiter un ajustement de la dose.

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Grossesse et allaitement

Le traitement par NutropinAq doit être interrompu en cas de grossesse.

On ignore si la somatropine est excrétée dans le lait maternel. Cependant, une absorption de protéines intactes par le système gastro-intestinal de l'enfant est improbable.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets de NutropinAq sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

La somatropine n'a pas d'effets connus sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER NutropinAq

Le diagnostic doit être établi et le traitement par somatropine surveillé par un médecin spécialisé et expérimenté dans ce domaine.

Votre médecin vous conseillera la dose individuelle de NutropinAq. Ne modifiez pas cette dose sans avoir au préalable consulté votre médecin ou votre pharmacien. En général, la dose est calculée selon les règles suivantes:

Retard de croissance chez l'enfant lié à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance:
0,025 - 0,035 mg/kg de poids corporel par jour en injection sous-cutanée.

Retard de croissance lié au syndrome de Turner:
Jusqu'à 0,05 mg/kg de poids corporel par jour en injection sous-cutanée.

Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique:
Jusqu'à 0,05 mg/kg de poids corporel par jour en injection sous-cutanée.
Le traitement par somatropine peut être poursuivi jusqu'au moment de la transplantation rénale.

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte:
Doses initiales faibles de 0,15 - 0,3 mg par jour en injection sous-cutanée. La dose peut être augmentée progressivement par le médecin en fonction des besoins propres au patient. La dose finale dépasse rarement 1,0 mg/jour. En règle générale, il convient d'administrer la dose efficace la plus faible. Dans le cas de patients âgés ou présentant une surcharge pondérale, il convient d'administrer des doses plus faibles.

NutropinAq est prévu pour être utilisé uniquement avec le stylo NutropinAq Pen. Veuillez administrer tous les jours la dose prescrite de solution injectable de NutropinAq par voie sous-cutanée et changer chaque fois de point d'injection. Au début du traitement, il est recommandé que l'injection soit pratiquée par un médecin ou par une infirmière qui vous enseignera l'utilisation du stylo NutropinAq Pen avec la cartouche de NutropinAq.

Avec la pratique, l'injection peut être effectuée par le patient lui-même ou par le personnel soignant. Le médicament est fourni dans une cartouche; il s'agit d'une solution stérile contenant des agents de conservation permettant plusieurs injections. Utilisez une nouvelle aiguille stérile pour chaque injection. N'utilisez la solution que si elle est limpide et non trouble. Veuillez consulter les instructions d'utilisation au verso.

Le traitement par somatropine est un traitement à long terme; veuillez consulter votre médecin pour plus d'informations.

Si vous avez utilisé plus de NutropinAq que vous n'auriez dû

En cas de surdosage d'injection de NutropinAq, veuillez consulter votre médecin.

Un surdosage aigu pourrait au début entraîner une diminution du taux de sucre (hypoglycémie) suivie d'une augmentation du taux de sucre (hyperglycémie). A long terme, des surdosages sont susceptibles de provoquer un agrandissement des oreilles, du nez, des lèvres, de la langue et de l'os de la pommette (gigantisme et/ou acromégalie). Ces signes correspondent aux effets connus d'un excès en hormone de croissance.

Si vous oubliez de prendre NutropinAq

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Continuez à respecter la dose prescrite.

Si vous arrêtez d'utiliser NutropinAq

Une interruption ou un arrêt prématuré du traitement par somatropine est susceptible de compromettre le résultat du traitement par l'hormone de croissance. Veuillez consulter votre médecin avant d'interrompre le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, NutropinAq peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Ces effets indésirables peuvent survenir avec une fréquence définie ci-après :

Très fréquent : concerne plus de 1 patient sur 10

Fréquent : concerne de 1 à 10 patients sur 100

Peu fréquent : concerne de 1 à 10 patients sur 1 000

Rare : concerne de 1 à 10 patients sur 10 000

Très rare : concerne moins de 1 patient sur 10 000

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Très fréquents

Chez l'adulte : une accumulation de fluides dans le corps (œdème) avec gonflement des mains et des pieds (œdème périphérique), des douleurs musculaires (myalgies) et une douleur dans une ou plusieurs articulations (arthralgies).

Fréquents

Chez l'enfant : sensation de faiblesse (asthénie), réactions au site d'injection, maux de tête, hypoactivité de la glande thyroïde (hypothyroïdie), augmentation du tonus musculaire (hypertonie), intolérance au glucose et développement d'anticorps contre la protéine de somatropine. Douleurs dans

une ou plusieurs articulations (arthralgies), douleurs musculaires (myalgies), accumulation de fluides dans le corps (œdème) et gonflement des mains et des pieds (œdème périphérique).

Peu fréquents

Augmentation du rythme cardiaque (tachycardie), diminution du nombre de globules rouges dans le sang (anémie), somnolence, mouvements rapides et involontaires des yeux (nystagmus), gonflement du nerf optique dans l'œil (œdème papillaire), vision double, vertiges (sensation de tournoiement ou étourdissements), vomissements, douleurs abdominales, flatulence, sensation de malaise, incontinence urinaire, sécrétion excessive d'urine, mictions fréquentes, anomalie des urines, inflammation de la peau avec desquamation, atrophie cutanée, hypertrophie cutanée, croissance excessive des poils sur le visage et le corps (hirsutisme), lipodystrophie (perte localisée de graisse sous la peau), éruption cutanée (urticaire), diminution de la taille des muscles (atrophie musculaire), douleurs osseuses, syndrome du canal carpien, progression d'une scoliose (une augmentation de la courbure de la colonne vertébrale sur le côté), diminution du taux de glucose dans le sang, augmentation du taux de phosphate, tumeur maligne (cancéreuse), tumeur bénigne (non cancéreuse), tension artérielle élevée (hypertension), atrophie au site d'injection (perte de graisse dans la peau au site d'injection), hémorragie au site d'injection (saignement dans la peau au site d'injection), hypertrophie et induration au site d'injection (bosse au site d'injection), hémorragie utérine (saignements utérins par le vagin), écoulement génital (écoulement du pénis ou du vagin) et trouble de la personnalité (comportement anormal).

Rare

Augmentation du taux de glucose dans le sang, augmentation du poids, augmentation de la pression dans le crâne (hypertension intracrânienne bénigne, augmentation de la pression intracrânienne), migraine (maux de tête violents, parfois accompagnés de troubles visuels et des nausées), sensations anormales de picotement, de piqûre ou un engourdissement (paresthésie), étourdissements, vision trouble, hypertrophie des amygdales, diarrhée, démangeaisons généralisées, éruption cutanée, développement anormal des os, maladie affectant le processus de la croissance osseuse (ostéochondrose), faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités, diabète sucré, récurrence de tumeurs malignes (cancéreuses), la croissance accrue des taches de naissance ou des grains de beauté (naevus mélanocytaires), gonflement du visage, fatigue, irritabilité, douleur, fièvre, gonflement des seins (gynécomastie), comportement anormal, dépression et perte de sommeil (insomnie).

Effets indésirables spécifiques par indication rapportés pendant les essais cliniques

Enfants présentant un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance
Tumeurs du système nerveux central (cerveau) fréquemment rapportés. Parmi les 3 patients avec une tumeur du système nerveux central, il s'agissait d'une récurrence d'un médulloblastome pour 2 d'entre eux et d'une récurrence d'un histiocytome pour le troisième. Voir aussi la rubrique *Faites attention avec NutropinAq*.

Enfants avec un retard de croissance associé au syndrome de Turner

Des règles anormalement abondantes ont été fréquemment rapportées.

Enfants avec un retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique

Une insuffisance rénale (dysfonctionnement rénal), une péritonite (inflammation de la paroi de l'abdomen), une nécrose osseuse et une augmentation du taux de créatinine dans le sang ont été fréquemment rapportées. Les enfants présentant une insuffisance rénale chronique étaient plus susceptibles de développer une augmentation de la pression dans le crâne (hypertension intracrânienne), particulièrement en début du traitement. Toutefois les enfants avec un déficit en hormone de croissance organique ou un syndrome de Turner ont également un risque accru.

Adulte avec un déficit en hormone de croissance

Des sensations inhabituelles de picotement, de piqûre ou un engourdissement (paresthésies) ont été très fréquemment rapportés. Chez ces patients ont été également fréquemment rapportés les effets indésirables suivants : augmentation anormale du taux de glucose ou de lipides (graisse) dans le sang, insomnie, troubles articulaires, arthrose (maladie dégénérative des articulations), faiblesse musculaire, douleur dorsale, douleur et augmentation du volume des seins (gynécomastie).

Comme pour tous les médicaments à base de protéines, il est possible que certains patients développent des anticorps contre la protéine de la somatropine. Ces anticorps de l'hormone de croissance disposent d'une capacité de liaison très réduite et n'ont eu aucune conséquence sur la croissance.

Les patients souffrant de troubles endocriniens sont plus exposés aux risques de développer une épiphyse (troubles osseux).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER NutropinAq

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur.

Après la première utilisation, la cartouche peut être conservée jusqu'à 28 jours entre +2°C et +8°C. Ne pas retirer la cartouche en cours d'utilisation du stylo NutropinAq Pen entre les injections.

Ne pas utiliser NutropinAq après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette de la cartouche et sur la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

N'utilisez pas NutropinAq si vous constatez que la solution est trouble.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient NutropinAq

- La substance active de NutropinAq est la somatropine*.

* Hormone de croissance humaine produite dans des cellules de *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant

- Les autres composants sont le chlorure de sodium, le phénol, le polysorbate 20, le citrate de sodium, l'acide citrique anhydre, et de l'eau pour préparations injectables.

A quoi ressemble NutropinAq et contenu de l'emballage extérieur

NutropinAq est une solution injectable (en cartouche (10mg/2ml) - boîtes de 1, 3, et 6 cartouches). La solution multidose est limpide, incolore et stérile.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, France

Fabricant :

IPSEN PHARMA BIOTECH S.A.S., Parc d'Activités du Plateau de Signes, CD n° 402, 83870 Signes, France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**

Ipsen NV
Guldensporenpark 87
B-9820 Merelbeke
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

Latvija

Ipsen Pharma
Bauskas 58
Riga LV 1004
Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, o.s.
Evropská 136/810
CZ-160 00 Praha 6
Česká republika
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma Lietuvos filialas
Betygalos g. 2
LT-47183 Kaunas
Tel. + 370 37 337854

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,
Ísland**

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower
Färögatan 33
SE- 164 51 Kista
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 588 370 70

Magyarország

Ipsen Pharma SAS Magyarországi Kereskedelmi
Képviselet.
Árbóc utca 6.
H- 1133 Budapest
Tel.: + 36 - 1 – 555-59-30

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstr. 30
D-76275 Ettlingen
Deutschland
Tel: + 49 7243 184-80

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Taurusavenue 33b
NL-2132 LS Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 55 41 600

Eesti

ESTOBIIN OÜ
Udeselja 4-4
EE-11913 Tallinn
Tel: +372 51 55 810

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen ΕΠΕ
Αγ. Δημητρίου 63
Άλιμος
GR-17456 Αθήνα
Ελλάδα
Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, nº 16-11º, Miraflores
P-1495 - 190 Algés
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

España

Ipsen Pharma S.A.
Torre Realia, Plaza Europa, 41-43
08908 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona
Tel: + 34 - 936 - 858 100

România, България

Ipsen Pharma
Str. Grigore Alexandrescu nr. 59, clădirea HQ
Sector 1, 010626, București,
Tel: + 40 (021) 231 27 20

France

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
F-92100 Boulogne-Billancourt
Tél: + 33 - 1 - 58 33 50 00

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.
7 Upper Leeson Street
IRL-Dublin 4
Tel: + 353 - 1 - 668 1377

Italia

Ipsen SpA
Via A. Figino, 16
I-20156 Milano
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Liek s.r.o.
19 Hviezdoslavova
SK-90301 Senec
Tel: + 421 245 646 322

United Kingdom

Ipsen Ltd.
190 Bath Road
Slough, Berkshire
SL1 3XE
Tel: + 44 - (0)1753 - 62 77 00

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

Stylo NutropinAq Pen

Instructions d'utilisation avec NutropinAq

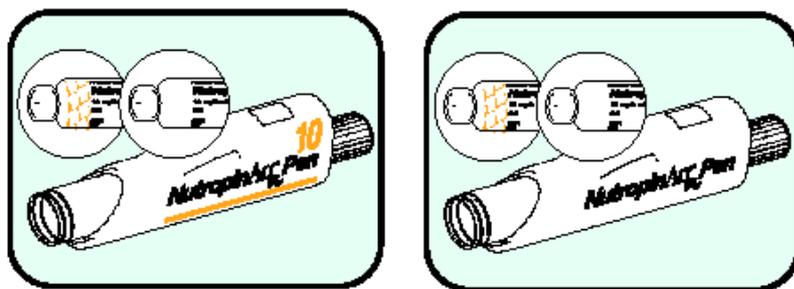
NE PROCÉDEZ PAS À L'INJECTION DU MÉDICAMENT AVANT QUE VOTRE MÉDECIN OU VOTRE INFIRMIÈRE NE VOUS AIT SOIGNEUSEMENT ENSEIGNÉ LA MÉTHODE À SUIVRE.

Attention:

Avant d'utiliser votre stylo NutropinAq Pen, veuillez lire attentivement les instructions suivantes. Nous vous suggérons également de consulter votre médecin ou infirmière pour une démonstration.

Le stylo NutropinAq Pen doit être utilisé uniquement avec les cartouches de NutropinAq (pour une administration uniquement par voie sous-cutanée).

Selon les illustrations ci-après, NutropinAq Pen et ses cartouches sont disponibles sous 2 coloris (jaune ou transparent). Le fonctionnement du stylo et le contenu des cartouches sont les mêmes quels que soient les coloris. Les deux couleurs de cartouches s'adaptent quelles que soient les couleurs du stylo.



Utilisez uniquement les aiguilles de stylos recommandées par votre médecin ou infirmière.

L'échelle de dosage située à côté de la fenêtre du porte-cartouche ne doit pas être utilisée pour mesurer les doses. Elle doit uniquement être employée afin d'estimer la dose restant dans la cartouche. Référez-vous toujours à l'écran à cristaux liquides, et non aux déclics audibles, pour régler une injection de NutropinAq. Les déclics constituent la seule confirmation audible que le bouton noir de dosage a été déplacé.

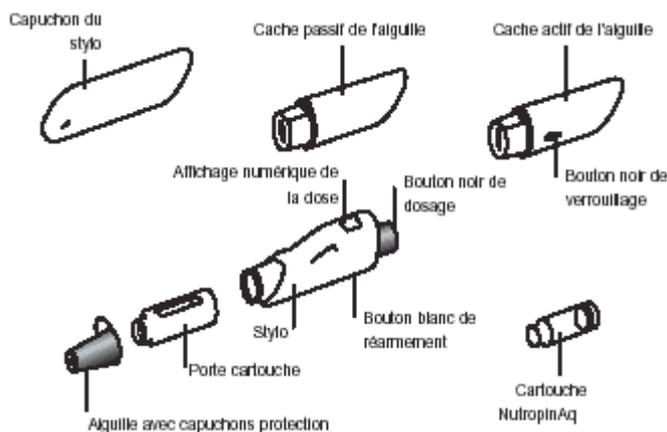
Conservez toujours le stylo et les cartouches dans un endroit protégé et propre du réfrigérateur, à une température comprise entre +2°C et +8°C, hors de la portée et de la vue des enfants et à l'abri de la lumière intense. Lors de voyage, utilisez une glacière pour la conservation de votre stylo NutropinAq Pen. NutropinAq peut supporter quotidiennement une courte période de temps (1 heure maximum) en dehors du réfrigérateur.

Évitez toutes les zones de température extrême. Vérifiez la date de péremption de la cartouche avant utilisation.

Afin d'éviter toute contamination, veuillez respecter ces mesures de sécurité:

- Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon avant d'utiliser votre stylo.
- Nettoyez le joint d'étanchéité en caoutchouc de la cartouche à l'aide d'un morceau de coton imbibé d'alcool ou d'une compresse d'ouate imprégnée d'alcool
- Ne jamais toucher le joint d'étanchéité en caoutchouc de la cartouche.
- Si vous touchez par inadvertance le bouchon d'étanchéité en caoutchouc, nettoyez-le à l'aide d'un tampon d'ouate imprégné d'alcool.
- N'utilisez pas la même aiguille pour une autre personne.
- Utilisez chaque aiguille une seule fois.

Composants du stylo NutropinAq Pen:



Figurent ci-dessous les étapes nécessaires à l'administration d'une injection. Regroupez tous ces composants avant l'utilisation.

La cartouche de NutropinAq et le stylo de NutropinAq Pen vous seront fournis séparément.

Partie I: Préparation et Injection

Suivez les instructions contenues dans cette section si vous utilisez le stylo pour la première fois ou si vous remplacez une cartouche vide.

Examinez toutes les cartouches neuves avant utilisation. Parfois, après réfrigération, vous remarquerez peut-être la présence de petites particules incolores dans la solution NutropinAq. Ceci n'est pas exceptionnel pour une solution contenant des protéines comme NutropinAq et cela n'a pas d'impact sur le dosage du produit. Laissez la cartouche revenir à température ambiante et agitez-la doucement. Ne la secouez pas. Si la solution reste trouble ou laiteuse ou contient toute particule solide, la cartouche ne doit pas être utilisée. Rapportez la cartouche à votre pharmacien ou à votre médecin traitant.

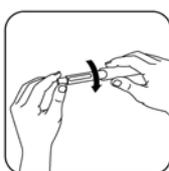


1. Retirez le capuchon vert et dévissez le porte-cartouche du stylo. Si nécessaire, retirez la cartouche vide et disposez-en de manière appropriée.

2. Appuyez sur le bouton blanc de réarmement.



3. Tournez le bouton noir de dosage dans le sens inverse des aiguilles d'une montre jusqu'à sa position de départ, où il ne peut plus tourner. (*Voir illustration.*) Tournez ensuite le bouton de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à la position marquée par le premier dé clic (approximativement $\frac{1}{4}$ tour). La tige du piston est ainsi remise en position de départ. Si cela n'a pas été fait lorsque le bouton de dosage est enfoncé pour la première fois, NutropinAq sera gaspillée ou la cartouche pourrait se fendre.



4. Introduisez la cartouche dans le porte-cartouche, puis revissez le porte-cartouche sur le stylo. (*Veillez à ne pas toucher le bouchon d'étanchéité en caoutchouc.*)

5. Retirez le cache en papier protégeant l'aiguille neuve et vissez celle-ci sur le porte-cartouche.

6. Retirez avec précaution les deux capuchons de protection de l'aiguille en tirant doucement. Ne jetez pas le plus gros capuchon car il sera réutilisé pour le retrait et l'élimination de l'aiguille de manière appropriée.



7. Tout en tenant le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut, tapotez doucement le porte-cartouche afin de chasser toute bulle d'air vers le haut. Le stylo étant maintenu en position verticale, enfoncez le bouton noir de dosage jusqu'au déclic indiquant qu'il est en position. Vous devriez voir apparaître une goutte de solution

Soyez patient. Si le médicament n'apparaît pas après quelques secondes, il est possible que vous deviez appuyer de nouveau sur le bouton de réarmement.



8. Si aucune goutte de médicament n'apparaît, appuyez de nouveau sur le bouton blanc de réarmement. Tournez maintenant le bouton noir de dosage dans le sens des aiguilles d'une montre (*voir illustration*) d'un déclic (0,1 mg). Si vous tournez accidentellement trop loin, revenez en arrière d'un déclic (0,1 mg).

9. Le stylo étant toujours maintenu en position verticale, enfoncez de nouveau le bouton noir de dosage et surveillez l'apparition d'une goutte de solution au bout de l'aiguille. Répétez les étapes 8 et 9 jusqu'à ce qu'elle apparaisse.

10. Appuyez sur le bouton blanc de réarmement.



11. Réglez la dose requise en tournant le bouton noir de dosage. Si vous ne pouvez pas régler la dose entière, entamez une nouvelle cartouche (comme décrit dans la Partie I) ou administrez la dose restant dans la cartouche puis entamez une nouvelle cartouche (comme décrit dans la Partie I) afin d'injecter le complément de la dose du jour. Votre médecin ou infirmière vous conseillera pour la procédure d'administration de la dernière dose contenue dans la cartouche.

Préparez le point d'injection en désinfectant à l'aide d'une compresse antiseptique. Les sites d'injection comprennent le haut du bras, l'abdomen et le haut de la cuisse. Changez les sites d'injection afin d'éviter tout inconfort. Vous devrez alterner le point d'injection même si vous avez une préférence pour un site particulier.



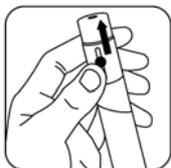
Haut du bras



Abdomen



Cuisse



12. Si vous utilisez le cache passif (ou aucun cache), passez à l'étape 13. Si vous utilisez le cache actif, glissez le cache sur le stylo et poussez les 2 boutons noirs de verrouillage situés sur le cache-aiguille vers l'extrémité de l'aiguille.

13. Placez l'extrémité du stylo sur le point d'injection préparé et enfoncez l'aiguille dans la peau en exerçant une pression verticale sur le stylo jusqu'à ce que le cache soit totalement enfoncé. Votre médecin ou infirmière vous montrera comment procéder. Vous êtes maintenant prêt à administrer la dose. Enfoncez le bouton noir de dosage. Attendez 5 secondes après avoir enfoncé le bouton, puis retirez le stylo de la peau. Il est possible qu'une goutte de sang apparaisse. Appliquez un pansement sur le point d'injection si nécessaire.

14. Retirez le cache-aiguille du stylo (le cas échéant) et placez le gros capuchon d'aiguille sur une surface plate. Glissez l'aiguille à l'intérieur de ce gros capuchon et enfoncez entièrement le capuchon sur l'aiguille. Dévissez l'aiguille et jetez-la de manière appropriée. Votre médecin ou infirmière vous expliquera les précautions particulières d'élimination de matériel d'injection usagé. Conservez toujours votre récipient pour l'élimination des déchets hors de la portée des enfants.

15. Remplacez le capuchon sur le stylo et remettez-le dans son boîtier, avec le bouton noir de dosage enfoncé. Le stylo doit toujours être conservé au réfrigérateur. Ne retirez pas la cartouche entre les injections. **NE PAS CONGELER.**

Pour les injections ultérieures à l'aide du stylo NutropinAq Pen, fixez une aiguille neuve, appuyez sur le bouton blanc de réarmement et réglez votre dose.

Partie II: Conservation et Entretien

Suivez ces conseils afin d'assurer le bon entretien de votre stylo NutropinAq Pen:

- Conservez toujours votre stylo et cartouche de NutropinAq au réfrigérateur et à l'abri de la lumière en dehors des périodes d'utilisation.
- Vous pouvez retirer le stylo et la cartouche du réfrigérateur jusqu'à 45 minutes avant l'utilisation.
- Ne pas congeler votre stylo et/ou cartouche de NutropinAq. Contactez votre médecin ou infirmière afin d'obtenir une pièce de rechange si le stylo ou la cartouche ne fonctionnent pas.
- Évitez toute température excessive. La solution contenue dans la cartouche reste stable pendant 28 jours après la première utilisation lorsqu'elle est conservée entre +2°C et +8°C.
- Si votre stylo doit être nettoyé, ne le passez pas sous l'eau. Utilisez un chiffon humide afin d'essuyer toute souillure. N'utilisez pas d'alcool.
- Lors de l'amorçage d'une nouvelle cartouche, il est possible que vous deviez répéter les étapes 8 et 9 de la Partie I jusqu'à 6 fois au total (0,6 mg) afin d'éliminer les bulles d'air. Les bulles de petite taille peuvent rester et n'affecteront pas la dose.
- Le stylo doit contenir la cartouche de NutropinAq en cours d'utilisation. Ne retirez pas la cartouche entre les injections.
- La cartouche NutropinAq peut être utilisée jusqu'à 28 jours.
- Ne conservez pas le stylo NutropinAq Pen avec l'aiguille attachée.

Partie III: Aiguilles pour le stylo NutropinAq Pen

Votre médecin ou infirmière vous recommandera une aiguille appropriée pour vous. Utilisez toujours les aiguilles recommandées.

Les aiguilles provenant d'autres régions ou pays peuvent ne pas être adaptées à votre stylo NutropinAq Pen. Si vous voyagez en dehors de l'Union Européenne, assurez-vous d'emporter suffisamment d'aiguilles pour toute la durée de votre séjour.

Partie IV: Questions courantes

Q: Dois-je changer d'aiguille chaque fois que j'utilise mon stylo NutropinAq Pen ?

R: Oui. Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour chaque injection. L'aiguille est uniquement stérile lors de sa première utilisation.

Q: Où dois-je conserver mon stylo NutropinAq Pen ?

R: Votre stylo NutropinAq Pen doit être conservé dans son boîtier, au réfrigérateur, lorsqu'une cartouche y est en place. En voyage, mettez votre boîtier de stylo dans une glacière. **NE PAS CONGELER.**

Q: Pourquoi dois-je conserver mon médicament au réfrigérateur ?

R: Afin de préserver son efficacité

Q: Puis-je conserver mon stylo NutropinAq Pen au congélateur ?

R: Non. La congélation nuit au stylo et au médicament.

Q: Combien de temps puis-je conserver mon stylo et la cartouche de NutropinAq en dehors du réfrigérateur ?

R: Nous recommandons pas plus d'une heure. Votre médecin ou infirmière vous conseillera sur les modalités de conservation du stylo.

Q: Quelle est la dose maximale que le stylo NutropinAq Pen peut administrer en une injection ?

R: Le stylo injecteur NutropinAq Pen permet une administration allant d'une dose minimum de 0,1 mg à une dose maximum de 4,0 mg (40 clics). Si vous tentez d'injecter en une fois une dose supérieure à 4 mg, le médicament sera éjecté de l'aiguille et perdu ou bien une pression excessive endommagera la cartouche qui pourra casser.

Q: Est-il possible de tourner le bouton noir de dosage en arrière si je produis trop de déclics ?

R: Oui. Vous pouvez tourner le bouton noir de dosage en arrière jusqu'à ce que le nombre correct apparaisse sur l'écran à cristaux liquides.

Q: Que dois-je faire s'il ne reste pas assez de solution dans la cartouche pour la dose suivante à administrer ?

R: Votre médecin ou infirmière vous conseillera sur la procédure à suivre pour la dernière dose contenue dans la cartouche.

Q: Pourquoi dois-je remonter le bouton noir de dosage de mon stylo NutropinAq Pen chaque fois que je remplace la cartouche ?

R: Ceci garantit que la tige du piston se remet complètement en position de départ. Si ce n'est pas fait, du liquide sortira de l'aiguille lorsqu'une nouvelle cartouche sera mise en place dans le stylo.

Q: Puis-je utiliser mon stylo NutropinAq Pen sans les caches ?

R: Oui. Votre stylo NutropinAq Pen fonctionne sans les caches. Les caches sont optionnels afin de vous aider à vous administrer l'injection.

Q: Que dois-je faire si je laisse tomber mon stylo NutropinAq Pen ?

R: Si vous laissez tomber votre stylo NutropinAq Pen, vérifiez si la cartouche est endommagée. Vous devrez également vérifier le stylo pour voir si le bouton noir de dosage s'enfonce et remonte correctement et si le compteur à cristaux liquides fonctionne. Si vous constatez que la cartouche ou le stylo sont endommagés, demandez son remplacement à votre médecin ou infirmière afin d'obtenir une pièce de rechange.

Q: Combien de temps puis-je utiliser mon stylo NutropinAq Pen ?

R: Le stylo NutropinAq Pen est conçu pour durer 24 mois à compter de sa première utilisation.

Q: Que signifie le message ‘bt’ clignotant sur l’écran à cristaux liquides ?

R: La pile de votre stylo NutropinAq Pen se décharge. Contactez votre médecin ou infirmière afin d’obtenir un un nouveau stylo car les piles ne peuvent être changées. Les piles durent généralement 24 mois et disposent d’une durée de vie de 4 semaines à compter du moment où le message ‘bt’ commence à clignoter.

Q: Comment puis-je remplacer mon stylo NutropinAq Pen ?

R: Contactez votre médecin ou infirmière si vous avez besoin d’une pièce de rechange ou si vous devez remplacer le stylo entier.

Pour de plus amples informations, veuillez contacter l’exploitant. L’exploitant ainsi que le fabricant du stylo injecteur NutropinAq Pen sont les mêmes que pour la solution injectable NutropinAq décrite au verso. Veuillez consulter la section 6 au verso pour plus de précisions concernant les coordonnées.

CE 0459

Annexe IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DES MODIFICATIONS DU RESUME DES
CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ANNEXE II ET DE LA NOTICE, PRESENTES
PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de NutropinAq (médicament contenant de la somatropine)

La somatropine est une hormone de croissance humaine recombinante (rhGH), qui agit sur le métabolisme des lipides, des glucides et des protéines. Chez les enfants présentant un déficit en hormone de croissance endogène, la somatropine stimule la croissance linéaire et augmente la vitesse de croissance. Chez les adultes, la somatropine maintient la composition corporelle normale en augmentant la rétention azotée, en stimulant la croissance du muscle squelettique et en mobilisant les graisses corporelles.

Actuellement, neuf médicaments contenant de la somatropine sont autorisés dans l'Union européenne: Genotropin, Humatrope, Maxomat, Norditropin, Saizen, Zomacton, autorisés via la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) ou une procédure nationale (NAP), ainsi qu'Omnitrope, NutropinAq et Valtropin, autorisés via la procédure centralisée (CAP).

Les produits à base de somatropine (rhGH) sont disponibles en Europe depuis la fin des années 1980 pour le traitement de plusieurs maladies associées au déficit en hormone de croissance et/ou une petite taille.

Dans l'Union européenne, la somatropine est autorisée pour une utilisation chez les enfants pour le déficit en hormone de croissance (y compris le déficit idiopathique en hormone de croissance), le retard de croissance chez les patients atteints du syndrome de Turner, l'insuffisance rénale chronique ou la déficience du gène SHOX (*short stature homeobox-containing gene*), le syndrome de Prader-Willi et chez les patients nés petits pour l'âge gestationnel (SGA). Certaines indications ne sont pas approuvées pour tous les médicaments contenant de la somatropine.

L'étude de la sécurité du traitement par l'hormone de croissance était principalement fondée sur de vastes échantillons de patients suivis dans des bases de données post-commercialisation pendant ou peu de temps après le traitement. Par conséquent, des informations limitées sur la sécurité à long terme du traitement par la somatropine sont actuellement disponibles.

Le traitement par la somatropine a été associé à un potentiel tumorigène, ce qui est actuellement mentionné dans les informations sur le produit de tous les médicaments contenant de la somatropine. Premièrement, en raison de la plausibilité biologique fondée sur le potentiel tumorigène établi de l'hormone IGF-1 (*Insulin-like growth factor*), qui est le principal médiateur de l'activité de la GH et qui est sécrétée en réponse à l'activation des récepteurs de la GH. Deuxièmement, du fait de plusieurs études publiées indiquant un risque accru de tumeur et/ou de mortalité liée à des tumeurs chez les patients traités par l'hormone de croissance (Swerdlow *et al.* 2002¹, Sklar *et al.* 2002² et Ergun-Longmire *et al.* 2006³).

Une vaste étude épidémiologique basée sur des données issues du registre de l'Association France-Hypophyse est en cours depuis 2007: l'étude française SAGhE, Santé Adulte Gh Enfant. Cette étude

¹ Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, et al. Risk of cancer in patients treated with pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet* 2002; 360:273-277

² Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87:3136-3141

³ Ergun Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W et al. Growth hormone treated and risk of second malignant neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3494-3498

de surveillance de longue durée a permis de collecter des données concernant tous les patients qui ont été traités par la rhGH durant la période 1985 à 1996 et qui étaient âgés de plus de 18 ans au moment de la collecte des données en 2007. L'étude visait principalement à évaluer la mortalité globale et la mortalité par cancer, ainsi que les risques de morbidité, par comparaison avec ces risques dans la population générale.

L'ensemble des 10 330 patients ont été répartis en trois catégories de risque pour la mortalité à long terme, en fonction de l'état clinique. La population à faible risque, définie comme recevant un traitement pour le déficit idiopathique en hormone de croissance, la petite taille idiopathique, la petite taille chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel ou le déficit isolé en hormone de croissance, a été incluse dans l'analyse de la mortalité (n = 6 892 patients, correspondant à 116 403 personnes-années d'observation).

Le 9 décembre 2010, l'autorité nationale compétente française (AFSSAPS) a informé la Commission européenne, l'Agence européenne des médicaments et tous les États membres de résultats non publiés de l'étude SAGhE indiquant une mortalité toute cause significativement plus élevée chez les enfants traités par la rhGH (taux de mortalité standardisé ou SMR: *Standard Mortality Ratio*) - de 1,33, IC à 95 %: 1,08;1,64). Ces résultats suggéraient une augmentation de la mortalité avec des doses plus élevées et due à des maladies du système circulatoire (hémorragie sous-arachnoïdienne ou intracérébrale) et à des tumeurs osseuses.

Ces informations ont été diffusées dans le cadre d'une alerte rapide déclenchant une procédure au titre de l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. Il y avait des inquiétudes concernant l'impact des résultats de cette étude sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la somatropine. Le 10 décembre 2010, la Commission européenne a lancé la procédure correspondante au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 du Conseil, pour les médicaments contenant de la somatropine, autorisés via la procédure centralisée.

Le 16 décembre 2010, le CHMP a lancé les procédures au titre de l'article 107 et de l'article 20, pour tous les médicaments contenant de la somatropine.

Le CHMP a passé en revue toutes les données présentées, y compris les données de l'étude française SAGhE et celles des essais cliniques, registres, cohortes et bases de données relatives à la sécurité (pharmacovigilance), ainsi que les données disponibles dans la littérature, relatives au risque cardiovasculaire et au risque de néoplasme associés au traitement par la somatropine.

Les résultats de l'étude française SAGhE, une étude de surveillance de longue durée menée sur un nombre élevé de patients et avec un suivi moyen de 17 ans, ont suggéré une augmentation globale de la mortalité chez les patients traités par la somatropine pour un déficit isolé en hormone de croissance (GHD, *growth hormone deficiency*) et une petite taille idiopathique (ISS, *idiopathic short stature*), ainsi que chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA, *short for gestational age*), par comparaison avec la population normale. L'augmentation de la mortalité était apparente lorsque de fortes doses étaient utilisées et elle était due à une hémorragie sous-arachnoïdienne ou intracérébrale et à des tumeurs osseuses.

Cependant, cette étude présente d'importantes limites méthodologiques, qui empêchent de considérer ces résultats comme étant robustes. Ces limites sont notamment le choix de la population générale comme groupe de référence pour le calcul des taux de mortalité standardisés, ce qui entraîne une confusion non mesurable, et également le fait que les caractéristiques des patients traités peuvent en soi être associées à une augmentation de la mortalité, même dans un groupe à faible risque (à savoir celui des patients traités pour un GHD isolé, une ISS ou une SGA).

Le risque de mortalité globale était faible, avec une surmortalité de 23 décès par rapport aux 70 attendus. Parmi les 93 cas de mortalité toute cause, 21 classés comme résultant de «maladies mal définies» sont de cause inconnue. L'augmentation suggérée du risque avec les doses plus élevées n'est statistiquement significative que dans le groupe traité par des doses moyennes supérieures à 50 µg/kg/jour (n = 281). Il est noté que dans ce groupe 225 patients (80 %) faisaient partie d'une étude sponsorisée par la société, menée chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) et en général une telle sous-population est considérée comme très petite pour établir une association claire entre le risque suggéré et la dose. De plus, le risque augmentait avec une durée de traitement courte; ce résultat n'a cependant pas été confirmé par une sous-analyse considérant les doses cumulées. Enfin, les données du groupe de patients décédés en raison de maladies du système circulatoire ont montré que tous les patients sauf un avaient été traités suite à un diagnostic de déficit en hormone de croissance. Aucune information sur l'existence de facteurs de risques cardiovasculaires n'était disponible pour 3 des 9 patients. Ces informations sont très limitées et ne permettent pas de tirer une conclusion en ce qui concerne les risques cardiovasculaires. Aucune donnée sur l'apparition de néoplasmes non fatals chez les patients de l'étude SAGhE n'est disponible pour le moment et les résultats de morbidité sont encore en cours d'acquisition.

Toutes les autres données passées en revue par le CHMP n'ont pas corroboré les résultats de l'étude SAGhE et n'ont pas suscité d'inquiétude nouvelle ou supplémentaire concernant la sécurité.

Globalement, au vu des limitations de l'étude française SAGhE, les résultats indiquant une augmentation apparente du risque de mortalité chez les enfants traités par la somatropine (risque accru à des doses plus élevées et lié à une hémorragie sous-arachnoïdienne ou intracérébrale et à des tumeurs osseuses) ne peuvent être considérés comme des données robustes.

Cependant, il est estimé que les résultats de l'étude française SAGhE constituent un signal potentiel de sécurité devant être examiné plus avant à la lumière de données de sécurité à long terme, qui deviendront disponibles dans un délai de 2 ans, à savoir les résultats de l'étude SAGhE menée par un consortium européen. L'étude SAGhE menée en Europe fait partie du programme de travail dans le domaine de la santé du 7^{ème} programme-cadre (FP7) et présentera une taille d'échantillon de près de 30 000 patients, qui seront inclus dans les 8 pays participants (France, Belgique, Royaume-Uni, Pays-Bas, Suisse, Italie, Allemagne et Suède). L'étude a débuté le 1^{er} juin 2009 et les résultats sont attendus en 2013.

Au vu de l'ensemble des éléments discutés ci-dessus, le comité a jugé qu'il est justifié d'harmoniser les contre-indications déjà existantes pour tous les médicaments contenant de la somatropine en ce qui concerne l'effet tumorigène potentiel associé au traitement. La formulation précise à inclure dans la rubrique 4.3 des RCP et à reprendre dans la notice de tous les médicaments contenant de la somatropine a été acceptée.

Ce risque potentiel a également été mentionné dans le plan de gestion des risques pour tous les produits à base de somatropine, tout comme le risque potentiel d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou intracérébrale.

Enfin, pour tenir compte du signal possible d'une augmentation du risque avec des doses plus élevées, que suggèrent les résultats de l'étude française SAGhE, il a été convenu d'insister dans les informations sur le produit de tous les médicaments contenant de la somatropine sur le fait que la dose maximale quotidienne recommandée ne doit pas être dépassée.

Motifs de la modification des résumés des caractéristiques du produit et de la notice

Considérant que

- le comité a examiné la procédure lancée par la Commission européenne au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour NutropinAq;
- le comité a passé en revue les résultats de l'étude française SAGhE, ainsi que toutes les données disponibles présentées, issues d'essais cliniques, de registres, cohortes et bases de données de sécurité, concernant le risque cardiovasculaire et le risque de néoplasme associés au traitement par la somatropine;
- le comité a convenu que l'étude française SAGhE présente d'importantes limitations méthodologiques (par exemple, la population générale sert de référence pour le calcul de la mortalité). Au vu de ces limitations, le comité a conclu que les résultats de l'étude indiquant un risque accru apparent de mortalité chez les enfants traités par la somatropine (augmentation du risque avec des doses plus élevées et liée à une hémorragie sous-arachnoïdienne ou intracérébrale et à des tumeurs osseuses) ne peuvent être considérés comme étant robustes;
- d'autres données passées en revue n'ont pas corroboré les résultats de l'étude SAGhE ni suscité des inquiétudes supplémentaires concernant la sécurité;
- le comité a cependant convenu que les résultats de l'étude française SAGhE sont considérés comme un signal potentiel de sécurité. Tenant compte de données publiées antérieurement et d'informations déjà incluses dans les informations sur le produit de certaines somatropines, le comité a estimé qu'il est justifié d'harmoniser les contre-indications existantes pour tous les médicaments contenant de la somatropine, lorsqu'il y a une preuve quelconque d'une activité tumorale. Cette information doit également être reprise dans les plans de gestion des risques, tout comme le risque potentiel lié à une hémorragie sous-arachnoïdienne ou intracérébrale. De plus, le comité a accepté d'insister dans les informations sur le produit (rubrique 4.4) sur le fait que la dose maximale recommandée ne doit pas être dépassée,

le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour NutropinAq (voir Annexe A), pour lesquelles les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent à l'Annexe I et à l'Annexe III B, et sous réserve des conditions exposées à l'Annexe II du présent avis.