

**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

Un ml contient 5 mg de somatropine\*.

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

\*La somatropine est une hormone de croissance humaine produite dans des cellules de *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide et incolore.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Population pédiatrique

- 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 chez les filles à partir de 2 ans.
- Traitement des enfants prépubères présentant un retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique jusqu'au moment de la transplantation rénale.

#### Population adulte

- 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. 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 hypothalamique ou hypophysaire et doit être associé à au moins un autre déficit hormonal dûment diagnostiqué (sauf la prolactine). Le test de déficit en hormone de croissance ne doit pas être effectué avant l'instauration 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.

### 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.

#### Posologie

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

### Population pédiatrique

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

### Population adulte

#### *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-I). La dose finale dépasse rarement 1,0 mg/jour. En règle générale, il convient d'administrer la dose efficace la plus faible. Chez les patients âgés ou présentant une surcharge pondérale, il peut être nécessaire d'administrer des doses plus faibles.

Les femmes peuvent nécessiter des doses plus élevées que les hommes, les hommes montrant une sensibilité croissante à l'IGF-I au fil du temps. Cela signifie qu'il y a un risque que les femmes, notamment celles qui reçoivent un traitement œstrogénique par voie orale, soient sous-traitées alors que les hommes sont sur-traités.

### 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.

#### Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

NutropinAq est une solution multidose. Après sa 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 injecteur NutropinAq Pen.

Pour les instructions d'utilisation et de manipulation du médicament : voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

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

##### Tumeurs

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 néoplasmes les plus fréquents étaient des tumeurs intracrâniennes, en particulier des méningiomes.

##### Syndrome de Prader-Willi

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.

##### Etat critique aigu

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.

##### Insuffisance rénale chronique

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.

##### Epiphysiolyse fémorale supérieure

Chez les patients présentant des troubles endocriniens, notamment un déficit en hormone de croissance, une épiphysiolyse de la hanche peut survenir plus fréquemment que dans la population générale. Tout patient traité par somatropine commençant à boiter ou se plaignant de douleurs à la hanche ou au genou doit être examiné par un médecin.

### Scoliose

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.

### Contrôle glycémique

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.

### Hypertension intracrânienne

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.

### Hypothyroïdie

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.

### Transplantation rénale

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.

### Utilisation de glucocorticoïdes

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.

### Leucémie

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

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

### Utilisation avec un traitement oestrogénique oral

Si une femme traitée par NutropinAq débute un traitement oestrogénique par voie orale, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de NutropinAq pour maintenir les taux sériques d'IGF-1 dans l'intervalle normal pour l'âge. Inversement, si une femme sous NutropinAq interrompt un traitement oestrogénique oral, il se peut que la dose de NutropinAq doive être réduite pour éviter un excès d'hormone de croissance et/ou des effets indésirables (voir rubrique 4.5).

### Excipients

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par cartouche. Il est donc considéré « sans sodium ».

### Traçabilité

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

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

Un 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'une insuffisance surrénale (secondaire) centrale nécessitant un traitement substitutif par glucocorticoïdes. En outre, l'initiation du traitement par la somatropine des patients atteints d'insuffisance surrénale peut nécessiter une augmentation des doses d'entretien ou d'attaque du traitement substitutif par les glucocorticoïdes préalablement instauré (voir rubrique 4.4).

Chez les patients diabétiques devant prendre un traitement médicamenteux, la dose d'insuline et/ou de médicament hypoglycémique peut nécessiter un ajustement au début du traitement par la somatropine (voir rubrique 4.4).

Chez les femmes sous traitement oestrogénique substitutif par voie orale, une dose plus élevée d'hormone de croissance peut être nécessaire pour atteindre l'objectif du traitement (voir rubrique 4.4).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la somatropine chez la femme enceinte. Par conséquent, le risque chez l'Homme n'est pas connu.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

La somatropine n'est pas recommandée au cours de la grossesse et doit être interrompue en cas de grossesse. Pendant la grossesse, la somatropine maternelle est largement remplacée par l'hormone de croissance placentaire.

### Allaitement

On ne sait pas si la somatropine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Aucune donnée chez l'animal n'est disponible.

Pendant le traitement par NutropinAq, l'allaitement doit être envisagé avec prudence.

### Fertilité

L'effet de NutropinAq sur la fertilité n'a pas été évalué lors d'études conventionnelles sur la fertilité animale (voir rubrique 5.3) ou d'essais cliniques.

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

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

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets secondaires rapportés chez les adultes et les enfants traités par Nutropin, NutropinAq, Nutropin Depot ou Protropine (somatrem) sont présentés dans le tableau ci-dessous, qui est basé sur les essais cliniques réalisés dans toutes les indications thérapeutiques approuvées (642 patients) et sur ceux rapportés après la commercialisation, notamment lors du programme de surveillance (National Cooperative Growth Study [NCGS], 35 344 patients). Des événements indésirables liés au médicament ont été rapportés chez environ 2,5 % des patients de l'étude NCGS.

Les effets secondaires les plus fréquemment observés lors des études cliniques pivots et supportives ont été : hypothyroïdie, intolérance au glucose, céphalée, hypertonie, arthralgie, myalgie, œdème périphérique, œdème, asthénie, réaction au point d'injection et présence d'anticorps spécifiques au médicament.

Les effets secondaires les plus sévères lors des études cliniques pivots et supportives ont été les tumeurs et l'hypertension intracrânienne.

Des tumeurs (malignes ou bénignes) ont été observées lors des études cliniques pivots et supportives ainsi que lors du programme de surveillance après la commercialisation (voir rubriques 4.3 et 4.4). La majorité des tumeurs observées étaient des récidives d'une tumeur antérieure et des nouvelles tumeurs.

Une hypertension intracrânienne a été observée lors du programme de surveillance après la commercialisation. Elle est en général associée à un œdème papillaire, des troubles de la vue, des nausées et/ou des vomissements et les symptômes surviennent habituellement dans les huit semaines suivant le début du traitement par NutropinAq.

NutropinAq réduit la sensibilité à l'insuline. Une intolérance au glucose a été observée lors des études cliniques pivots et supportives et lors du programme de surveillance réalisé après la commercialisation. Des cas de diabète et d'hyperglycémie ont été signalés lors du programme de surveillance réalisé après la commercialisation (voir rubrique 4.4).

Des réactions au point d'injection telles qu'hémorragie, atrophie, urticaire et prurit ont été observées lors des études cliniques pivots et supportives et/ou lors du programme de surveillance réalisé après la commercialisation. Ces événements peuvent être évités par une technique d'injection correcte et une alternance des sites d'injection.

Un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps anti-somatropine. La capacité de liaison des anticorps à l'hormone de croissance était inférieure à 2 mg/l chez les sujets testés ayant reçu NutropinAq, ce qui n'a pas été associé à un ralentissement de la vitesse de croissance.

### Tableau de synthèse des effets secondaires

Le tableau 1 contient les effets indésirables très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) qui ont été observés lors des essais cliniques et du programme de surveillance après la commercialisation. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. D'autres effets secondaires ont été identifiés pendant l'utilisation post-AMM de NutropinAq. Ces effets secondaires étant signalés de façon volontaire par une population de taille indéterminée, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable.

<b>Système Organe Classe</b>	<b>Effets rapportés dans les études cliniques pivots et supportives (chez 642 patients)</b>	<b>Effets rapportés après la commercialisation</b>
----------------------------------	---	--

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 hématologiques et du système lymphatique	<u>Peu fréquent</u> : Anémie	
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
Affections psychiatriques	<u>Peu fréquent</u> : trouble de la personnalité	<u>Rare</u> : comportement anormal, dépression, insomnie
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, sensation vertigineuse
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 cardiaques	<u>Peu fréquent</u> : tachycardie	
Affections vasculaires	<u>Peu fréquent</u> : hypertension	<u>Rare</u> : hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		<u>Rare</u> : hypertrophie amygdalienne <u>Peu fréquent</u> : hypertrophie adénoïdienne
Affections gastro-intestinales	<u>Peu fréquent</u> : douleur abdominale, vomissements, nausée, flatulence	<u>Rare</u> : douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Peu fréquent</u> : dermatite exfoliante, atrophie cutanée, hypertrophie cutanée, hirsutisme, lipodystrophie, urticaire	<u>Rare</u> : prurit généralisé, urticaire, rash
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, ostéochondrose, faiblesse musculaire, douleurs des extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	<u>Peu fréquent</u> : incontinence urinaire, pollakiurie, polyurie, anomalie des urines	



Affections des organes de reproduction et du sein	<u>Peu fréquent</u> : hémorragie utérine, écoulement génital anormal	<u>Peu fréquent</u> : gynécomastie
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)
Investigations	<u>Fréquent</u> : présence d'anticorps spécifiques de la somatropine	<u>Rare</u> : Glycémie augmentée, poids augmenté

### Description des effets indésirables sélectionnés

#### Tumeurs

Il existe un risque de néoplasie dû au traitement par hormone de croissance. Le risque sous-jacent varie selon la cause sous-jacente de déficit en hormone de croissance (par ex. secondaire à une lésion intracrânienne), les comorbidités associées et le ou les traitements reçu(s). Le traitement par NutropinAq ne doit pas être commencé s'il existe des preuves d'activité tumorale. 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. Le traitement doit être interrompu en cas de croissance tumorale.

#### Hypertension intracrânienne

Dans tous les cas signalés, les signes et symptômes de l'hypertension intracrânienne ont disparu après réduction de la dose de NutropinAq ou arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Un fond d'œil est recommandé au début du traitement puis à intervalles réguliers.

#### Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie peut se développer pendant le traitement par NutropinAq et non traitée elle peut entraver la réponse optimale à NutropinAq. Les patients doivent passer régulièrement des examens de la fonction thyroïdienne et être traités par une hormone thyroïdienne le cas échéant. Les patients présentant une hypothyroïdie préexistante doivent être traités avant de commencer le traitement par NutropinAq.

#### Contrôle glycémique

NutropinAq pouvant réduire la sensibilité à l'insuline, les patients doivent être surveillés afin de détecter une éventuelle intolérance au glucose. Pour les patients diabétiques, il faut éventuellement ajuster la dose d'insuline après la mise en route du traitement par NutropinAq. Les patients diabétiques ou souffrants d'intolérance au glucose doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement par la somatropine.

#### Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection peuvent être évitées par une technique d'injection correcte et une alternance des sites d'injection.

#### Épiphyse

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

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

### Population pédiatrique

*Enfants 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.

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

Fréquent : ménorragie.

*Enfants 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.

### Population 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.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V\\*](#).

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

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.

### Prise en charge

Le traitement est symptomatique. Il n'existe pas d'antidote en cas de surdosage de somatropine. Il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne après un surdosage.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues : somatropine et analogues. Code ATC : H01 AC 01

### Mécanisme d'action

La somatropine stimule la vitesse de croissance et augmente la taille adulte des enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance endogène et des enfants atteints d'un retard de croissance dû à un syndrome de Turner ou une IRC. Elle augmente la taille définitive à l'âge adulte. Le traitement par somatropine 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 somatropine normalise la concentration sérique des taux d'IGF-I.

### Effets pharmacodynamiques

Des tests précliniques et cliniques in vitro et in vivo ont montré que sur le plan thérapeutique, la somatropine 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-I, 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 corporelle

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.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### Retard de croissance chez l'enfant

Deux études pivots, non contrôlées, multicentriques, effectuées en ouvert, ont été menées, la première exclusivement sur des patients précédemment non traités (n = 67), et la seconde sur des patients

précédemment non traités (n = 63) et sur des enfants précédemment traités par la somatropine (n = 9). La dose pour les deux études était de 0,043 mg/kg/jour, par voie sous-cutanée (SC). Les doses utilisées dans ces études américaines sont conformes au schéma thérapeutique autorisé aux États-Unis. Parmi les 139 patients inclus, 128 ont terminé les 12 premiers mois de traitement, avec une durée moyenne de traitement de 3,2 et 4,6 ans et une exposition totale de 542 années-patients. Dans les deux études, une amélioration significative de la vitesse de croissance a été observée chez les patients naïfs, passant de 4,2 à 10,9 cm/an pour une étude et de 4,8 à 11,2 cm/an pour l'autre étude à 12 mois. La vitesse de croissance a diminué après la première année dans les deux études mais est restée supérieure à celles observées avant le traitement pendant 48 mois maximum (7,1 cm/an). La taille exprimée en écart-type (SDS) a augmenté chaque année, passant de -3,0 à -2,7 en début de traitement, à -1,0 à -0,8 au Mois 36. L'amélioration de la croissance n'était pas accompagnée d'une augmentation exagérée de l'âge osseux, ce qui aurait pu compromettre le potentiel de croissance future. La taille adulte prédite (TAP) est passée de 157,5-161,0 cm en début de traitement, à 161,4-167,4 cm au Mois 12 et 166,2- 171,1 cm au Mois 36.

Des données supportives sont fournies par deux autres études au cours desquelles les patients ont reçu une dose de 0,3 ou 0,6 mg/kg/semaine, en injection quotidienne ou trois fois par semaine, soit 0,029 mg/kg/jour. Les données concernant la croissance et la taille exprimée en écart-type ont été majoritairement similaires à celles observées au cours des études pivots.

Pour 51 patients qui ont atteint une taille proche de la taille adulte après une durée moyenne de traitement de 6 ans chez les hommes et 5 ans chez les femmes, la moyenne de la taille proche de la taille adulte exprimée en écart-type (SDS) était de -0,7 chez les hommes et -1,2 chez les femmes.

Les concentrations d'IGF-I sont passées de 43 ng/ml au début du traitement à 252 ng/ml à 36 mois, soit environ les concentrations normales attendues chez des enfants de cet âge.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment observés lors des études pivots ont été : infection, céphalée, otite moyenne, fièvre, pharyngite, rhinite, gastroentérite et vomissement.

#### Retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique

Deux études pivots, contrôlées, multicentriques ont été menées sur des patients atteints de déficit en hormone de croissance associée à une insuffisance rénale chronique (IRC). Chaque étude incluait un bras placebo, et durait deux ans, puis était suivie d'une extension non contrôlée effectuée en ouvert au cours de laquelle l'ensemble des patients ont reçu de la somatropine. La dose était de 0,05 mg/kg/jour SC. pour les deux études. Les deux études ont donné des résultats similaires.

128 patients ont reçu de la somatropine au cours de la phase contrôlée de 24 mois des 2 études, et 139 patients ont été traités par la somatropine au cours des phases d'extension en ouvert. Au total, 171 patients ont été exposés à la somatropine pendant une durée moyenne de 3,5 ou 2,8 années.

Les deux études ont montré une augmentation statistiquement significative de la vitesse de croissance par rapport au placebo la première année (9,1-10,9 cm/an vs 6,2-6,6 cm/an), suivie d'une légère baisse la deuxième année (7,4-7,9 cm/an vs 5,5-6,6 cm/an). Une augmentation de la taille exprimée en écart-type a également été constatée chez les patients traités par somatropine, de -2,9 à -2,7 au début du traitement, à -1,6 à -1,4 à 24 mois. L'augmentation de la taille s'est maintenue chez les patients traités pendant 36 ou 48 mois. Un total de 58 % et 65 % des patients traités à la somatropine, dont la taille était en dessous de la normale au début du traitement, avaient atteint une taille normale au Mois 24.

Les résultats au Mois 60 montrent une amélioration continue, et un plus grand nombre de patients a atteint une taille exprimée en écart-type (SDS) normale. La variation moyenne de la taille exprimée en écart type (SDS) après 5 ans de traitement était proche de 2 écarts-types. Une augmentation statistiquement significative de la TAP moyenne exprimée en écart-type a été observée, de -1,6 ou -1,7 au début du traitement, à -0,7 ou -0,9 au Mois 24. Cette augmentation s'est poursuivie chez les patients traités pendant 36 et 48 mois.

Les concentrations en IGF-I, basses en début d'étude, ont été rétablies dans les valeurs normales avec le traitement par somatropine.

Les EI les plus fréquents étaient associés à NutropinAq et au placebo et comprenaient : fièvre, infection, vomissements, augmentation de la toux, pharyngite, rhinite et otite moyenne. Une forte incidence d'infections urinaires a été observée.

#### Retard de croissance associé au syndrome de Turner

Une étude pivot, multicentrique, contrôlée, effectuée en ouvert, a été menée dans le syndrome de Turner. Les patientes ont reçu une dose de 0,125 mg/kg SC trois fois par semaine ou 0,054 mg/kg/jour, les deux schémas thérapeutiques représentant une dose cumulative hebdomadaire d'environ 0,375 mg/kg. Des patientes de moins de 11 ans ont également été randomisées pour recevoir un traitement par œstrogène, en fin d'adolescence (15 ans) ou en début d'adolescence (12 ans).

Un total de 117 patientes ont été traitées par la somatropine ; 36 ont reçu de la somatropine 0,125 mg/kg trois fois par semaine et 81 patientes ont reçu 0,054 mg/kg chaque jour. La durée moyenne de traitement était de 4,7 ans pour le groupe recevant de la somatropine trois fois par semaine et de 4,6 ans pour le groupe recevant de la somatropine chaque jour.

La vitesse de croissance a significativement augmenté passant de 3,6-4,1 cm/an au début du traitement, à 6,7-8,1 cm/an au Mois 12, 6,7-6,8 cm/an au Mois 24 et 4,5-5,1 cm/an au Mois 48. Cette amélioration s'est accompagnée d'une augmentation significative de la taille exprimée en écart-type passant de -0,1 à 0,5 au début de l'étude, à 0,0 à 0,7 au Mois 12 et 1,6 à 1,7 au Mois 48. Comparé à des contrôles historiques appariés, un traitement précoce par la somatropine (durée moyenne de 5,6 ans) associé à un traitement substitutif par œstrogènes à l'âge de 12 ans, a permis d'obtenir une augmentation de la taille adulte de 5,9 cm (n = 26), alors que les filles ayant entamé un traitement par œstrogènes à 15 ans (durée moyenne du traitement par somatropine de 6,1 ans) ont obtenu une augmentation moyenne de la taille de 8,3 cm (n = 29). Par conséquent, l'amélioration de la taille adulte la plus importante a été observée chez les patients ayant reçu un traitement par GH précoce et des œstrogènes après 14 ans.

Les EI les plus fréquents ont été : syndrome grippal, infection, céphalée, pharyngite, rhinite et otite moyenne. Ces événements étaient attendus chez les enfants et étaient d'intensité faible à modérée.

#### Déficit en hormone de croissance chez l'adulte

Deux études pivots multicentriques, contrôlées contre placebo, en double aveugle, ont été menées chez des patients atteints de déficit en hormone de croissance adulte (AGHD), une sur un AGHD avec un début à l'âge adulte (n = 166), et l'autre sur un AGHD avec un début dans l'enfance (n = 64). La dose de somatropine était de 0,0125 mg/kg/jour sc pour les AGHD avec un début à l'âge adulte et 0,0125 ou 0,025 mg/kg/jour pour les AGHD avec un début dans l'enfance.

Dans les deux études, le traitement par somatropine a montré des modifications significatives par rapport au placebo sur le pourcentage de masse grasse totale (-6,3 % à -3,6 % vs +0,2 % à -0,1 %), le pourcentage de masse grasse du tronc (-7,6 % à -4,3 % vs +0,6 % à 0,0 %) et sur le pourcentage de masse maigre totale (+3,6 % à +6,4 % vs -0,2 % à +0,2 %). Ces modifications étaient très significatives après 12 mois de traitement dans les deux études, et après 24 mois de traitement pour l'étude concernant les AGHD ayant débuté dans l'enfance. À 12 mois, la variation de pourcentage était supérieure dans l'étude sur les AGHD ayant débuté pendant l'enfance. Aucune modification significative de la densité minérale osseuse (DMO) n'a été observée chez les patients atteints d'AGHD ayant débuté à l'âge adulte. Toutefois, dans l'étude sur les patients atteints d'AGHD ayant débuté pendant l'enfance, tous les groupes montraient une augmentation de la DMO à 24 mois, bien qu'il n'y ait pas de réponse liée à la dose statistiquement significative pour la DMO totale. La DMO des vertèbres lombaires a significativement augmenté dans les deux groupes traités, et l'augmentation était dose dépendante.

Les données supportives provenant d'une étude sur des patients atteints de déficit en hormone de croissance ayant débuté à l'âge adulte étaient dans l'ensemble cohérentes avec celles des études pivots, avec quelques améliorations de la DMO.

Les EI les plus courants au cours des deux études pivots étaient : céphalée, œdème, arthralgie/arthrose, ténosynovite, paresthésie et réaction allergique/rash. L'incidence de ces EI était également élevée dans les groupes placebo.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

### Propriétés générales

*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.

*Biotransformation* : 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 l'administration d'un bolus par voie 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.

### Populations particulières

Les informations relatives à la pharmacocinétique de la somatropine chez les sujets âgés, la population pédiatrique, les différentes races, en fonction du genre et chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sont incomplètes.

#### Population pédiatrique

La littérature disponible suggère que l'élimination de la somatropine est similaire chez les adultes et les enfants.

#### Sujets âgés

Les données limitées publiées suggèrent que la clairance plasmique et la concentration plasmique à l'état stable de la somatropine pourraient ne pas différer entre les patients pédiatriques et seniors.

#### Origine ethnique

Les valeurs rapportées de demi-vie pour la GH endogène chez des adultes normaux de couleur noire ne sont pas différentes de celles observées chez des adultes normaux de couleur blanche. Aucune donnée concernant les autres origines ethniques n'est disponible.

### Déficit en hormone de croissance

La clairance 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 le sujet sain.

#### Insuffisance rénale

Les enfants et adultes souffrant d'une insuffisance rénale chronique et d'une insuffisance rénale terminale ont tendance à avoir une clairance 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, aux doses recommandées, aucune accumulation de somatropine n'a été observée chez les enfants avec une insuffisance rénale chronique ou terminale.

#### Syndrome de Turner

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.

#### Insuffisance hépatique

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

#### Genre

Aucune étude de pharmacocinétique par genre n'a été effectuée avec NutropinAq. Selon les données disponibles de la littérature, les propriétés pharmacocinétiques de la somatropine sont similaires chez les hommes et les femmes.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration aiguë et répétée ne révèlent pas de danger particulier pour l'homme.

#### Potentiel carcinogène

Aucune étude sur le caractère cancérogène et génotoxique n'a été conduite avec NutropinAq. Les études sur la génotoxicité avec d'autres préparations à base d'hormone de croissance recombinante n'ont pas mis en évidence de mutation génétique lors de tests de mutation génétique inversée bactérienne, de dommage chromosomique sur les lymphocytes humains et les cellules de moelle osseuse de souris, de conversion génique chez la levure ou de synthèse ADN non programmée dans les cellules de carcinome humain. Dans les études évaluant le caractère cancérogène de l'hormone de croissance recombinante chez les rats et les souris, aucune augmentation de l'incidence tumorale n'a été observée.

#### Toxicité sur les organes de reproduction et le développement

Aucune étude conventionnelle sur la reproduction n'a été réalisée. La somatropine est connue pour être associée à l'inhibition de la reproduction des rats mâles et femelles à des doses de 3 UI/kg/jour (1 mg/kg/jour) ou plus, avec copulation et taux de conception réduits, des cycles menstruels rallongés ou absents, et à 10 UI/kg/jour (3,3 mg/kg/jour). Après un traitement au long cours chez 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.

#### Évaluation du risque environnemental (ERE)

D'après les indications proposées, l'utilisation de la somatropine ne devrait pas impliquer de risque inacceptable pour l'environnement.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium  
Phénol liquéfié  
Polysorbate 20  
Citrates de sodium dihydraté  
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.  
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur localement.

#### ***Instructions pour l'utilisation et la manipulation***

NutropinAq est une solution multidose. Après sa 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 injecteur 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 palier 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. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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**

{JJ/MM/AAAA}

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION 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 DÉLIVRANCE 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 MARCHÉ**

- **Système de pharmacovigilance**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit vérifier que le système de pharmacovigilance, présenté au Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est en place et fonctionne correctement avant l'autorisation de mise sur le marché et pendant la commercialisation.

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

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

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Un ml contient 5 mg de somatropine  
Une cartouche contient 10 mg (30 UI) de somatropine

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Autres composants : chlorure de sodium, phénol liquéfié, polysorbate 20, citrate de sodium dihydraté, 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 VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP : {date}  
Après ouverture, utiliser dans les 28 jours et conserver entre 2 °C et 8 °C.

**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**

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

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

EU/1/00/164/003 1 cartouche  
EU/1/00/164/004 3 cartouches  
EU/1/00/164/005 6 cartouches

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot : {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

NutropinAq 10 mg/2 ml

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro}  
SN: {numéro}  
NN: {numéro}



**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 SUBSTANCE ACTIVE**

Un ml contient 5 mg de somatropine  
Une cartouche contient 10 mg (30 UI) de somatropine

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Autres composants : chlorure de sodium, phénol liquéfié, polysorbate 20, citrate de sodium dihydraté, 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 VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP : {date}  
Après ouverture, utiliser dans les 28 jours et conserver entre 2 °C et 8 °C.

**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**

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

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

EU/1/00/164/003 1 cartouche  
EU/1/00/164/004 3 cartouches  
EU/1/00/164/005 6 cartouches

**13. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>**

Lot : {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

NutropinAq 10 mg/2 ml

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro}  
SN: {numéro}  
NN: {numéro}

**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 SUBSTANCE ACTIVE**

Un ml contient 5 mg de somatropine  
Une cartouche contient 10 mg (30 UI) de somatropine

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Autres composants : chlorure de sodium, phénol liquéfié, polysorbate 20, citrate de sodium dihydraté,  
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 VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP : {date}  
Après ouverture, utiliser dans les 28 jours et conserver entre 2 °C et 8 °C.

**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**

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

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

EU/1/00/164/003 1 cartouche  
EU/1/00/164/004 3 cartouches  
EU/1/00/164/005 6 cartouches

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot : {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

NutropinAq 10 mg/2 ml

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC: {numéro}  
SN: {numéro}  
NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES  
{PLAQUETTE THERMOFORMEE}**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

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

Ipsen Pharma.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP : {date}

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot : {numéro}

**5. AUTRE**

Voie sous-cutanée.  
Lire la notice avant utilisation.  
A conserver au réfrigérateur.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER 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 : {date}

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot : {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

2 ml

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

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

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien. Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient 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. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que NUTROPINAQ et dans quels cas est-il utilisé ?**

NutropinAq contient de la somatropine, une hormone de croissance recombinante similaire à l'hormone de croissance humaine sécrétée par votre organisme. Elle est recombinante, ce qui veut dire qu'elle est fabriquée à l'extérieur de l'organisme par un procédé spécial. L'hormone de croissance (GH) est un messenger chimique fabriqué par une petite glande de votre cerveau appelée hypophyse. Chez les enfants, elle commande à l'organisme de grandir, aide les os à se développer normalement et, à l'âge adulte, la GH aide à maintenir une silhouette et un métabolisme normaux.

#### **Chez l'enfant, NutropinAq est utilisé :**

- Lorsque votre organisme ne fabrique pas assez d'hormone de croissance et pour cette raison votre corps ne grandit pas correctement.
- Si vous avez un syndrome de Turner. Le syndrome de Turner est une anomalie génétique présente chez les filles (absence de chromosomes sexuels féminins) qui entrave la croissance.
- Lorsque vos reins sont lésés et ont perdu leur capacité à fonctionner normalement avec un impact sur la croissance.

#### **Chez l'adulte, NutropinAq est utilisé :**

- Si l'organisme ne fabrique pas suffisamment d'hormone de croissance à l'âge adulte. Ce trouble peut débuter à l'âge adulte ou durer depuis l'enfance.

#### **Bénéfices de l'utilisation de ce médicament :**

Chez l'enfant, il aide l'organisme à grandir et les os à se développer normalement.

Chez l'adulte, il aide à maintenir une silhouette et un métabolisme (par exemple le profil lipidique et la glycémie) normaux.



## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser NUTROPINAQ

### N'utilisez jamais NUTROPINAQ

- Si vous êtes allergique à la somatropine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Chez l'enfant si les os ont déjà arrêté leur croissance.
- Si vous avez une tumeur active (cancer). Informez votre médecin si vous avez, ou avez eu, une tumeur active. Les tumeurs doivent être inactives et vous devez avoir terminé votre traitement antitumoral avant de commencer le traitement par NutropinAq.
- Si vous rencontrez des complications après une intervention chirurgicale majeure (à cœur ouvert ou chirurgie abdominale), un trauma multiple, une défaillance respiratoire aiguë ou des problèmes similaires.

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser NUTROPINAQ.

- Si vous rencontrez des problèmes de vue, des maux de tête intenses ou fréquents, une sensation de malaise (nausée) ou des vomissements, en particulier au début du traitement, consultez votre médecin immédiatement. Il pourrait s'agir de signes indiquant une augmentation temporaire de la pression dans votre crâne (hypertension intracrânienne).
- Si pendant la croissance, une douleur des membres, des hanches ou des genoux se développe, consultez votre médecin.
- Si vous remarquez une déviation de votre colonne vertébrale (scoliose), vous devrez passer un examen médical car la scoliose peut se développer chez tout enfant en cas de croissance rapide.
- Votre médecin doit surveiller l'apparition de taux élevés de sucre dans le sang (hyperglycémie) pendant le traitement par NutropinAq. Si vous êtes traité par insuline, votre médecin peut avoir à ajuster votre dose d'insuline. Si vous êtes diabétique et souffrez d'une maladie des yeux associée grave ou évolutive, vous ne devriez pas être traité par NutropinAq.
- Votre médecin doit contrôler votre fonction thyroïdienne régulièrement et si nécessaire vous prescrire un traitement approprié. Si votre glande thyroïde fonctionne au ralenti conduisant à une baisse de votre taux d'hormone thyroïdienne (hypothyroïdie), vous devez être traité avant de commencer un traitement par NutropinAq. Si votre hypothyroïdie n'est pas traitée, cela pourrait empêcher NutropinAq d'agir.
- Si vous suivez un traitement substitutif à base de glucocorticoïdes, vous devez consulter votre médecin régulièrement car un ajustement de votre dose peut être nécessaire.
- Si vous avez eu une tumeur (cancer) précédemment, spécialement une tumeur touchant le cerveau, votre médecin doit être particulièrement attentif et doit vous examiner régulièrement afin de surveiller une possible récurrence de la tumeur.
- Un faible nombre de patients présentant un déficit en hormone de croissance, traités par hormone de croissance, ont développé une leucémie (cancer du sang). Cependant aucun lien de causalité avec le traitement par hormone de croissance n'a été prouvé.
- Si vous subissez une transplantation rénale, le traitement par NutropinAq doit être arrêté.
- Si vous rencontrez des complications après une intervention chirurgicale majeure (à cœur ouvert ou chirurgie abdominale), un traumatisme multiple, une défaillance respiratoire aiguë ou des problèmes similaires, votre médecin doit estimer les risques liés à la poursuite du traitement par NutropinAq.
- Il peut y avoir un risque accru de développer une inflammation du pancréas (pancréatite), provoquant de fortes douleurs abdominales et dorsales. Contactez votre médecin si vous ou votre enfant ressentez des maux d'estomac après avoir pris NutropinAq.
- Si vous souffrez d'un syndrome de Prader-Willi, vous ne devez pas être traité par NutropinAq à moins d'être atteint d'un déficit en hormone de croissance.

### Autres médicaments et NUTROPINAQ

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

- Si vous suivez un traitement substitutif à base de glucocorticoïdes, cela peut réduire l'effet de NutropinAq sur la croissance. Vous devez consulter votre médecin régulièrement car votre dose peut avoir à être ajustée.
- Si vous êtes traité par insuline, votre médecin peut avoir à ajuster votre dose d'insuline.
- Si vous prenez un traitement à base de stéroïdes sexuels, des anticonvulsivants ou de la cyclosporine, demandez conseil à votre médecin.
- Si vous êtes diagnostiqué comme souffrant d'insuffisance surrénalienne au cours du traitement par NutropinAq, vous avez besoin d'un traitement stéroïdien. Si vous êtes déjà traité pour une insuffisance surrénalienne, votre dose de stéroïde peut avoir à être ajustée.
- En particulier, informez votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment l'un des médicaments suivants. Votre médecin devra peut-être ajuster la dose de NutropinAq ou des autres médicaments :
  - Œstrogène pris par voie orale ou d'autres hormones sexuelles.

### **Grossesse et allaitement**

En cas de grossesse, vous devez interrompre votre traitement par NutropinAq.

En cas d'allaitement pendant le traitement par NutropinAq, il convient d'être prudent.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucun effet sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été observé pendant l'utilisation de NutropinAq.

### **NUTROPINAQ est essentiellement « sans sodium »**

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 g) par ampoule, il est donc considéré « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser NUTROPINAQ ?**

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin ou pharmacien vous l'a indiqué.

En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

Le traitement par NutropinAq doit faire l'objet d'une surveillance régulière par un médecin expérimenté dans le déficit en hormone de croissance.

La dose de NutropinAq à injecter sera définie par votre médecin. Ne modifiez pas le dosage sans consulter votre médecin.

La dose recommandée est :

#### Chez l'enfant atteint d'un déficit en hormone de croissance :

0,025 - 0,035 mg/kg de poids corporel par jour injecté sous la peau (injection sous-cutanée).

#### Chez les jeunes filles atteintes du syndrome de Turner :

Jusqu'à 0,05 mg/kg de poids corporel par jour injecté sous la peau (injection sous-cutanée).

#### Chez l'enfant atteint d'insuffisance rénale chronique :

Jusqu'à 0,05 mg/kg de poids corporel par jour injecté sous la peau (injection sous-cutanée). Vous pouvez poursuivre votre traitement avec NutropinAq jusqu'au moment de la transplantation rénale.

#### Chez l'adulte atteint de déficit en hormone de croissance :

Doses initiales faibles de 0,15 - 0,3 mg par jour injecté sous la peau (injection sous-cutanée). Ensuite, le médecin peut augmenter la dose selon votre réaction. La dose finale dépasse rarement 1,0 mg/jour. En règle générale, il convient d'administrer la dose efficace la plus faible.

Le traitement par NutropinAq est un traitement à long terme. Pour de plus amples informations, consultez votre médecin.

## **Comment injecter NutropinAq**

La dose de NutropinAq à injecter sera définie par votre médecin. Vous devez injecter NutropinAq chaque jour sous la peau (injection sous-cutanée). Il est important de changer l'endroit où votre injection est effectuée chaque jour afin d'éviter de léser votre peau.

NutropinAq est une solution multidose. Après sa 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.

Pour injecter NutropinAq, vous devez utiliser le stylo injecteur NutropinAq Pen. Pour chaque injection, vous devez utiliser une nouvelle aiguille stérile. Veuillez lire attentivement les instructions d'utilisation (figurant au verso) avant d'utiliser le stylo NutropinAq Pen. Au début du traitement, il est recommandé que l'injection soit pratiquée par un médecin ou par une infirmière qui vous formera à l'utilisation du stylo NutropinAq Pen.

Après cette formation, vous ou un de vos proches serez capable de pratiquer l'injection.

### **Si vous avez utilisé plus de NutropinAq que vous auriez dû**

Si vous avez injecté plus de NutropinAq que vous auriez dû, contactez votre médecin.

Si vous injectez une trop grande quantité de NutropinAq, votre taux de sucre dans le sang peut diminuer et être trop bas puis augmenter de façon trop importante (hyperglycémie).

Si vous injectez une trop grande quantité de NutropinAq sur une longue période (années), certaines parties de votre corps (comme par exemple les oreilles, le nez, les lèvres, la langue et les pommettes) peuvent grandir de façon exagérée (gigantisme et/ou acromégalie).

### **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 habituelle prescrite le jour suivant et informez votre médecin lors de la prochaine consultation.

### **Si vous arrêtez d'utiliser NutropinAq**

Demandez conseil à votre médecin avant d'arrêter de prendre NutropinAq. Si vous arrêtez d'utiliser NutropinAq trop tôt ou pendant une longue période, les résultats ne seront pas ceux escomptés.

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, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous observez une modification ou une augmentation de la taille de taches de naissance et/ou grains de beauté (naevus mélanocytaires), informez immédiatement votre médecin. En cas de tumeur ou de récurrence tumorale (confirmée par votre médecin), le traitement par NutropinAq doit être interrompu immédiatement. Cet effet secondaire est peu fréquent, il peut concerner jusqu'à 1 patient sur 100.

Si vous rencontrez des problèmes de vue, des maux de tête intenses ou fréquents, une sensation de malaise (nausée) ou des vomissements, consultez votre médecin immédiatement. Il pourrait s'agir de signes indiquant une augmentation temporaire de la pression dans votre crâne (hypertension intracrânienne). Si vous souffrez d'hypertension intracrânienne, votre médecin peut décider de réduire temporairement ou d'interrompre le traitement par NutropinAq. Le traitement pourra reprendre par la suite. Cet effet secondaire est rare, il peut concerner jusqu'à 1 patient sur 1 000.

**Les autres effets secondaires incluent :**

***Très fréquents (peuvent concerner plus d'1 patient sur 10)***

Gonflement des mains et des pieds dû à une accumulation de liquide (œdème périphérique) parfois associé à des douleurs musculaires localisées (myalgies) et des douleurs articulaires (arthralgies). Ces effets secondaires apparaissent en général chez l'adulte en début de traitement et ne durent pas longtemps. L'œdème est un effet secondaire fréquemment observé chez l'enfant.

***Fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 10)***

Hypoactivité de la glande thyroïde entraînant de faibles taux d'hormone thyroïdienne (hypothyroïdie). Si votre hypothyroïdie n'est pas traitée, elle peut empêcher NutropinAq d'agir. Votre médecin doit contrôler votre fonction thyroïdienne régulièrement et si nécessaire vous prescrire un traitement approprié.

Capacité réduite à absorber le sucre (glucose) de votre sang entraînant des taux élevés de sucre dans le sang (hyperglycémie). Votre médecin doit vous surveiller pendant le traitement par NutropinAq. En cas de traitement par insuline, votre médecin peut avoir à ajuster votre dose d'insuline.

Sensation de fatigue (asthénie) et augmentation de la tension musculaire (hypertonie)

Douleur, saignement, hématome, éruption cutanée et démangeaison au site d'injection. Ces signes peuvent être évités en utilisant une technique d'injection correcte et en alternant les sites d'injection.

Certains patients peuvent développer des anticorps (un type de protéine produit par l'organisme) contre la somatotropine. Dans le cas où ces anticorps ont été détectés chez des patients, cela n'a pas entravé la croissance.

***Peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 100)***

Diminution du nombre de globules rouges dans le sang (anémie), diminution du taux de glucose dans le sang (hypoglycémie) et augmentation de la concentration en phosphate (hyperphosphatémie).

Troubles de la personnalité ou comportement anormal.

Sensation cuisante persistante, sensation de brûlure, douleur et/ou engourdissement de la paume de la main dû à la compression d'un nerf dans le poignet (syndrome du canal carpien).

Mouvements rapides involontaires des yeux (nystagmus), gonflement du nerf optique (œdème papillaire), vision double (diplopie), maux de tête, somnolence et vertiges.

Augmentation du rythme cardiaque (arythmie) et de la tension artérielle (hypertension).

Vomissements, douleurs à l'estomac, flatulence et sensation d'inconfort (nausées).

Peau sensible et sèche (dermatite exfoliante), modifications de l'épaisseur de la peau, croissance anormale des poils sur le corps et le visage (hirsutisme), urticaire.

Courbure de la colonne vertébrale (scoliose). En cas de scoliose, vous devez faire régulièrement contrôler l'évolution de la courbure.

Anomalie osseuse où la partie supérieure de la jambe (fémur) se déplace par rapport à la hanche (épiphysiolyse). En général, cette pathologie survient chez les patients qui grandissent rapidement. Les patients atteints d'affections hormonales sont plus susceptibles de développer une épiphysiolyse. Réduction de la masse musculaire (atrophie), douleur articulaire (arthralgie) et douleur osseuse. Difficulté à retenir les urines (incontinence urinaire), fréquence élevée (pollakiurie) et volume important (polyurie) des mictions.

Saignement utérin (hémorragie utérine), écoulement génital et développement excessif de la poitrine (gynécomastie).

Gain/perte localisé(e) de masse grasse dans la peau (lipodystrophie), atrophie/hypertrophie au site d'injection).

Hypertrophie des végétations adénoïdes avec des symptômes similaires à l'hypertrophie des amygdales (voir effets indésirables rares).

***Rares (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 1 000)***

Augmentation du taux de glucose dans le sang (hyperglycémie, diabète sucré). Le diabète sucré peut mener à une augmentation des mictions, de la soif et de la faim. Si vous observez l'un de ces symptômes, informez-en votre médecin.

Hypertrophie des amygdales impliquant des ronflements, difficulté à respirer ou avaler, brève interruption de la respiration pendant le sommeil (apnée du sommeil), présence de liquide dans les oreilles et infections de l'oreille. Si ces signes vous paraissent inquiétants, parlez-en à votre médecin.

Sensations anormales de picotement, piqûre ou engourdissement (paresthésie), développement anormal des os, maladie affectant le processus de la croissance osseuse (ostéochondrose) et faiblesse musculaire.

D'autres effets secondaires rares observés avec un traitement par NutropinAq incluent démangeaisons sur tout le corps, éruption cutanée, vision trouble, prise de poids, vertiges, diarrhée, gonflement du visage, fatigue, douleur, fièvre, dépression et perte de sommeil (insomnie).

***Effets indésirables spécifiques par indication rapportés pendant les essais cliniques***

Chez les enfants présentant un déficit en hormone de croissance, des tumeurs du cerveau (système nerveux central) ont été fréquemment rapportées.

Parmi les 236 patients participant aux essais cliniques, 3 patients ont présenté une tumeur du système nerveux central. 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 « Avertissement et précautions ».

Les jeunes filles atteintes d'un syndrome de Turner ont fréquemment rapporté des règles anormalement abondantes.

Les enfants atteints d'une insuffisance rénale chronique ont fréquemment rapporté une inflammation de la paroi de l'abdomen (péritonite), une nécrose osseuse et une augmentation du taux de créatinine dans le sang. Ils sont 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.

Les adultes avec un déficit en hormone de croissance ont fréquemment rapporté des sensations inhabituelles de picotement, de piqûre ou un engourdissement (paresthésies), 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 développement excessif de la poitrine (gynécomastie).

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver NUTROPINAQ

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la cartouche et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient NUTROPINAQ

- La substance active est la somatropine\*

\* La somatropine est une hormone de croissance humaine produite dans des cellules de *Escherichia col.* par la technique de l'ADN recombinant.

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

### Comment se présente NUTROPINAQ et contenu de l'emballage extérieur

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

**Latvija**  
Ipsen Pharma pārstāvniecība  
Kalnciema iela 33-5  
Rīga LV 1046  
Tel: +371 676 22233

**Česká republika**

Ipsen Pharma, s.r.o.  
Olbrachtova 2006/9  
140 00 Praha 4  
Česká republika  
Tel: + 420 242 481 821

**Lietuva**

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
T. Narbuto 5,  
08105 Vilnius  
Tel. +370 700 33305

**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 8 451 60 00

**Magyarország**

Ipsen Pharma Hungary Kft.  
Váci út 33. IX. em.  
H-1134 Budapest  
Tel.: + 36-1-555-5930

**Deutschland, Österreich**

Ipsen Pharma GmbH  
Einsteinstraße 174  
D-81677 München  
Tel: + 49 89 2620 432 89

**Nederland**

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

**Eesti**

CentralPharma Communications OÜ  
Selise 26 – 11,13522 Tallinn  
Tel: +372 601 5540

**Polska**

Ipsen Poland Sp. z o.o.  
Al. Jana Pawła II 29  
00-867 Warszawa  
Tel.: + 48 (0) 22 653 6800

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen Μονοπρόσωπη 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 16A, 1ºB  
1495-190 Algés  
Portugal  
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

**España**

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

**România**

Ipsen Pharma România SRL  
Sectorul 1, Strada Grigore Alexandrescu nr. 59,  
Etaj 1  
București, 010623  
Tel: + 40 (021) 231 27 20

**France, Hrvatska**

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

**Slovenija**

PharmaSwiss d.o.o.  
Brodišče 32  
SI-1236 Trzin  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Ireland**

Ipsen Pharmaceuticals Limited.  
Blanchardstown Industrial Park  
Blanchardstown  
IRL-Dublin 15  
Tel: +353 (0) 1 809 8256

**Slovenská republika**

Ipsen Pharma, organizačná zložka  
Zámocká 3  
SK-811 01 Bratislava  
Tel: + 420 242 481 821

**Italia**

Ipsen SpA  
Via del Bosco Rinnovato n. 6  
Milanofiori Nord Palazzo U7  
20090 Assago (Mi)  
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

**United Kingdom**

Ipsen Limited.  
190 Bath Road  
Slough,  
Berkshire SL1 3XE

**България**

PharmaSwiss EOOD  
16, Troyanski Prohod Street  
Floor 3, Office 8, Lagera  
1612 Sofia  
Тел.: +359 2 8952 110

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois AAAA}.**

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



## Stylo NutropinAq Pen

### Instructions d'utilisation avec NutropinAq

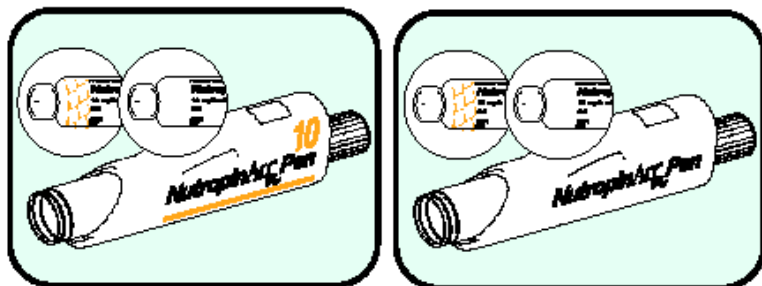
NE PROCÉDEZ PAS À L'INJECTION DU MÉDICAMENT AVANT QUE VOTRE MÉDECIN OU VOTRE INFIRMIÈRE NE VOUS AIT SOIGNEUSEMENT ENSEIGNÉ LA MÉTHODE À SUIVRE.

#### 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.

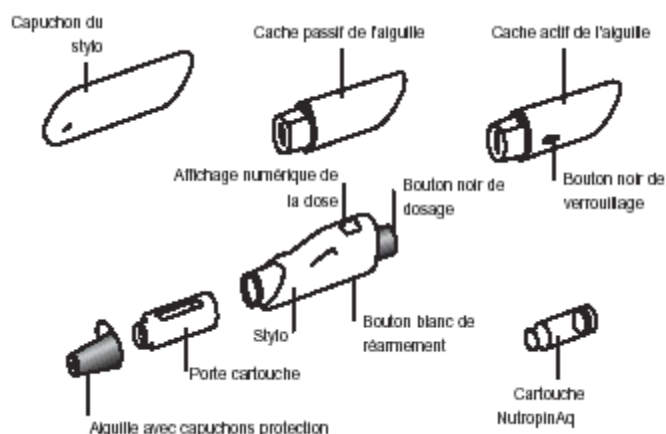
Évitez toutes les zones de température extrême. Vérifiez la date de péremption de la cartouche avant utilisation.

#### 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 déclic (approximativement 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).

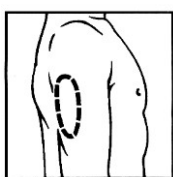
9. Le stylo étant toujours maintenu en position verticale, enfoncez de nouveau le bouton noir de dosage et surveillez l'apparition d'une goutte de solution au bout de l'aiguille. Répétez les étapes 8 et 9 jusqu'à ce qu'elle apparaisse

10. Appuyez sur le bouton blanc de réarmement

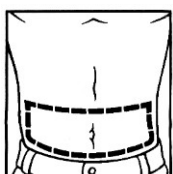


11. Réglez la dose requise en tournant le bouton noir de dosage. Si vous ne pouvez pas régler la dose entière, entamez une nouvelle cartouche (comme décrit dans la Partie I) ou administrez la dose restant dans la cartouche puis entamez une nouvelle cartouche (comme décrit dans la Partie I) afin d'injecter 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.**



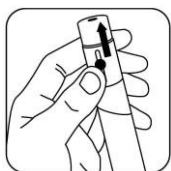
Haut du bras



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 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

**Fabricant** : IPSEN PHARMA BIOTECH S.A.S., Parc d'Activités du Plateau de Signes, CD no 402, 83870 Signes, France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/YYYY}.

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION  
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant la somatropine, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

D'après les données disponibles sur le(s) risque(s), provenant d'essai(s) clinique(s), de la littérature scientifique, des signalements spontanés, incluant dans certains cas un délai court de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse, une évolution suggestive de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament (*dechallenge*) et/ou une nouvelle administration du médicament (*rechallenge*) positive, le rapporteur du PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre la somatropine et la pancréatite aiguë est une possibilité raisonnable. Le rapporteur du PRAC a conclu que la rubrique 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments contenant de la somatropine devait être modifiée pour ajouter une mise en garde spéciale sur la pancréatite.

De plus, le rapporteur du PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre la somatropine et la gynécomastie est établie. Il conclut que la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments contenant de la somatropine devait être modifiée, afin d'ajouter la gynécomastie comme effet indésirable peu fréquent.

La notice est mise à jour en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la somatropine, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la somatropine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.