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 qui se met à boiter ou se plaint de douleurs de 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 évènements 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 (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1000, < 1/100), rares (≥ 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.

Système Organe Classe	**Effets rapportés dans les études cliniques pivots et supportives (chez 642 patients)**	**Effets rapportés après la commercialisation**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent : Tumeur maligne, tumeur bénigne	Rare : Récidive de tumeur maligne, naevus mélanocytaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent : Anémie	
Affections endocriniennes	Fréquent : Hypothyroïdie	Rare : Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent : intolérance au glucose Peu fréquent : hypoglycémie, hyperphosphatémie	Rare : diabète sucré, hyperglycémie, hypoglycémie, intolérance au glucose
Affections psychiatriques	Peu fréquent : trouble de la personnalité	Rare : comportement anormal, dépression, insomnie
Affection du système nerveux	Fréquent : céphalée, hypertonie Peu fréquent : syndrome du canal carpien, somnolence, nystagmus	Peu fréquent : céphalée Rare : hypertension intracrânienne bénigne, pression intracrânienne augmentée, migraine, syndrome du canal carpien, paresthésie, sensation vertigineuse
Affections occulaires	Peu fréquent : Œdème papillaire, diplopie	Rare : Œdème papillaire, vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent : vertige	
Affections cardiaques	Peu fréquent : tachycardie	

Affections vasculaires	Peu fréquent : hypertension	Rare : hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Rare : hypertrophie amygdalienne Peu fréquent : hypertrophie adénoïdienne
Affections gastro- intestinales	Peu fréquent : douleur abdominale, vomissements, nausée, flatulence	Rare : douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : dermatite exfoliante, atrophie cutanée, hypertrophie cutanée, hirsutisme, lipodystrophie, urticaire	Rare : prurit généralisé, urticaire, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent chez l'adulte, fréquent chez l'enfant : arthralgie, myalgie Peu fréquent : atrophie musculaire, douleur osseuse	Peu fréquent : épiphysiolyse, progression d'une scoliose, arthralgie Rare : développement osseux anormal, ostéochondrose, faiblesse musculaire, douleurs des extrémités
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent : incontinence urinaire, pollakiurie, polyurie, anomalie des urines	
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent : hémorragie utérine, écoulement génital anormal	Peu fréquent : gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent chez l'adulte, fréquent chez l'enfant : Œdème périphérique, œdème Fréquent : asthénie, réaction au site d'injection Peu fréquent : hémorragie au site d'injection, atrophie au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, hypertrophie	Peu fréquent : Œdème périphérique, œdème, réaction au site d'injection (irritation, douleur). Rare : Asthénie, œdème de la face, fatigue, irritabilité, douleur, pyrexie, réaction au site d'injection (hémorragie, hématome, atrophie, urticaire, prurit, gonflement, érythème)
Investigations	Fréquent : présence d'anticorps spécifiques de la somatropine	Rare : 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.

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

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

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 récidive 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
- la Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be ; E-mail: adr@afmps.be
- le Luxembourg : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, pharmacovigilance@ms.etat.lu, Tel. : (+352) 247-85592, Link pour le formulaire:
https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html

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 t½ de la somatropine est d'environ 2,3 heures. Après administration d'un bolus intraveineux de somatropine, la demi-vie finale moyenne t½β ou t½γ 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 t½ 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 tmax 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 cancérigène 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 cancérigène 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
Citrate 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 RENOUVELLEMENT 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

03/2022

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