1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli
Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli
Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Norditropin FlexPro : 5 mg/1,5 ml
Un ml de solution contient 3,3 mg de somatropine

Norditropin FlexPro : 10 mg/1,5 ml
Un ml de solution contient 6,7 mg de somatropine

Norditropin FlexPro : 15 mg/1,5 ml
Un ml de solution contient 10 mg de somatropine.

somatropine (à partir de l'ADN recombinant produit par *E. coli*)

1 mg de somatropine correspond à 3 UI (Unités Internationales) de somatropine

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli

Solution limpide, incolore

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Enfants :
Retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance (GHD)

Retard de croissance chez les filles dû à une dysgénésie gonadique (syndrome de Turner)

Retard de croissance chez les enfants prépubères dû à une insuffisance rénale chronique

Trouble de la croissance (taille actuelle < -2,5 SDS et taille ajustée à celle des parents < -1 SDS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille à la naissance inférieurs à -2 écarts types (SD), n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 SDS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.

Retard de croissance lié au syndrome de Noonan.

Adultes :
Déficit en hormone de croissance apparaissant durant l'enfance :
Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis dans l'enfance, la capacité sécrétoire en hormone de croissance doit être réévaluée au terme de la croissance. Cette réévaluation n'est pas requise chez les patients qui présentent un déficit en plus de trois hormones hypophysaires, un déficit somatotrope sévère, d'origine génétique définie, secondaire à des anomalies structurelles de l'axe hypothalamo-hypophysaire, à une tumeur du système nerveux central ou à une forte irradiation crânienne ou chez les patients présentant un déficit somatotrope secondaire à une maladie ou une atteinte hypophysaire/hypothalamique, si les taux sériques d'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor*-1) sont < -2 SDS sans traitement par l'hormone de croissance pendant au moins 4 semaines.
Tous les autres patients devront réaliser une mesure du taux d'IGF-1 et un test de stimulation à l'hormone de croissance.

Déficit en hormone de croissance apparaissant à l'âge adulte :
Déficit somatotrope important en rapport avec une affection hypothalamo-hypophysaire connue, une irradiation crânienne et une lésion traumatique cérébrale. Le déficit somatotrope doit être associé avec un autre déficit hormonal à l'exception du déficit en prolactine. Le déficit somatotrope doit être mis en évidence lors d'une épreuve dynamique après instauration d'une substitution adéquate de tout autre déficit hormonal.

Chez l'adulte, le test d'hypoglycémie insulinique est l'épreuve dynamique de choix. Lorsque le test d'hypoglycémie insulinique est contre-indiqué, des tests dynamiques alternatifs doivent être utilisés. La combinaison arginine-GHRH est recommandée. Le test à l'arginine ou au glucagon peut également être envisagé ; cependant, la valeur diagnostique de ces tests est moins bien établie que celle de l'hypoglycémie insulinique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Norditropin doit être prescrit uniquement par des médecins spécialisés dans ces indications thérapeutiques.

Posologie

La posologie doit être adaptée individuellement et doit toujours être ajustée en fonction de la réponse clinique et biochimique du patient au traitement.

Généralement, les posologies recommandées sont :

Population pédiatrique :
Déficit en hormone de croissance
0,025-0,035 mg/kg/jour ou 0,7-1,0 mg/m^2/jour
Lorsque le déficit somatotrope persiste au terme de la croissance, le traitement par l'hormone de croissance doit être poursuivi afin d'atteindre un développement somatique complet à l'âge adulte incluant la masse maigre corporelle et la minéralisation osseuse (pour les recommandations de dosage, voir *Traitement de substitution chez l'adulte*).

Syndrome de Turner
0,045-0,067 mg/kg/jour ou 1,3-2,0 mg/m^2/jour

Insuffisance rénale chronique
0,050 mg/kg/jour ou 1,4 mg/m^2/jour (voir rubrique 4.4)

Enfants nés petits pour l'âge gestationnel
0,035 mg/kg/jour ou 1,0 mg/m^2/jour

Une dose de 0,035 mg/kg/jour est habituellement recommandée jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (voir rubrique 5.1).
Le traitement doit être arrêté après la première année de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à +1 SDS.
Le traitement doit être arrêté si la vitesse de croissance est < 2 cm/an et, si une confirmation est nécessaire, avant la soudure des épiphyses, soit l'âge osseux > 14 ans (pour les filles) ou > 16 ans (pour les garçons).

Syndrome de Noonan :
0,066 mg/kg/jour est la dose recommandée, cependant, dans quelques cas, 0,033 mg/kg/jour pourrait être suffisant (voir rubrique 5.1).
Le traitement doit être arrêté au moment de la soudure épiphysaire (voir rubrique 4.4).

Population adulte :
Traitement de substitution chez l'adulte
La posologie doit être adaptée en fonction des besoins de chaque patient.
Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis durant l'enfance, la dose de réinitiation recommandée est de 0,2-0,5 mg/jour avec un ajustement de la dose sur base des taux d'IGF-1.
Chez les patients présentant un déficit somatotrope acquis à l'âge adulte, il est recommandé de débuter le traitement à une faible dose : 0,1-0,3 mg/jour. Il est recommandé d'augmenter la posologie progressivement à intervalles mensuels en fonction des résultats cliniques et des effets indésirables rencontrés par le patient. Les taux sériques d'IGF-1 peuvent guider l'ajustement de la posologie. Les femmes peuvent nécessiter des doses plus élevées que les hommes ; les hommes montrant une sensibilité croissante à l'IGF-1 au fil du temps. Cela signifie qu'il existe un risque que les femmes, en particulier celles qui reçoivent un traitement estrogénique par voie orale, soient sous-traitées alors que les hommes sont sur-traités.
Les doses nécessaires diminuent avec l'âge. La posologie d'entretien varie considérablement d'un patient à l'autre mais elle dépasse rarement 1,0 mg/jour.

Mode d'administration

En règle générale, il est recommandé d'administrer le médicament par voie sous-cutanée chaque jour le soir. Les sites d'injection devront être alternés pour prévenir l'apparition de lipoatrophies.

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 lorsqu'il y a des signes d'activité tumorale. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et le traitement antitumoral doit être terminé avant de commencer une thérapie avec l'hormone de croissance (GH). Le traitement doit être arrêté s'il y a des signes de croissance tumorale.

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

Les patients présentant un état critique aigu, souffrant de complications suite à une intervention chirurgicale à cœur ouvert, à une intervention chirurgicale abdominale, à un polytraumatisme accidentel, à une insuffisance respiratoire aiguë ou suite à une situation similaire ne doivent pas être traités par la somatropine (voir rubrique 4.4).

Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique, le traitement par Norditropin FlexPro doit être arrêté en cas de transplantation rénale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Les enfants traités par la somatropine doivent être suivis régulièrement par un médecin spécialisé dans la croissance des enfants. Le traitement par la somatropine doit toujours être instauré par un médecin spécialisé dans le déficit en hormone de croissance et son traitement. Ceci est également valable pour la prise en charge du syndrome de Turner, de l'insuffisance rénale chronique, des troubles de la croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel et du syndrome de Noonan. Les données sur la taille adulte définitive après traitement par Norditropin sont limitées pour les enfants atteints du syndrome de Noonan et sont indisponibles pour les enfants présentant une insuffisance rénale chronique.

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

La stimulation de la croissance staturale chez les enfants peut uniquement se faire avant que les épiphyses soient soudées.

Enfants
Traitement du déficit en hormone de croissance chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi
Des cas de mort subite ont été rapportés après initiation du traitement par la somatropine chez des patients atteints du syndrome de Prader-Willi présentant un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non identifiée.

Enfants nés petits pour l'âge gestationnel
Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes médicales ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être exclus avant de commencer le traitement.

On ne dispose que d'une expérience limitée concernant l'initiation du traitement à l'approche de la puberté chez les patients nés petits pour l'âge gestationnel. Par conséquent, il n'est pas recommandé de commencer le traitement juste avant la puberté.
L'expérience chez les patients atteints du syndrome de Silver-Russel est limitée.

Syndrome de Turner
Il est recommandé de surveiller la croissance des mains et des pieds des patientes atteintes du syndrome de Turner et recevant de la somatropine. Une diminution de la dose vers la limite inférieure de l'intervalle de doses doit être envisagée si une plus forte croissance est observée.

Les filles atteintes du syndrome de Turner présentent généralement un risque accru d'otite moyenne, c'est pourquoi un examen otologique est recommandé au moins annuellement.

Insuffisance rénale chronique
La posologie chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique est individuelle et doit être adaptée en fonction de la réponse individuelle au traitement (voir rubrique 4.2). Le trouble de croissance doit être clairement établi avant le traitement par la somatropine par le suivi de la croissance sous un traitement optimal de l'insuffisance rénale pendant un an. Le traitement médicamenteux conservateur de l'urémie, si besoin associé à la dialyse, devra être maintenu pendant la durée du traitement par somatropine.

Les patients ayant une insuffisance rénale chronique développent habituellement une dégradation de la fonction rénale liée à l'évolution naturelle de la maladie. Par prudence, lors du traitement par la somatropine, la fonction rénale doit cependant être surveillée pour dépister une dégradation excessive ou une augmentation de la filtration glomérulaire (qui pourrait impliquer une hyperfiltration).

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

Glycémie et insuline
En cas de syndrome de Turner et chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement, puis annuellement. Chez les patients ayant un risque accru de diabète (ex. antécédents familiaux de diabète, obésité, insulinorésistance sévère, *acanthosis nigricans*), un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) doit être réalisé. Si un

diabète clinique apparaît, la somatropine ne devrait pas être administrée.

Du fait de l'influence de la somatropine sur le métabolisme glucidique, les patients doivent être surveillés à la recherche d'une intolérance au glucose.

IGF-1
En cas de syndrome de Turner et chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer les taux d'IGF-1 avant d'instaurer le traitement et par la suite deux fois par an. Si sur des mesures répétées, les taux d'IGF-1 sont supérieurs à +2 écarts types (SD) par rapport aux normes par âge et stade pubertaire, la dose devra être réduite afin d'atteindre un taux d'IGF-1 compris dans l'intervalle des valeurs normales.
Une partie du gain de taille chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel traités par la somatropine pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte.

Epiphysiolyse fémorale supérieure et ostéonécrose
Chez les patients présentant des troubles endocriniens, y compris un déficit en hormone de croissance, une épiphysiolyse de la hanche peut survenir plus fréquemment que dans la population générale.
Lors d'un traitement par hormone de croissance pendant l'enfance, une épiphysiolyse de la hanche peut survenir. Des cas d'ostéonécrose de la tête fémorale (y compris la maladie de Legg–Calvé–Perthes) ont été rapportés chez des enfants traités par somatropine. Les enfants présentant des douleurs persistantes à la hanche et/ou au genou et/ou une boiterie pendant un traitement par somatropine doivent faire l'objet d'un examen clinique.

Adultes
Déficit en hormone de croissance chez l'adulte
Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte est une maladie qui dure toute la vie et qui doit être traitée comme telle. L'expérience du traitement du déficit en hormone de croissance chez l'adulte reste toutefois limitée chez les patients de plus de 60 ans et chez les patients traités pendant plus de cinq ans.

Adultes et enfants
Pancréatite
Bien que rare, une pancréatite doit être envisagée chez les patients traités par la somatropine qui ont des douleurs abdominales, en particulier chez les enfants.

Général
Tumeurs
Il n'y aucune preuve d'un risque accru de nouveaux cancers primitifs chez les enfants ou chez les adultes traités par la somatropine.

Chez les patients en rémission complète de tumeurs ou de maladies malignes, le traitement par la somatropine n'a pas été associé à une augmentation du taux de rechutes.

Une légère augmentation globale des seconds néoplasmes a été observée chez les patients traités par l'hormone de croissance ayant survécu à un cancer durant l'enfance ; les tumeurs intracrâniennes étant les plus fréquentes. Il semble qu'une exposition préalable aux radiations soit un facteur de risque prépondérant au développement de seconds néoplasmes.

Les patients arrivés à une rémission complète d'une maladie maligne doivent être suivis attentivement après le début du traitement par somatropine en vue d'une éventuelle récidive.

Leucémie
Des cas de leucémies ont été rapportés chez un petit nombre de patients atteints d'un déficit en hormone de croissance, dont certains avaient été traités par la somatropine. Rien n'indique cependant une augmentation de l'incidence des leucémies chez les utilisateurs de la somatropine ne présentant pas de prédispositions particulières.

Hypertension intracrânienne bénigne
En cas de céphalées sévères ou répétées, de troubles visuels, de nausées et/ou vomissements, il est recommandé d'effectuer un fond d'œil à la recherche d'un œdème papillaire. Si un œdème papillaire était confirmé, il faudrait envisager un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne et le traitement par la somatropine devrait être arrêté si nécessaire.

A l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de données pour orienter la décision clinique chez les patients ayant eu une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par la somatropine est réinstauré, une surveillance attentive des symptômes d'hypertension intracrânienne est nécessaire.

En cas de déficit en hormone de croissance secondaire à une lésion intracrânienne, les patients devront être examinés fréquemment afin de détecter une éventuelle progression ou récidive d'un processus malin sous-jacent.

Fonction thyroïdienne
La somatropine augmente la conversion périphérique de T4 en T3 et peut ainsi révéler une hypothyroïdie naissante. La fonction thyroïdienne doit donc être contrôlée chez tous les patients.
Chez les patients présentant une insuffisance hypophysaire, le traitement de substitution standard doit être étroitement suivi lors de l'administration du traitement par la somatropine.

Une hypothyroïdie peut se développer chez les patients atteints de maladie hypophysaire évolutive.
Les patientes atteintes du syndrome de Turner présentent un risque accru d'insuffisance thyroïdienne primitive liée à des anticorps antithyroïdiens. Sachant que l'hypothyroïdie interfère avec la réponse au traitement par la somatropine, les patientes doivent faire contrôler régulièrement leur fonction thyroïdienne et doivent recevoir des hormones thyroïdiennes en traitement de substitution si nécessaire.

Sensibilité à l'insuline
La somatropine pouvant réduire la sensibilité à l'insuline, il faudra rechercher une intolérance au glucose chez les patients (voir rubrique 4.5). Chez les patients diabétiques, un ajustement de la dose d'insuline peut s'avérer nécessaire après l'instauration d'un traitement contenant de la somatropine. Les patients diabétiques ou présentant une intolérance au glucose doivent être étroitement surveillés lors du traitement par la somatropine.

Anticorps
Comme avec tous les médicaments contenant de la somatropine, un petit pourcentage de patients peut développer des anticorps anti-somatropine. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et leur présence n'a pas de retentissement sur la croissance. Le dosage des anticorps anti-somatropine doit être effectué chez tout patient ne répondant pas au traitement.

Insuffisance surrénale aiguë
L'initiation du traitement par la somatropine peut entraîner une inhibition de la 11βHSD-1 et réduire les concentrations sériques de cortisol. Chez les patients traités par la somatropine, une insuffisance surrénale centrale (secondaire) non diagnostiquée auparavant peut être découverte et un traitement substitutif par glucocorticoïdes peut être nécessaire. De plus, les patients traités par glucocorticoïdes pour une insuffisance surrénalienne préalablement diagnostiquée peuvent nécessiter une augmentation de leurs doses d'entretien ou de stress, après le début du traitement par la somatropine (voir rubrique 4.5).

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

Expérience issue des études cliniques
Deux études cliniques contrôlées versus placebo menées chez des patients hospitalisés en unités de soins intensifs ont démontré une augmentation de la mortalité 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 abdominale, à un polytraumatisme accidentel ou à une insuffisance respiratoire aiguë, et qui ont été traités par de fortes doses de somatropine (5,3-8 mg/jour). La sécurité de la poursuite du traitement par la somatropine chez les patients recevant des doses substitutives dans les indications approuvées et qui développent ces maladies n'a pas été établie. Par conséquent, le bénéfice potentiel de la poursuite du traitement par la somatropine chez les patients en état critique aigu doit être évalué au regard du risque potentiel.

Un essai clinique randomisé ouvert (intervalle de dose : 0,045-0,090 mg/kg/jour) mené chez des patientes atteintes du syndrome de Turner a indiqué une tendance vers un risque dose-dépendant d'otite externe et moyenne. L'augmentation du nombre d'infections auriculaires n'a pas entraîné un accroissement du nombre d'opérations de l'oreille/mises en place de drains, par rapport au groupe recevant une plus faible dose lors de l'essai.

Excipients
Norditropin contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 1,5 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Un traitement concomitant par des glucocorticoïdes inhibe l'effet stimulant de la croissance de Norditropin. Le traitement substitutif par glucocorticoïdes des patients présentant un déficit en ACTH doit être ajusté avec précaution afin d'éviter tout effet inhibiteur sur la croissance. L'hormone de croissance diminue la conversion de cortisone en cortisol et peut mettre en évidence une insuffisance surrénale centrale non encore diagnostiquée ou rendre inefficaces de faibles doses substitutives de glucocorticoïdes (voir rubrique 4.4).

Chez les femmes sous traitement estrogénique 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).

Les données d'une étude d'interaction réalisée chez des adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance, suggèrent que l'administration de somatropine peut augmenter la clairance des composés connus pour être métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. En particulier, la clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (ex. hormones sexuelles stéroïdes, corticostéroïdes, antiépileptiques et ciclosporine) peut être augmentée entraînant une diminution des taux plasmatiques de ces composés. L'importance clinique de cet effet est inconnue.

L'effet de la somatropine sur la taille définitive peut aussi être influencé par un traitement complémentaire avec d'autres hormones, ex. les gonadotrophines, les stéroïdes anabolisants, les estrogènes et les hormones thyroïdiennes.

Chez les patients sous insulinothérapie, un ajustement de la dose d'insuline peut s'avérer nécessaire après l'instauration d'un traitement contenant de la somatropine (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour juger de l'effet sur la grossesse, le développement embryofœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les femmes exposées pendant leur grossesse. L'utilisation de médicaments contenant de la somatropine n'est par conséquent pas recommandée pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Aucune étude clinique n'a été menée avec des médicaments contenant de la somatropine chez les femmes qui allaitent. On ne sait pas si la somatropine est excrétée dans le lait maternel. La prudence s'impose donc lorsque des médicaments contenant de la somatropine sont administrés à des femmes qui allaitent.

Fertilité

Il n'y a pas d'expérience clinique sur la fertilité avec Norditropin.

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

Norditropin FlexPro n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les patients présentant un déficit en hormone de croissance sont caractérisés par un déficit du volume extracellulaire. Lorsqu'un traitement par la somatropine est initié, ce déficit est corrigé. Une rétention hydrique avec un œdème périphérique peut survenir, en particulier chez les adultes. Un syndrome du canal carpien est peu fréquent mais peut apparaître chez les adultes. Ces symptômes sont habituellement transitoires, dépendent de la posologie administrée et peuvent nécessiter une diminution temporaire de la dose.
Des arthralgies modérées, des douleurs musculaires et des paresthésies peuvent également survenir mais ces symptômes sont en général auto-limitants.

Les effets indésirables chez les enfants sont peu fréquents ou rares.

Expérience acquise lors des études cliniques :

Systèmes/Organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Chez l'adulte, diabète de type 2	
Affections du système nerveux		Chez l'adulte, céphalées et paresthésies	Chez l'adulte, syndrome du canal carpien. Chez l'enfant, céphalées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Chez l'adulte, prurit	Chez l'enfant, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Chez l'adulte, arthralgie, rigidité articulaire et myalgie	Chez l'adulte, rigidité musculaire	Chez l'enfant, arthralgie et myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein			Chez l'adulte et l'enfant, gynécomastie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Chez l'adulte, œdème périphérique (voir texte ci-dessus)		Chez l'adulte et l'enfant, douleur au niveau du site d'injection. Chez l'enfant, réaction au niveau du site d'injection	Chez l'enfant, œdème périphérique

Chez les enfants souffrant d'un syndrome de Turner, une croissance accrue des mains et des pieds a été rapportée lors du traitement par la somatropine.

Lors d'un essai clinique randomisé ouvert, une tendance à une augmentation de l'incidence des otites moyennes a été observée chez les patientes présentant un syndrome de Turner et traitées avec de fortes doses de Norditropin. L'augmentation du nombre de cas d'infections auriculaires n'a cependant pas entraîné un accroissement du nombre d'opérations de l'oreille/mises en place de drains, par rapport au groupe recevant une plus faible dose lors de l'essai.

Expérience post-marketing :

En plus des effets indésirables mentionnés ci-dessus, les effets mentionnés ci-après ont été rapportés spontanément et sont considérés comme potentiellement imputables au traitement par Norditropin après jugement d'ensemble. La fréquence de ces effets indésirables ne peut être estimée sur la base des données disponibles :

– Tumeurs bénignes et malignes (incl. kystes et polypes) : Des cas de leucémies ont été rapportés chez un faible nombre de patients atteints d'un déficit en hormone de croissance (voir rubrique 4.4)
– Affections du système immunitaire : Hypersensibilité (voir rubrique 4.3). Formation d'anticorps anti-somatropine. Les capacités de liaison de ces anticorps et leur nombre étaient très faibles et leur présence n'a pas eu de retentissement sur la croissance induite par l'administration de Norditropin
– Affections endocriniennes : Hypothyroïdie. Diminution des taux sériques de thyroxine (voir rubrique 4.4)
– Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperglycémie (voir rubrique 4.4)
– Affections du système nerveux : Hypertension intracrânienne bénigne (voir rubrique 4.4)
– Affections musculo-squelettiques et systémiques : Ostéonécrose de la tête fémorale et maladie de Legg-Calvé-Perthes (population pédiatrique) (voir rubrique 4.4). La maladie de Legg-Calvé-Perthes peut atteindre plus souvent les patients de petite taille
– Investigations : Augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline.

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

Belgique :
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

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

4.9 Surdosage

Un surdosage aigu peut initialement entraîner une hypoglycémie, suivie d'une hyperglycémie. L'hypoglycémie a été mise en évidence par un examen sanguin mais sans signes cliniques.
Un surdosage à long terme pourrait entraîner des signes et des symptômes correspondant aux effets connus d'un excès en hormone de croissance humaine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Somatropine et agonistes de la somatropine. ATC : H01AC01.

Mécanisme d'action

Norditropin FlexPro contient de la somatropine, l'hormone de croissance humaine produite par la technique de l'ADN recombinant. Ce peptide anabolisant est formé de 191 acides aminés stabilisés par deux ponts disulfures et sa masse moléculaire est de 22 000 Daltons environ.

Les effets principaux de la somatropine sont la stimulation de la croissance osseuse et somatique ainsi qu'un effet important sur les processus métaboliques de l'organisme.

Effets pharmacodynamiques

Lors du traitement d'un déficit en hormone de croissance, on assiste à une normalisation de la composition corporelle avec une augmentation de la masse maigre et une diminution de la masse grasse.
Les actions de la somatropine s'exercent en majorité par le biais de l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*), qui est produit dans tous les tissus de l'organisme mais essentiellement dans le foie.
L'IGF-1 se fixe à plus de 90 % aux protéines de transport (IGFBP), la principale d'entre elles étant l'IGFBP-3.

Cette hormone a un effet lipolytique et un effet protecteur vis-à-vis des protéines qui devient particulièrement important lors d'un stress.

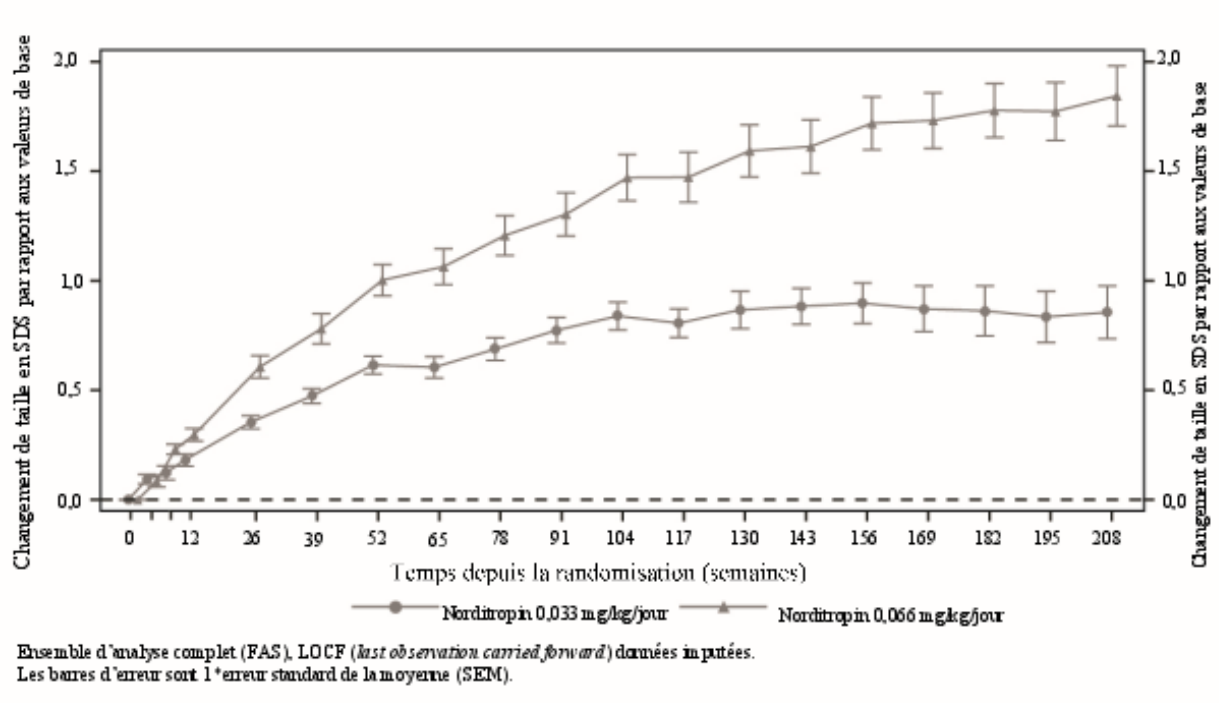
La somatropine favorise également le renouvellement osseux objectivé par une augmentation des taux plasmatiques des marqueurs biochimiques osseux. Chez l'adulte, la masse osseuse diminue légèrement pendant les premiers mois de traitement à cause d'une résorption osseuse plus importante. Cependant, la masse osseuse augmente au cours d'un traitement au long cours.

Efficacité et sécurité clinique

Lors d'études cliniques menées chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel, des doses de 0,033 et 0,067 mg/kg/jour ont été administrées jusqu'à la taille finale. Pour 56 patients traités en continu et qui ont atteint (ou presque) leur taille finale, la variation moyenne de taille depuis le début du traitement est de +1,90 SDS (0,033 mg/kg/jour) et +2,19 SDS (0,067 mg/kg/jour). Les données de la littérature suggèrent une croissance tardive de 0,5 SDS chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel non traités et sans rattrapage spontané précoce de la croissance. Les données de sécurité à long terme sont encore limitées.

Un effet stimulant de la croissance a été observé après 104 semaines (critère d'évaluation principal) et après 208 semaines de traitement, avec une dose quotidienne de Norditropin de 0,033 mg/kg/jour et de 0,066 mg/kg/jour, chez 51 enfants de 3 à <11 ans de petite taille due au syndrome de Noonan.

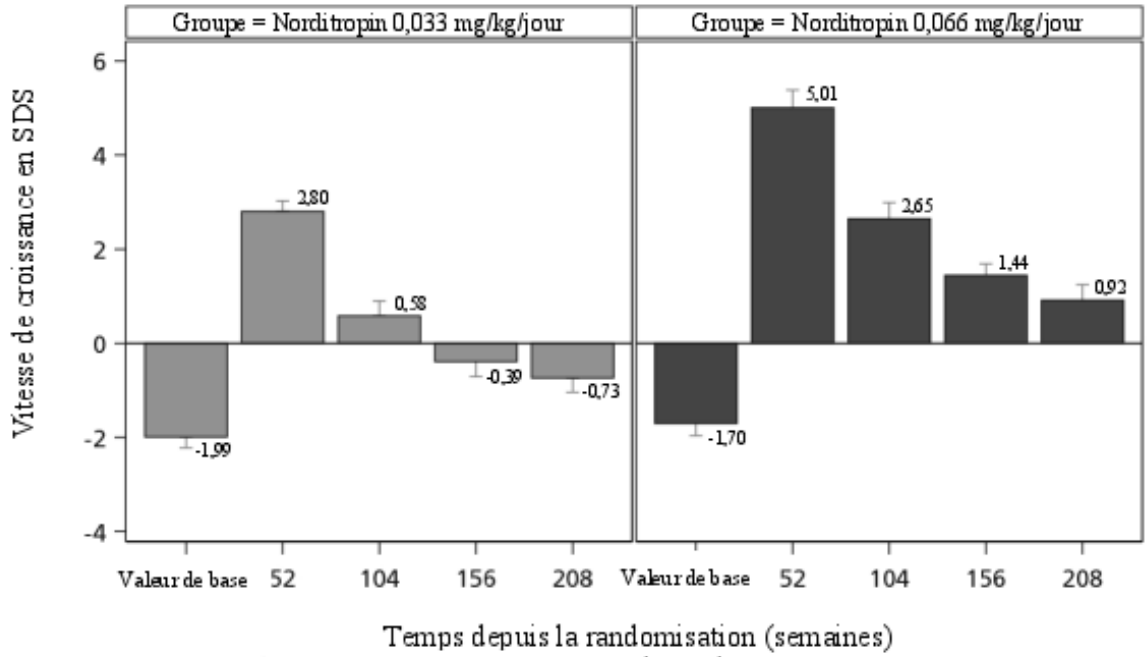
Une augmentation statistiquement significative par rapport aux valeurs de base pour la taille moyenne en SDS a été observée à 104 semaines (critère d'évaluation principal) sous 0,033 mg/kg/jour (0,84 SDS) et 0,066 mg/kg/jour (1,47 SDS). Une différence moyenne de 0,63 SDS [IC 95 % : 0,38 ; 0,88] a été observée entre les groupes à 104 semaines ; la différence était plus grande après 208 semaines avec une différence moyenne de 0,99 SDS [IC 95 % : 0,62 ; 1,36] (figure 1).



Ensemble d'analyse complet (FAS), LOCF (*last observation carried forward*) données imputées.
Les barres d'erreur sont l'erreur standard de la moyenne (SEM).

Figure 1 **Changement de taille en SDS (national) par rapport aux valeurs de base à la semaine 208**

La vitesse moyenne de croissance et la vitesse de croissance en SDS ont augmenté de façon marquée par rapport aux valeurs de base au cours de la première année de traitement, avec une augmentation plus importante avec 0,066 mg/kg/jour par rapport à 0,033 mg/kg/jour. La vitesse de croissance moyenne était maintenue au-dessus de 0 SDS dans les deux groupes après un traitement de deux ans et également après quatre ans de traitement dans le groupe sous 0,066 mg/kg/jour. La vitesse de croissance en SDS était supérieure sous 0,066 mg/kg/jour par rapport à 0,033 mg/kg/jour pendant toute la durée de l'essai (figure 2).



Ensemble d'analyse complet (FAS), LOCF (*last observation carried forward*) données imputées.
Valeur de base : Vitesse de croissance de 1 an avant la randomisation à la semaine 0.
Les barres d'erreur sont l'erreur standard de la moyenne (SEM).

Figure 2 **Vitesse de croissance en SDS (national) de la valeur de base à la semaine 208**

Les données finales sur la taille ont été collectées chez 24 patients pédiatriques (18 inclus dans une étude prospective, ouverte, randomisée, en groupes parallèles de deux ans et six patients ayant suivi le protocole sans randomisation). Après l'étude prospective initiale de deux ans, Norditropin a été poursuivi jusqu'à la taille finale. À la fin du traitement, la majorité des sujets (16/24) ont atteint une taille finale dans les limites de l'intervalle de référence national normal (> 2 SDS).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après perfusion i.v. de Norditropin (33 ng/kg/min pendant 3 heures) chez neuf patients présentant un déficit en hormone de croissance, les résultats suivants ont été mesurés : demi-vie sérique de 21,1 ± 1,7 min, clairance métabolique de 2,33 ± 0,58 ml/kg/min et volume de distribution de 67,6 ± 14,6 ml/kg.

L'injection s.c. de 2,5 mg/m² de Norditropin SimpleXx (Norditropin SimpleXx est la cartouche contenant la solution injectable se trouvant dans Norditropin FlexPro) chez 31 sujets sains (dont la somatropine endogène était réprimée par une perfusion continue de somatostatine) a donné les résultats suivants : une concentration maximale d'hormone de croissance humaine (42-46 ng/ml) était obtenue après 4 heures environ. L'hormone de croissance humaine déclinait ensuite avec une demi-vie d'environ 2,6 heures.
Les différentes concentrations de Norditropin SimpleXx ont en outre démontré leur bioéquivalence, entre elles et par rapport à la préparation de Norditropin à reconstituer, après injection sous-cutanée chez des sujets sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets pharmacologiques généraux sur le SNC et sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire après l'administration de Norditropin SimpleXx soumis ou non à une dégradation forcée ont été étudiés chez la souris et le rat ; la fonction rénale a également été évaluée. Comparé à Norditropin SimpleXx et à Norditropin, le produit soumis à dégradation n'a pas montré un effet différent. Les trois préparations ont montré la diminution dose-dépendante attendue du volume d'urine et de la rétention d'ions sodiques et chlorures.

La similitude de la pharmacocinétique de Norditropin SimpleXx et Norditropin a été démontrée chez le rat. La bioéquivalence entre Norditropin SimpleXx soumis à dégradation et Norditropin SimpleXx a également été démontrée.

Des études de tolérance locale et de toxicité après dose unique et répétée de Norditropin SimpleXx ou du produit dégradé n'ont révélé aucun effet toxique ou lésion du tissu musculaire.

La toxicité du poloxamère 188 a été testée chez la souris, le rat, le lapin et le chien sans révéler de résultats d'ordre toxicologique.
Le poloxamère 188 était absorbé rapidement du site d'injection sans rétention significative de la dose au site d'injection. Le poloxamère 188 était excrété principalement via l'urine.

Norditropin SimpleXx est la cartouche contenant la solution injectable se trouvant dans Norditropin FlexPro.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Histidine
Poloxamère 188
Phénol
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH
Hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans.
Après la première utilisation : à conserver durant maximum 4 semaines au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Autrement, le médicament peut être conservé durant maximum 3 semaines à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas conserver à proximité d'éléments de refroidissement.
Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.
Ne pas congeler.

Pendant la période d'utilisation, toujours remettre en place le capuchon sur le stylo prérempli Norditropin FlexPro après chaque injection. Toujours utiliser une aiguille neuve à chaque injection.
L'aiguille ne doit pas être vissée sur le stylo prérempli lorsque ce dernier n'est pas utilisé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml est un stylo multidose prérempli jetable, composé d'une cartouche (en verre incolore de type I) scellée de façon permanente dans un stylo injecteur en matière plastique contenant des ressorts en métal. La cartouche est fermée à l'extrémité inférieure par un bouchon en caoutchouc (fermetures en caoutchouc de type I) faisant office de piston et à l'extrémité supérieure par un bouchon en caoutchouc laminé (fermetures en caoutchouc de type I) en forme de disque et scellé par un opercule en aluminium. Le bouton-poussoir du stylo injecteur est de couleur orange. Conditionnements de 1 stylo prérempli et emballage multiple de 5 x 1 stylo prérempli. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml est un stylo multidose prérempli jetable, composé d'une cartouche (en verre incolore de type I) scellée de façon permanente dans un stylo injecteur en matière plastique contenant des ressorts en métal. La cartouche est fermée à l'extrémité inférieure par un bouchon en caoutchouc (fermetures en caoutchouc de type I) faisant office de piston et à l'extrémité supérieure par un bouchon en caoutchouc laminé (fermetures en caoutchouc de type I) en forme de disque et scellé par un opercule en aluminium. Le bouton-poussoir du stylo injecteur est de couleur bleue. Conditionnements de 1 stylo prérempli et emballage multiple de 5 x 1 stylo prérempli. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml est un stylo multidose prérempli jetable, composé d'une cartouche (en verre incolore de type I) scellée de façon permanente dans un stylo injecteur en matière plastique contenant des ressorts en métal. La cartouche est fermée à l'extrémité inférieure par un bouchon en caoutchouc (fermetures en caoutchouc de type I) faisant office de piston et à l'extrémité supérieure par un bouchon en caoutchouc laminé (fermetures en caoutchouc de type I) en forme de disque et scellé par un opercule en aluminium. Le bouton-poussoir du stylo injecteur est de couleur verte. Conditionnements de 1 stylo prérempli et emballage multiple de 5 x 1 stylo prérempli. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Le stylo prérempli est conditionné dans une boîte en carton.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Norditropin FlexPro est un stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm.

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 mg délivre un maximum de 2,0 mg de somatropine par dose, par paliers de 0,025 mg de somatropine.
Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 mg délivre un maximum de 4,0 mg de somatropine par dose, par paliers de 0,050 mg de somatropine.
Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 mg délivre un maximum de 8,0 mg de somatropine par dose, par paliers de 0,1 mg de somatropine.

Pour s'assurer du bon dosage et éviter l'injection d'air, vérifiez l'écoulement de l'hormone de croissance avant la première injection. N'utilisez pas Norditropin FlexPro si une goutte d'hormone de croissance n'apparaît pas au bout de l'aiguille. La dose est sélectionnée en tournant le sélecteur de dose jusqu'à ce que la dose souhaitée s'affiche dans la fenêtre du corps du stylo. Si une dose incorrecte est sélectionnée, la dose pourra être corrigée en tournant le sélecteur de dose dans le sens opposé. Il faut appuyer sur le bouton-poussoir pour injecter la dose.

Norditropin FlexPro ne doit à aucun moment être agité vigoureusement.

N'utilisez pas Norditropin FlexPro si la solution injectable d'hormone de croissance est opaque ou colorée. Procédez à cette vérification en retournant le stylo de haut en bas à une ou deux reprises.

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

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

Novo Nordisk Pharma
Alfons Gossetlaan 32E/202
1702 Groot-Bijgaarden
Belgique

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

Norditropin FlexPro 5 mg/1,5 ml :
BE381184
LU : 2011050045 - Numéros nationaux : 0608015 (1 x 1,5 ml), 0608029 (5 x 1,5 ml)

Norditropin FlexPro 10 mg/1,5 ml :
BE381193
LU : 2011050046 - Numéros nationaux : 0608032 (1 x 1,5 ml), 0608046 (5 x 1,5 ml)

Norditropin FlexPro 15 mg/1,5 ml :
BE381202
LU : 2011050047 - Numéros nationaux : 0608063 (1 x 1,5 ml), 0608077 (5 x 1,5 ml)

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

Date de première autorisation : 22/11/2010
Date de dernier renouvellement : 13/02/2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2026