

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valtropin 5 mg/1,5 ml poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 5 mg de somatropine (correspondant à 15 UI).

Après reconstitution avec 1,5 ml de solvant, 1 ml contient :
somatropine* 3,33 mg (correspondant à 10 UI)

* produite sur cellules de *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre blanche ou presque blanche. Le solvant est une solution limpide.

Après reconstitution avec le solvant fourni, Valtropin a un pH d'environ 7,5 et une osmolalité d'environ 320 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Population pédiatrique

- Traitement à long terme des enfants âgés de 2 à 11 ans) et adolescents (âgés de 12 à 18 ans) présentant un retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance normale endogène.
- Traitement de la petite taille chez les enfants atteints du syndrome de Turner confirmé par analyse chromosomique.
- Traitement du retard de croissance chez les enfants pré pubères atteints d'insuffisance rénale chronique.

Chez l'adulte

- Traitement de substitution chez les adultes présentant un déficit sévère en hormone de croissance apparu durant l'enfance ou à l'âge adulte.

Les patients présentant un déficit sévère en hormone de croissance à l'âge adulte sont définis comme des patients souffrant d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire connue avec au moins un déficit supplémentaire identifié d'une hormone hypophysaire autre que la prolactine. Ces patients doivent subir un seul test dynamique en vue de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en hormone de croissance. Chez les patients souffrant d'un déficit isolé en hormone de croissance apparu durant l'enfance (sans signes de maladie hypothalamo-hypophysaire ni irradiation du crâne), deux tests dynamiques sont recommandés, sauf chez ceux présentant de faibles concentrations en facteur de croissance insulino-mimétique 1 (IGF-1) (< 2 SDS, *Standard Deviation Score*), chez qui on peut envisager de ne pratiquer qu'un seul test. Les valeurs limites du test dynamique doivent être strictement définies.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Valtropin doit être instauré et suivi par un médecin ayant une expérience suffisante du diagnostic et de la prise en charge des patients présentant un déficit en hormone de croissance.

Posologie

Le dosage et le schéma d'administration doivent être individualisés pour chaque patient.

Dosage chez l'enfant

Déficit en hormone de croissance chez l'enfant

Le dosage recommandé est de 0,025 à 0,035 mg/kg de poids corporel par jour.

Enfants atteints de syndrome de Turner

Le dosage recommandé est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, administrés par injection sous-cutanée.

Enfants pré pubères souffrant d'insuffisance rénale chronique

Le dosage recommandé est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour, administrés par injection sous-cutanée.

Dosage chez l'adulte

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte

La dose initiale recommandée est de 0,15 à 0,30 mg/jour, administrés par injection sous-cutanée. Une dose initiale plus faible peut s'avérer nécessaire chez les patients âgés ou obèses.

Cette dose doit être augmentée progressivement en fonction des besoins individuels du patient, en se basant sur la réponse clinique et sur les concentrations sériques en IGF-1. La dose journalière totale ne doit généralement pas dépasser 1 mg. Les concentrations en IGF-1 doivent être maintenues sous la limite supérieure de la plage des valeurs normales en fonction de l'âge.

La dose minimale efficace devra être utilisée.

Le dosage de la somatropine doit être réduit en cas d'œdème persistant ou de paresthésies sévères, afin d'éviter le développement d'un syndrome du canal carpien.

L'expérience du traitement prolongé (sur plus de 5 ans) par la somatropine chez l'adulte est limitée.

Populations particulières

Personnes âgées

L'expérience du traitement par la somatropine chez les patients âgés de plus de 60 ans est limitée. Une dose initiale plus faible peut s'avérer nécessaire chez les patients âgés. Il est possible que la dose requise diminue avec l'âge.

Insuffisance rénale

Les données actuellement disponibles concernant l'insuffisance rénale sont présentées dans la rubrique 4.4, mais aucune recommandation posologique ne peut être émise.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints de dysfonctionnements hépatiques sévères, une réduction de la clairance de la somatropine a été notée. La pertinence clinique de cette réduction n'est pas connue.

Mode d'administration

Valtropin s'administre par injection sous-cutanée.

Il convient d'alterner les sites d'injection pour éviter une lipoatrophie.

Pour plus d'informations sur la reconstitution et l'administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (par exemple le métacrésol) (voir rubrique 4.4).
- 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.
- Valtropin ne doit pas être utilisé pour stimuler la croissance chez des enfants dont les épiphyses sont soudées.
- Patients souffrant de maladie critique aiguë due à des complications consécutives à une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou abdominale, de traumatismes multiples d'origine accidentelle ou 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).

Hypophyse

Il n'a pas été démontré que la substitution par l'hormone de croissance influence le taux de récurrence ou de reprise de croissance des néoplasies intracrâniennes, cependant en pratique clinique, des examens d'imagerie hypophysaire réguliers sont nécessaires chez les patients qui ont des antécédents de pathologie hypophysaire. Une image de départ est recommandée chez ces patients avant l'instauration d'un traitement de substitution par l'hormone de croissance.

Contrôle tumoral

Tout patient ayant eu une tumeur cérébrale devra être fréquemment réexaminé afin de vérifier que la tumeur n'est pas réapparue.

Chez les enfants ayant survécu à un cancer, une augmentation du risque d'apparition d'une nouvelle tumeur (bénigne ou maligne) a été rapportée lors du traitement par la somatropine. Les nouvelles tumeurs les plus fréquentes ont été, en particulier, les tumeurs intracrâniennes.

Hypertension intracrânienne

En cas de céphalées sévères ou récurrentes, de problèmes visuels, de nausées et/ou de vomissements, un examen du fond d'œil à la recherche d'un œdème papillaire est recommandé. Si l'œdème papillaire est confirmé, un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne doit être envisagé et, le cas échéant, le traitement par l'hormone de croissance doit être interrompu. A l'heure actuelle, on ne dispose pas de suffisamment d'éléments pour guider la prise de décision clinique chez les patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par l'hormone de croissance est réinstauré, un suivi attentif à la recherche des symptômes d'hypertension intracrânienne est nécessaire.

Sensibilité à l'insuline

Comme l'hormone de croissance humaine peut induire un état de résistance à l'insuline, les patients traités par la somatropine doivent être suivis pour les signes d'intolérance au glucose.

Fonction thyroïdienne

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3 et pourrait, pour cette raison, révéler une hypothyroïdie débutante. Un suivi de la fonction thyroïdienne est par conséquent requis chez tous les patients. Chez les patients présentant un hypopituitarisme, le traitement de substitution standard doit faire l'objet d'un suivi attentif lorsqu'un traitement par la somatropine est administré.

Épiphysiolyse

Les patients atteints de pathologies endocriniennes, y compris un déficit en hormone de croissance, peuvent présenter plus fréquemment une épiphysiolyse. Tout enfant chez qui une boiterie apparaît en cours de traitement par l'hormone de croissance doit faire l'objet d'une évaluation.

Déficit en hormone de croissance après soudure épiphysaire

Les patients qui ont été traités par l'hormone de croissance durant l'enfance, jusqu'à leur taille finale, doivent être réévalués pour le déficit en hormone de croissance après soudure épiphysaire avant l'instauration d'un traitement de substitution aux doses recommandées chez l'adulte.

Traitement chez l'enfant après la fin de la croissance

Chez l'enfant, le traitement devra se poursuivre jusqu'à la fin de la croissance. Il est conseillé de ne pas dépasser le dosage recommandé, en raison des risques potentiels d'acromégalie, d'hyperglycémie et de glucosurie.

Syndrome de Prader-Willi

Sauf en cas d'un déficit en hormone de croissance associé, Valtropin n'est pas indiqué pour un traitement des patients qui ont un déficit de croissance lié à un syndrome de Prader-Willi isolé. Des cas d'apnée du sommeil ou de mort subite ont été rapportés après le début du traitement par hormone de croissance, chez des patients ayant un syndrome de Prader-Willi qui présentaient 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 d'origine non identifiée.

Insuffisance rénale

Avant l'instauration d'un traitement par la somatropine pour un retard de croissance secondaire à une insuffisance rénale chronique, l'enfant doit avoir été suivi pendant un an afin de confirmer ce retard. Un traitement conservateur de l'insuffisance rénale (incluant le contrôle de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et de l'état nutritionnel pendant un an avant le traitement) doit avoir été instauré et doit être maintenu pendant toute la durée de traitement. Le traitement par la somatropine doit être arrêté au moment de la transplantation rénale.

Posologie en fonction du sexe

Pour atteindre un même résultat thérapeutique, les hommes nécessitent parfois de plus faibles doses d'hormone de croissance que les femmes. L'administration orale d'œstrogènes nécessite une augmentation de la dose chez la femme. On peut observer une augmentation de la sensibilité vis-à-vis de l'hormone de croissance (qui se manifeste par une modification du taux d'IGF-1 par dose d'hormone de croissance) au cours du temps, en particulier chez les hommes. L'adaptation de la dose d'hormone de croissance devra par conséquent être effectuée tous les 6 mois.

Syndrome de Turner

Les patients atteints de syndrome de Turner doivent faire l'objet d'une évaluation attentive à la recherche d'otite moyenne et d'autres troubles auriculaires car ces patients ont un risque accru de troubles auriculaires ou auditifs.

Pancréatite chez l'enfant

Chez les enfants traités par la somatropine, le risque d'apparition d'une pancréatite est plus élevé que chez les adultes traités par la somatropine. Bien que rare, la possibilité d'une pancréatite doit être envisagée en cas de douleurs abdominales survenant chez des enfants traités par la somatropine.

Injection intramusculaire accidentelle

Après injection intramusculaire accidentelle, une hypoglycémie peut survenir. Les réactions indésirables éventuelles doivent être surveillées. Aucun traitement particulier n'est recommandé.

Sensibilité au métacrésol

Valtropin ne doit pas être reconstitué avec le solvant fourni chez les patients présentant une sensibilité connue au métacrésol. En cas de sensibilité au solvant fourni, le flacon doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables et utilisé comme un flacon à usage unique (voir rubrique 6.3).

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

Un traitement excessif par glucocorticoïdes inhibe l'effet stimulateur de la croissance de l'hormone de croissance humaine. Les patients qui présentent un déficit concomitant en hormone adrénocorticotrope (ACTH) nécessitent un ajustement attentif de la dose de glucocorticoïde de substitution pour éviter un effet inhibiteur sur la croissance.

Chez les femmes qui prennent des œstrogènes oraux, une dose plus élevée de somatropine peut s'avérer nécessaire pour atteindre l'objectif du traitement.

Les patients diabétiques traités par l'insuline doivent faire l'objet d'un suivi attentif au cours du traitement par la somatropine. Un ajustement de la dose d'insuline peut s'avérer nécessaire.

Les données d'une étude d'interactions chez des adultes présentant un déficit en hormone de croissance suggèrent que l'administration de somatropine peut augmenter la clairance de composés connus comme étant métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. La clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (par exemple les stéroïdes sexuels, les corticostéroïdes, les anticonvulsivants et la ciclosporine) peut être augmentée, ce qui se traduit par de plus faibles taux plasmatiques de ces composés. La signification clinique de ce qui précède n'est pas connue.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Valtropin chez la femme enceinte. Les études animales ne sont pas suffisantes pour ce qui est des effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par conséquent, Valtropin ne doit pas être utilisé à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

Il n'y a pas eu d'études cliniques utilisant Valtropin chez la femme qui allaite. On ignore si la somatropine est excrétée dans le lait humain. Par conséquent, Valtropin ne sera administré qu'avec prudence chez la femme qui allaite.

Fécondité

Aucune donnée n'est disponible concernant la fécondité. Les données chez l'animal n'ont révélé aucun effet sur les paramètres de fécondité.

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

Valtropin 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

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquentes sont les réactions au site d'injection, les réactions endocriniennes, les céphalées, les paresthésies et les douleurs et troubles articulaires (arthralgie) chez l'adulte.

Lors des études cliniques, 128 enfants (98 atteints de déficit en hormone de croissance et 30 atteints de syndrome de Turner) ont été exposés à Valtropin. Le profil de sécurité de Valtropin observé au cours de ces études cliniques était similaire à celui décrit pour le médicament de référence utilisé dans ces études et pour les autres médicaments contenant de la somatropine.

Les réactions indésirables suivantes et leur fréquence ont été observées lors de traitement par la somatropine, sur la base des informations publiées :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles), y compris cas isolés

Tableau récapitulatif des réactions indésirables

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Peu fréquent : tumeur maligne, tumeur
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent : anémie
Affections du système immunitaire	Fréquent : développement d'anticorps
	Fréquence indéterminée : cas isolé d'hypersensibilité aiguë avec urticaire et prurit
Affections endocriniennes	Fréquent : hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent : perturbation de la tolérance au glucose
	Fréquent : légère hyperglycémie (1 % chez l'enfant ; 1 % à 10 % chez l'adulte)
	Peu fréquent : hypoglycémie, hyperphosphatémie
	Rare : diabète
	Fréquence indéterminée : résistance à l'insuline
Affections psychiatriques	Peu fréquent : troubles de la personnalité
Affections du système nerveux	Très fréquent : céphalées chez l'adulte
	Très fréquent : paresthésies chez l'adulte
	Fréquent : hypertonie
	Fréquent : insomnies chez l'adulte
	Fréquent : syndrome du canal carpien chez l'adulte
	Peu fréquent : syndrome du canal carpien chez l'enfant
	Peu fréquent : nystagmus
	Rare : neuropathie, élévation de la pression intracrânienne
	Rare : hypertension intracrânienne bénigne
	Rare : paresthésies chez l'enfant
	Très rare : insomnies chez l'enfant
Affections oculaires	Peu fréquent : œdème papillaire, diplopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent : vertiges
Affections cardiaques	Fréquent : hypertension chez l'adulte
	Peu fréquent : tachycardie
	Rare : hypertension chez l'enfant
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : dyspnée chez l'adulte
	Fréquent : apnée du sommeil chez l'adulte
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent : vomissements, douleurs abdominales, flatulences, nausées
	Rare : Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : lipodystrophie, atrophie cutanée, dermatite exfoliatrice, urticaire, hirsutisme, hypertrophie cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent : arthralgie chez l'adulte
	Fréquent : arthralgie chez l'enfant
	Fréquent : myalgie
	Peu fréquent : atrophie musculaire, douleur osseuse

Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent : incontinence urinaire, hématurie, polyurie, miction fréquente/pollakiurie, anomalies mictionnelles
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent : écoulement génital
	Peu fréquent : gynécomastie chez l'adulte
	Très rare : gynécomastie chez l'enfant
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : œdème, œdème périphérique chez l'adulte
	Fréquent : œdème, œdème périphérique chez l'enfant
	Fréquent : réactions au site d'injection, asthénie
	Peu fréquent : atrophie au site d'injection, hémorragie au site d'injection, masse au site d'injection, hypertrophie, faiblesse chez l'enfant
Investigations	Rare : anomalies des paramètres de la fonction rénale

Description de réactions indésirables spécifiques

Au cours d'une étude clinique portant sur Valtropin, 3% des enfants atteints de déficit en hormone de croissance ont développé des anticorps contre la somatotropine. La capacité de liaison de ces anticorps était faible et ils n'ont eu aucun effet sur le taux de croissance. Une recherche des anticorps contre la somatotropine doit avoir lieu chez tout patient qui ne répond pas au traitement.

Des anticorps contre protéines de cellules hôtes (anti-*S. cerevisiae*) étaient peu fréquents chez les patients traités par Valtropin. La production de ces anticorps à faible capacité de liaison a peu de chances d'être cliniquement significative. Contrairement aux bactéries (*E. coli*), dans le cas des levures, on n'a pas décrit d'effets adjuvants susceptibles de modifier la réponse immunologique.

Population pédiatrique

Un œdème bénin et transitoire a été observé précocement au cours du traitement par la somatotropine.

Chez l'adulte

Chez les patients adultes présentant un déficit en hormone de croissance apparu à l'âge adulte, des œdèmes, des douleurs musculaires, des douleurs et des troubles articulaires ont été signalés en début de traitement et avaient tendance à être transitoires.

4.9 Surdosage

Un surdosage aigu peut engendrer initialement une hypoglycémie et ultérieurement une hyperglycémie. Un surdosage à long terme peut produire des signes et symptômes d'acromégalie similaires aux effets connus d'un excès d'hormone de croissance humaine. Le surdosage devra être pris en charge à l'aide d'un traitement symptomatique. Il n'existe aucun antidote au surdosage de la somatotropine. Il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne suite à un surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, somatotropine et agonistes de la somatotropine ; code ATC : H01AC01

La somatotropine est une hormone polypeptidique produite par la technologie de l'ADN recombinant. Elle est constituée de 191 acides aminés et a un poids moléculaire de 22.125 daltons. La séquence d'acides aminés du médicament est identique à celle de l'hormone de croissance humaine d'origine hypophysaire. Valtropin est synthétisé dans des levures (*Saccharomyces cerevisiae*).

Les effets biologiques de la somatropine sont équivalents à ceux de l'hormone de croissance humaine d'origine hypophysaire.

Le principal effet de la somatropine est la stimulation des cartilages de conjugaison des os longs. En outre, elle favorise la synthèse protéique cellulaire et la rétention d'azote.

La somatropine stimule le métabolisme des lipides ; elle augmente le taux plasmatique d'acides gras et de cholestérol HDL (lipoprotéine à haute densité) et réduit le cholestérol plasmatique total.

Un traitement par la somatropine a un effet favorable sur la composition de l'organisme des patients qui présentent un déficit en hormone de croissance, en diminuant les réserves de graisse corporelle et en augmentant la masse maigre. Un traitement à long terme des patients qui présentent un déficit en hormone de croissance augmente la densité minérale osseuse.

La somatropine peut induire une résistance à l'insuline. De fortes doses de somatropine peuvent perturber la tolérance au glucose.

Etudes cliniques

L'efficacité et la sécurité de Valtropin ont été évaluées au cours d'une étude en phase III, randomisée, contrôlée, en double aveugle, en groupes parallèles chez des enfants ayant un déficit en hormone de croissance. On n'a pas constaté de différences significatives entre Valtropin et le médicament de référence en termes de vitesse de croissance et de score d'écart type (SDS) de la vitesse de croissance.

Une étude en phase III, ouverte, avec un seul groupe, portant sur l'efficacité et la sécurité du traitement par Valtropin chez des filles présentant une petite taille associée à un syndrome de Turner a mis en évidence un effet significatif du traitement sur la vitesse de croissance.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Une étude en double aveugle, randomisée, d'administration d'une dose unique, cross-over, chez 24 volontaires en bonne santé a montré que le profil pharmacocinétique de Valtropin était comparable à celui du médicament de référence. L'administration sous-cutanée de 0,073 mg/kg de poids corporel de Valtropin a abouti à une C_{max} de 43,97 ng/ml et à une $AUC_{0-24 h}$ de 369,90 ng-h/ml. La C_{max} était atteinte après 4 h et le $t_{1/2}$ était de 2 h.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction portant sur Valtropin n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études sur les animaux réalisées avec Valtropin sont insuffisantes pour évaluer la toxicité potentielle sur les fonctions de reproduction. Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction portant sur d'autres médicaments à base de somatropine n'indiquent aucune évidence de risque accru de réactions indésirables chez l'embryon ou le fœtus.

Il n'y a pas eu d'études à long terme concernant la carcinogénicité. Aucune étude spécifique de tolérance locale n'a eu lieu chez des animaux après injection sous-cutanée de Valtropin. Néanmoins, lors d'études générales de toxicité de dose unique et en administration répétée, de réactions indésirables aux sites d'injection n'ont pas été rapportées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :
Glycine
Mannitol
Phosphate monosodique anhydre
Phosphate disodique anhydre
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

Solvant :
Métacrésol
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

3 ans.

Après ouverture ou après reconstitution avec le solvant fourni :

Après reconstitution avec le solvant fourni, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 21 jours entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur).

Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables :

Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, le médicament doit être utilisé immédiatement et doit être utilisé comme un flacon à usage unique. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée de conservation en cours d'utilisation et les conditions de conservation avant utilisation ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur), sauf si la reconstitution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Pour le transport et/ou l'utilisation ambulatoire, le médicament non reconstitué peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant une période unique d'une durée maximale de 4 semaines avant utilisation.

La date de sortie du réfrigérateur et la nouvelle date de péremption doivent être inscrites sur la boîte d'emballage extérieur. Une fois la nouvelle date de péremption atteinte, le médicament doit avoir été utilisé ou être éliminé.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 mg de poudre dans un flacon (verre de type I) fermé par un bouchon (butylcaoutchouc) et un opercule amovible (aluminium et plastique).

1.5 ml de solvant dans une seringue préremplie (verre de type I) fermée par un capuchon d'embout (butylcaoutchouc revêtu de FluroTec)

Boîte de 1 flacon et 1 seringue préremplie.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les instructions détaillées concernant la manipulation du médicament sont fournies à la fin de la notice.

Utilisation et manipulation

Valtropin ne doit pas être reconstitué avec le solvant fourni chez les patients présentant une sensibilité connue au métacrésol (voir rubrique 4.3). Si une sensibilité au solvant fourni se produit, le flacon doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables et utilisé comme un flacon à usage unique.

Reconstitution avec le solvant fourni

Chaque flacon de Valtropin doit être reconstitué en utilisant le solvant fourni. Le solvant ne doit pas être utilisé s'il présente une coloration anormale ou s'il est trouble. Le solvant doit être injecté dans le flacon en dirigeant le jet de liquide sur la paroi en verre. Après reconstitution, le flacon doit être tourné par rotation DOUCE jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissout. NE PAS AGITER. La solution obtenue doit être limpide et exempte de particules. Si la solution présente une coloration anormale, est trouble ou contient des particules étrangères, le contenu NE DOIT PAS être injecté. Avant et après chaque injection, le septum du flacon doit être frotté avec de l'alcool pour éviter la contamination du contenu par l'insertion répétée d'une aiguille. Si elle est reconstituée avec le solvant, la solution peut être utilisée pour l'injection de plusieurs doses (voir rubrique 6.3).

Reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables

Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, le médicament doit être utilisé immédiatement (voir rubrique 6.3) et la solution est strictement à usage unique.

Administration

Utiliser des seringues et des aiguilles stériles à usage unique pour l'administration de Valtropin. Le volume de la seringue doit être suffisamment faible pour que la dose prescrite puisse être prélevée du flacon avec une précision raisonnable.

Élimination

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

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Allemagne

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

EU/1/06/335/001

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

Date de première autorisation : 24.04.2006
Date du dernier renouvellement : 24.04.2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Ce médicament n'est plus autorisé

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

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

LG Life Sciences Ltd., Iksan Plant, 601 Yongje-dong, Iksan-si, Jeonbuk-do 570-350, Corée du Sud

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

BioPartners GmbH, Kaiserpassage 11, D-72764 Reutlingen, Allemagne

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre un plan de gestion des risques mis à jour mentionnant les risques potentiels suivants : une nouvelle tumeur, une seconde tumeur chez des personnes ayant survécu à un cancer pendant l'enfance, un anévrisme intracrânien et une hémorragie intracrânienne. Le plan de gestion des risques doit être soumis avant le 9 mai 2012.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 3.1 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,

- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valtropin 5 mg/1,5 ml poudre et solvant pour solution injectable
somatropine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon de poudre contient 5 mg (15 UI) de somatropine (3,33 mg/ml de somatropine après reconstitution avec 1,5 ml de solvant).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : glycine, mannitol, phosphate monosodique anhydre, phosphate disodique anhydre.
Ajustement du pH : hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique.

Solvant : métacrésol (voir notice pour plus d'informations) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable
1 flacon de 5 mg de poudre
1 seringue préremplie de 1,5 ml de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour des informations sur la reconstitution et l'utilisation, lire la notice.
Voie sous-cutanée

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

Après reconstitution avec le solvant fourni : peut être conservé 21 jours au réfrigérateur.
Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables : doit être utilisé immédiatement.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BioPartners GmbH, Kaiserpassage 11, D-72764 Reutlingen, Allemagne

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

EU/1/06/335/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Valtropin 5 mg/1,5 ml

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE POUDRE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Valtropin 5 mg/1,5 ml poudre pour solution injectable
somatropine

Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

5 mg (15 UI)

6. AUTRES

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PREREMPLIE DE SOLVANT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Valtropin

Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1,5 ml (eau pour préparations injectables avec métacrésol)

6. AUTRES

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Valtropin 5 mg/1,5 ml poudre et solvant pour solution injectable Somatotropine

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

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

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Valtropin et dans quel cas est-il utilisé
2. Avant d'utiliser Valtropin
3. Comment utiliser Valtropin
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Valtropin
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE Valtropin ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Votre médicament se nomme Valtropin. Il s'agit d'une hormone de croissance humaine, également connue sous le nom de somatotropine. Elle possède la même structure que l'hormone de croissance naturelle produite par l'hypophyse (glande située à la base du cerveau) au sein de l'organisme. L'hormone de croissance régule la croissance et le développement cellulaire. En stimulant la croissance des cellules des os longs des jambes et de la colonne vertébrale, elle engendre une augmentation de la taille.

Valtropin est utilisé

- pour traiter les enfants (âgés de 2 à 11 ans) et les adolescents (âgés de 12 à 18 ans) qui ne se développent pas jusqu'à leur taille normale en raison d'une croissance osseuse insuffisante due à un déficit en hormone de croissance (manque relatif d'hormone de croissance), à un syndrome de Turner ou à une « insuffisance rénale chronique » (une affection au cours de laquelle les reins perdent progressivement leur capacité à remplir leurs fonctions normales, comme éliminer de l'organisme les déchets et l'excédent de liquide).
- pour traiter les adultes souffrant de déficit sévère en hormone de croissance qui présentaient déjà un déficit en hormone de croissance dans leur enfance ou qui, pour toute autre raison, ne synthétisent plus suffisamment d'hormone de croissance à l'âge adulte.

Dans cette notice, le patient est désigné par le pronom « vous ». Les personnes amenées à administrer Valtropin à leur enfant doivent considérer que « vous » désigne leur enfant.

2. AVANT D'UTILISER Valtropin

N'utilisez jamais Valtropin

- si vous êtes **allergique (hypersensible) à la somatropine ou à l'un des autres composants contenus dans la poudre ou le solvant de Valtropin**, par exemple au métacrésol (voir rubrique 2, « Faites attention avec Valtropin – Occurrence de certains effets indésirables »)
- Informez votre médecin si vous avez **une tumeur active**. Les tumeurs doivent être inactives et votre traitement antitumoral doit être terminé avant que vous commenciez votre traitement par Valtropin.
- pour stimuler la croissance chez les enfants qui **ont déjà cessé de grandir**
- si vous avez subi une **intervention de chirurgie cardiaque ou abdominale importante**
- si vous êtes **traité pour de multiples lésions suite à un accident grave**
- si vous souffrez **subitement de problèmes respiratoires importants**

Faites attention avec Valtropin

Examens avant le début du traitement

- Un médecin spécialiste des troubles hormonaux doit vous examiner afin de déterminer s'il est sans danger pour vous d'utiliser Valtropin.
- Si vous avez eu une tumeur au cerveau, un médecin spécialiste des troubles hormonaux doit examiner votre fonction hypophysaire afin de déterminer s'il est sans danger pour vous d'utiliser Valtropin.
- Lorsqu'un enfant est traité pour un déficit en hormone de croissance dû à des problèmes rénaux, le médecin doit surveiller l'état de santé de l'enfant pendant un an avant de débiter le traitement par l'hormone de croissance.
- Un adulte ayant été traité par l'hormone de croissance durant son enfance doit être réévalué pour la présence d'un déficit en hormone de croissance avant l'instauration d'un nouveau traitement à l'hormone de croissance.
- Les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi ne doivent pas être traités par Valtropin sauf s'ils souffrent également d'un déficit en hormone de croissance.

Pendant ou après une maladie grave

- Si vous avez souffert d'une tumeur au cerveau, vous devrez être réexaminé fréquemment afin de s'assurer que la tumeur n'est pas réapparue.
- Si vous avez eu un cancer pendant votre enfance : une augmentation du risque d'apparition d'une nouvelle tumeur (bénigne ou maligne) a été décrite chez les patients ayant survécu à leur cancer et ayant été traités par la somatropine. Parmi ces nouvelles tumeurs, les plus fréquentes ont été, en particulier, les tumeurs du cerveau.
- Si l'enfant subit une transplantation rénale, le traitement à l'hormone de croissance doit être arrêté.
- Si l'enfant est atteint de syndrome de Turner, le médecin le surveillera attentivement pour d'éventuelles infections auriculaires telles que des otites moyennes car les patients souffrant de syndrome de Turner courent un risque accru de problèmes auriculaires ou d'autres troubles auditifs.

Occurrence de certains effets indésirables

- Si vous constatez des symptômes tels que des maux de tête (sévères et récurrents), des altérations de la vision, des nausées et/ou des vomissements, demandez conseil à votre médecin.
- Si vous avez par erreur injecté Valtropin dans un muscle plutôt que sous la peau, il est possible que votre glycémie devienne trop faible (hypoglycémie). Veuillez contacter votre médecin pour obtenir des conseils supplémentaires.
- Si votre enfant se met à boiter au cours du traitement par Valtropin, demandez conseil à votre médecin.
- Chez les enfants traités par la somatropine, le risque d'apparition d'une inflammation du pancréas (pancréatite) est plus important que chez les adultes traités par la somatropine. Bien que rare, la possibilité d'une pancréatite doit être envisagée en cas de douleurs abdominales apparaissant chez un enfant traité par la somatropine.

- Un excès d'hormone de croissance peut provoquer une croissance supérieure à la normale des oreilles, du nez, des lèvres, de la langue et des pommettes (acromégalie), une élévation de la glycémie (hyperglycémie) et la présence de sucre dans les urines (glucosurie). Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin.
- En cas de réaction allergique au solvant, le flacon doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables sans agent conservateur (métacrésol) et utilisé comme un flacon à usage unique (voir rubrique 5, « Comment conserver Valtropin »). **N'utilisez pas le solvant fourni si vous présentez une allergie connue au métacrésol utilisé comme conservateur.**

Suivi médical en cours de traitement par votre médecin

- Valtropin peut affecter la manière dont l'organisme gère le sucre en provenance des aliments et des boissons. Le médecin contrôlera si nécessaire la quantité de sucre présente dans votre urine ou votre sang.
- Valtropin peut affecter la quantité d'hormone thyroïdienne dans le sang, de sorte que vous devrez subir de temps en temps des tests de la fonction thyroïdienne. Si la thyroïde ne fonctionne pas correctement, Valtropin risque de ne pas agir aussi efficacement qu'il le devrait.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

En particulier, prévenez votre médecin si vous prenez

- hormone stéroïde corticosurrénalienne telle que cortisone ou prednisolone
- insuline
- œstrogène oral
- hormones sexuelles, médicaments utilisés pour traiter la réponse au stress ou l'inflammation (corticostéroïdes), médicaments pour le traitement de l'épilepsie (carbamazépine, p. ex.) ou ciclosporine (médicament utilisé pour déprimer le système immunitaire).

Il est possible que le médecin doive ajuster la dose de Valtropin ou celle de l'autre médicament.

Grossesse

Valtropin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue. Si vous tombez enceinte, signalez-le immédiatement à votre médecin.

Allaitement

Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser Valtropin.

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

Sportifs

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Informations importantes concernant certains composants de Valtropin

Le solvant fourni avec Valtropin contient du métacrésol. N'utilisez pas ce solvant si vous êtes allergique au métacrésol (voir rubrique 2, « N'utilisez jamais Valtropin »). En cas de réaction allergique au solvant, le flacon doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables et utilisé comme un flacon à usage unique (voir rubrique 5, « Comment conserver Valtropin »).

3. COMMENT UTILISER Valtropin

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Ne vous injectez pas Valtropin si vous n'êtes pas certain de la dose.

Dosage

Votre médecin vous indiquera la quantité à utiliser. Celle-ci dépend de votre maladie. Ne modifiez pas ce dosage sans consulter votre médecin.

L'exactitude de la dose de Valtropin doit être contrôlée par votre médecin tous les 6 mois.

En général, le dosage est calculé de la manière décrite ci-dessous. Néanmoins, la dose individuelle est susceptible de varier et le médecin peut modifier la dose en fonction de vos besoins spécifiques.

Enfants

Déficit en hormone de croissance chez l'enfant

Injecter 0,025 à 0,035 milligrammes (mg) par kilo de poids corporel une fois par jour sous la peau (par voie sous-cutanée).

Enfants atteints de syndrome de Turner

Injecter 0,045 à 0,050 milligrammes (mg) par kilo de poids corporel une fois par jour sous la peau (par voie sous-cutanée).

Enfants n'ayant pas atteint la puberté et souffrant de problèmes rénaux à long terme

Injecter 0,045 à 0,050 milligrammes (mg) par kilo de poids corporel une fois par jour sous la peau (par voie sous-cutanée).

Adultes

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte

Injecter 0,15 à 0,30 milligrammes (mg) une fois par jour sous la peau (par voie sous-cutanée). Une dose initiale plus faible peut s'avérer nécessaire si vous êtes âgé(e) ou présentez un excès de poids.

Si nécessaire, votre médecin augmentera progressivement cette dose en fonction de vos besoins individuels sur la base de l'évolution clinique et de mesures de votre concentration sanguine en une substance appelée « facteur de croissance » (désignée par l'acronyme IGF-1). La dose journalière totale ne doit généralement pas dépasser 1 mg. Les concentrations en IGF-1 doivent être régulièrement mesurées et être maintenues au-dessous de la limite supérieure de la plage des valeurs normales correspondant à votre âge et à votre sexe.

Votre médecin vous prescrira toujours la dose minimale efficace.

Ajustement du dosage

Chez les patients âgés, une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire.

La dose de somatropine doit être réduite en cas de gonflement persistant (œdème) ou de sensations anormales sévères (paresthésies), afin d'éviter le développement d'un effet indésirable rare portant le nom de syndrome du canal carpien (engourdissement et douleurs au niveau de la main).

Après utilisation du médicament pendant un certain temps, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose, en particulier chez les hommes.

Lors de l'utilisation d'autres médicaments, il peut s'avérer nécessaire de procéder à un ajustement de la dose de Valtropin ou de celle de l'autre médicament (voir rubrique 2, « Utilisation d'autres médicaments »).

Administration

Valtropin est destiné à être administré par voie sous-cutanée après reconstitution. Cela signifie qu'après reconstitution de la poudre avec le solvant fourni, la solution est injectée avec une aiguille courte dans le tissu adipeux qui se trouve juste sous la peau.

Si vous vous injectez vous-même le médicament, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection.

Ne vous injectez pas Valtropin vous-même si vous n'avez pas reçu cette formation.

Des instructions détaillées relatives à l'administration sous-cutanée sont jointes à cette notice (voir la rubrique « Informations sur la manière de s'auto-injecter Valtropin » à la fin de cette notice).

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

Si vous avez utilisé plus de Valtropin que la dose prescrite, consultez votre médecin.

Si vous avez utilisé trop de Valtropin, initialement, votre glycémie risque de diminuer et de devenir trop faible (hypoglycémie) et, ultérieurement, d'augmenter et de devenir trop élevée (hyperglycémie). Si vous avez utilisé trop de Valtropin pendant une période prolongée, cela risque d'aboutir à une croissance supérieure à la normale des oreilles, du nez, des lèvres, de la langue et des pommettes (acromégalie).

Si vous oubliez d'utiliser Valtropin

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Poursuivez le régime d'administration prescrit. En cas de doute, contactez votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser Valtropin

Demandez conseil à votre médecin avant d'arrêter le traitement. Une interruption ou un arrêt prématuré du traitement par Valtropin risque de compromettre la réussite du traitement à l'hormone de croissance.

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 INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Valtropin est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Les effets indésirables des médicaments sont classés comme suit :

très fréquent	touche plus de 1 utilisateur sur 10
fréquent	touche 1 à 10 utilisateur(s) sur 100
peu fréquent	touche 1 à 10 utilisateur(s) sur 1 000
rare	touche 1 à 10 utilisateur(s) sur 10 000
très rare	touche moins de 1 utilisateur sur 10 000
fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Vous êtes susceptible de présenter l'un ou l'autre des effets indésirables suivants après administration de Valtropin :

Très fréquent	Maux de tête chez l'adulte
	Sensations anormales de type piqûre, picotements ou démangeaisons (paresthésies) chez l'adulte
	Douleur articulaire (arthralgie) chez l'adulte

	Gonflement des tissus dû à l'accumulation de liquide dans le tissu (œdème) chez l'adulte
Fréquent	Production de protéines se fixant à d'autres substances (développement d'anticorps)
	Activité de la glande thyroïde inférieure à la normale (hypothyroïdie)
	Altération de la capacité à réduire le taux de sucre (tolérance au glucose)
	Légère augmentation du taux de sucre dans le sang (légère hyperglycémie) (1 % chez l'enfant ; 1 % à 10 % chez l'adulte)
	Augmentation anormale du tonus musculaire (hypertonie)
	Insomnies chez l'adulte
	Augmentation de la pression artérielle (hypertension) chez l'adulte
	Essoufflement (dyspnée) chez l'adulte
	Interruption temporaire de la respiration pendant le sommeil (apnée du sommeil) chez l'adulte
	Engourdissement et picotement dans les doigts et la paume de la main dus à la compression d'un nerf dans le poignet (syndrome du canal carpien) chez l'adulte
	Douleur articulaire (arthralgie) chez l'enfant
	Douleur musculaire (myalgie)
	Gonflement des tissus dû à l'accumulation de liquide dans le tissu (œdème) chez l'enfant
	Réactions au site d'injection, faiblesse (asthénie)
Peu fréquent	Développement accru de nouveaux tissus (cancer, tumeur)
	Manque de globules rouges (anémie)
	Quantité insuffisante de sucre dans le sang (hypoglycémie)
	Taux de phosphate dans le sang supérieur à la normale (hyperphosphatémie)
	Troubles de la personnalité
	Mouvements rapides et incontrôlables des yeux (nystagmus)
	Gonflement de la tête du nerf optique (œdème papillaire)
	Vision dédoublée (diplopie)
	Étourdissements (vertiges)
	Accélération des battements du cœur (tachycardie)
	Vomissements
	Maux d'estomac (douleur abdominale), flatulences
	Nausées
	Diminution des tissus gras (lipodystrophie), amincissement de la peau (atrophie cutanée), inflammation et desquamation de la peau (dermatite exfoliatrice), gonflement comme après une piqûre d'insecte (urticaire), augmentation de la pilosité de type masculin sur le corps d'une femme (hirsutisme), épaissement des tissus de la peau (hypertrophie cutanée)
	Diminution de la masse musculaire (atrophie musculaire), douleur osseuse
	Engourdissement et picotement dans les doigts et la

	paume de la main dus à la compression d'un nerf dans le poignet (syndrome du canal carpien) chez l'enfant
	Écoulement d'urine involontaire (incontinence urinaire), présence de sang dans les urines (hématurie), besoin d'uriner supérieur à la normale (polyurie, pollakiurie), urines anormales
	Écoulement génital
	Augmentation du volume de la glande mammaire de l'homme (gynécomastie) chez l'adulte
	Réactions au site d'injection de type amincissement du tissu de la peau, écoulement de sang abondant hors des vaisseaux sanguins, épaissement
	Faiblesse chez l'enfant
Rare	Diabète
	Trouble nerveux en dehors du cerveau et de la moelle épinière (neuropathie), augmentation de la pression dans le crâne (élévation de la pression intracrânienne)
	Pression artérielle élevée dans le crâne (hypertension intracrânienne bénigne)
	Sensations anormales sur la peau de type piquûre, picotements ou démangeaisons (paresthésies) chez l'enfant
	Augmentation de la pression artérielle (hypertension) chez l'enfant
	Diarrhée
	Résultats anormaux aux analyses de la fonction rénale
Très rare	Insomnies chez l'enfant
	Augmentation du volume de la glande mammaire masculine (gynécomastie) chez l'enfant
Fréquence indéterminée	Cas unique de réaction allergique aiguë avec démangeaisons et gonflement similaires aux piquûres d'insectes
	Réduction importante des effets de l'insuline (résistance à l'insuline)

Chez les patients atteints d'un déficit en hormone de croissance apparu à l'âge adulte, des gonflements, des douleurs musculaires, des douleurs et des troubles articulaires ont été signalés en début de traitement par la somatropine, mais ces effets avaient tendance à être transitoires (de courte durée).

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

5. COMMENT CONSERVER Valtropin

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Valtropin après la date de péremption mentionnée sur les étiquettes et la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation du médicament non ouvert

- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Le médicament non reconstitué peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant une période unique d'une durée maximale de 4 semaines avant utilisation.

Durée de conservation après reconstitution avec le solvant

- Après reconstitution avec le solvant fourni, le médicament peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant un maximum de 21 jours.

Durée de conservation après reconstitution avec de l'eau pour injection (PAS l'eau du robinet)

- Après reconstitution avec de l'eau pour injection, le médicament doit être utilisé immédiatement et comme un flacon à usage unique.

Ne pas utiliser Valtropin si vous remarquez que le solvant ou la solution reconstituée est trouble ou présente une coloration anormale ou s'ils contiennent des particules étrangères.

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

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Valtropin

Poudre :

- La substance active est la somatropine. Un flacon de poudre contient 5 mg de somatropine (correspondant à 15 UI). Après reconstitution avec 1,5 ml de solvant, 1 ml contient 3,33 mg de somatropine (correspondant à 10 UI).
- Les autres composants sont la glycine, le mannitol, le phosphate monosodique anhydre, le phosphate disodique anhydre et, pour l'ajustement du pH (acidité), de l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique.

Solvant :

- La seringue préremplie contient de l'eau pour préparations injectables et du métacrésol (voir rubrique 2, « Informations importantes concernant certains composants de Valtropin »).

A quoi ressemble Valtropin et contenu de l'emballage extérieur

Valtropin se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable.

Une boîte contient :

- 5 mg de poudre blanche ou presque blanche dans un flacon en verre fermé par un bouchon en caoutchouc et un opercule
- 1,5 ml de solvant dans une seringue préremplie fermée par un capuchon d'embout, pour reconstitution sous forme de solution limpide.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Allemagne
Tél : +49 (0) 7121 948 7756
Télécopie : +49 (0) 7121 346 255

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}

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

INFORMATIONS SUR LA MANIÈRE DE S'AUTO-INJECTER Valtropin

Veillez lire attentivement les instructions qui suivent avant d'utiliser Valtropin.

Introduction

Les instructions qui suivent expliquent comment vous injecter vous-même Valtropin. Lisez attentivement ces instructions et suivez-les pas à pas. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendront comment vous injecter vous-même Valtropin. N'essayez pas de pratiquer les injections vous-même avant d'être certain d'avoir compris la procédure et les exigences de l'auto-injection.

Remarques générales

Pour les patients qui présentent une allergie connue au métacrésol, Valtropin ne doit pas être reconstitué avec le solvant fourni (voir rubrique 2, « N'utilisez jamais Valtropin »). Si une allergie au solvant fourni se produit, le flacon doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables : remplissez une seringue avec 1,5 ml d'eau pour préparations injectables, puis suivez les mêmes instructions que pour la seringue préremplie (voir rubrique 5, « Comment conserver Valtropin »). Ne pas utiliser d'eau du robinet.

Réunir tout le matériel nécessaire avant de commencer. Il s'agit du matériel :

Fourni dans le conditionnement

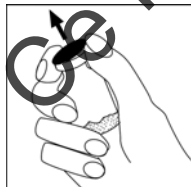
- le flacon de Valtropin contenant la poudre pour solution injectable
- la seringue préremplie contenant 1,5 ml de solvant pour solution injectable

NON fourni dans le conditionnement

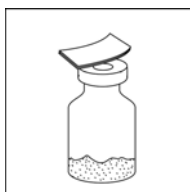
- seringue et aiguilles stériles pour injection
- tampons imbibés d'alcool
- gaze sèche ou tampon de coton
- un pansement adhésif
- boîte pour l'élimination des seringues et aiguilles usagées

Préparation de la solution

1. Se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon avant la préparation du médicament.
2. Prendre la boîte de Valtropin dans le **réfrigérateur** et sortir le **flacon de poudre** et la **seringue préremplie** de solvant de la boîte. S'assurer que la date de péremption du médicament n'est pas dépassée.
3. Oter l'opercule protecteur en plastique du flacon de poudre.

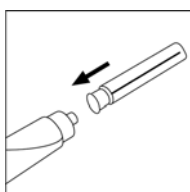


4. Nettoyer le bouchon en caoutchouc audessus du flacon de poudre avec un tampon imbibé d'alcool. Après le nettoyage, ne plus toucher le haut du flacon.

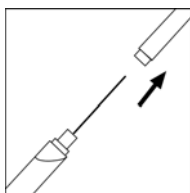


Flacon contenant le médicament en poudre

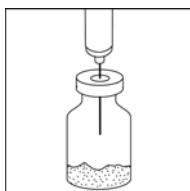
5. Prendre la **seringue préremplie** de solvant fournie dans le conditionnement pour préparer le médicament. Retirer le capuchon d'embout en caoutchouc et fixer solidement une aiguille à la seringue. Votre médecin ou son assistant(e) vous indiqueront la taille d'aiguille à utiliser.



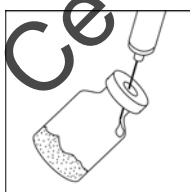
6. Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille sans toucher l'aiguille.



7. Insérer lentement l'aiguille bien droite au travers du centre du bouchon en caoutchouc du flacon.

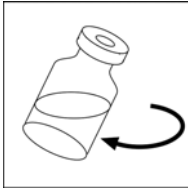


8. Injecter lentement la totalité du solvant (1,5 ml) dans le flacon de poudre, en dirigeant le jet de liquide sur la paroi du flacon. **NE PAS** le diriger vers la poudre blanche qui se trouve au fond du flacon.



Avant de sortir la seringue du flacon, prélever une quantité d'air égale à la quantité de solvant injectée (1,5 ml) afin de réduire la pression dans le flacon. Retirer la seringue et remettre en place le capuchon protecteur de l'aiguille.

9. Tourner DOUCEMENT le flacon afin d'en dissoudre entièrement le contenu. **NE PAS AGITER.**



Dissolution du médicament

10. La solution obtenue doit être limpide et exempte de particules.
11. Etiqueter le flacon avec la date de préparation de la solution.

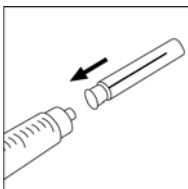
Préparation de l'injection

12. Nettoyer à nouveau le bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon imbibé d'alcool. Après le nettoyage, ne plus toucher le haut du flacon.

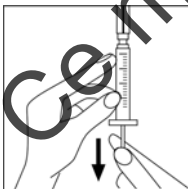


Flacon contenant la solution de médicament

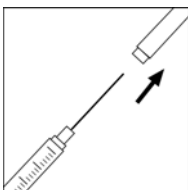
13. Utiliser la **seringue pour injection** et l'aiguille fournies par votre pharmacien ou par l'hôpital, pour prélever la solution de médicament. Sortir la seringue pour injection de son emballage stérile et fixer l'aiguille à la seringue.



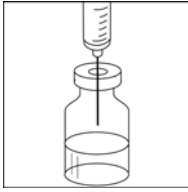
14. Remplir la seringue d'air en tirant le piston vers l'arrière jusqu'au niveau correspondant à la dose prescrite par votre médecin.



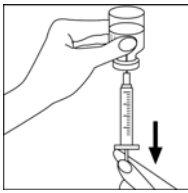
15. Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille sans toucher l'aiguille.



16. Insérer lentement l'aiguille bien droite au travers du centre du bouchon en caoutchouc du flacon.

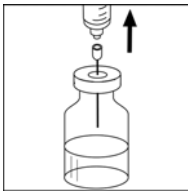


17. Presser doucement le piston pour chasser dans le flacon l'air contenu dans la seringue.
18. Retourner le flacon tête en bas avec l'aiguille toujours à l'intérieur et tenir le flacon d'une main. Maintenir la seringue avec l'aiguille dans le flacon, pointe vers le haut. S'assurer que la pointe de l'aiguille se trouve dans la solution. De l'autre main, tirer lentement le piston vers l'arrière, dans un mouvement régulier, de manière à prélever la dose voulue dans la seringue, en veillant à ce que la pointe de l'aiguille reste dans la solution.

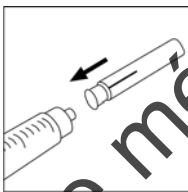


Prélèvement du volume requis de médicament en s'aidant des graduations de la seringue

19. Retirer la seringue de l'aiguille en laissant l'aiguille dans le flacon, sans toucher l'embout de la seringue. Retirer l'aiguille, remettre en place le capuchon protecteur sur l'aiguille et jeter celle-ci dans un récipient fermé. Pour la manipulation du flacon voir l'étape 32, « Injection de la solution ».

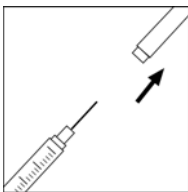


20. Prendre une aiguille neuve (convenant pour l'injection sous-cutanée) et la fixer solidement sur l'embout de la seringue.

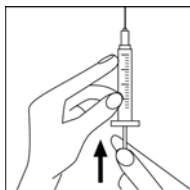


Fixation d'une nouvelle aiguille à la seringue contenant le médicament

21. Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille et contrôler l'absence de bulles d'air dans la seringue.



22. Si l'on constate la présence de bulles, tirer le piston légèrement vers l'arrière ; tapoter délicatement la seringue, l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à l'élimination des bulles. Repousser lentement le piston jusqu'à la dose correcte.



23. Remettre en place le capuchon protecteur sur l'aiguille et poser la seringue avec l'aiguille sur une surface plane.

Injection de la solution

24. S'assurer que la solution est à température ambiante. Si la solution est froide, réchauffer la seringue entre les paumes.
25. Inspecter la solution avant l'administration : si la solution présente une coloration anormale ou si l'on constate la présence de particules solides dans le liquide, la solution **NE DOIT PAS** être injectée.
26. Sélectionner le site d'injection conformément aux recommandations de votre médecin. Il est particulièrement important d'**alterner les sites d'injection** lors de chaque injection du médicament.
27. Nettoyer le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool et le laisser sécher.
28. S'assurer que la dose de solution de Valtropin se trouvant dans la seringue est correcte. Tenir la seringue en main à la manière d'un crayon.
29. Pincer un grand repli de peau entre le pouce et l'index. Insérer l'aiguille dans le pli de peau, sous un angle de 45 à 90°, d'un mouvement rapide et énergique. Cette technique est moins douloureuse que si l'on enfonce l'aiguille lentement.
30. Injecter lentement (en quelques secondes) la solution en appuyant délicatement sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide.
31. Retirer rapidement l'aiguille et appliquer une pression sur le site d'injection pendant quelques secondes avec un morceau de gaze sèche ou un tampon de coton. En cas de saignement, recouvrir le site d'injection d'un pansement adhésif.
32. Jeter la seringue usagée dans un récipient fermé. Ne pas oublier de **remettre le flacon au réfrigérateur**. Si le flacon est vide, le jeter également. Pour la durée de conservation après reconstitution, voir rubrique 5, « Comment conserver Valtropin ».
- Si la poudre a été reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables, le flacon est à usage unique. Le reste de solution non utilisé doit être jeté.