

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT AMENDE DE L'ETAT MEMBRE DE REFERENCE

Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui ayant été annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 7 (5) Concernant Norditropine et marques apparentées.

Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la de la Commission, ce RCP sera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, ce RCP peut ne pas correspondre à la version actuelle.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

<Nom de fantaisie>

2. composition qualitative et quantitative

<A compléter si besoin>

Somatropine (à partir de l'ADN recombinant produit par *Escherichia coli*).

1 mg de somatropine correspond à 3 UI (Unité Internationale) de somatropine.

3. forme pharmaceutique

<A compléter si besoin>

4. données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Chez l'enfant :

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope.

Retard de croissance chez les filles atteintes d'une dysgénésie gonadique (syndrome de Turner).

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

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

Chez l'adulte :

Déficit important en hormone de croissance en rapport avec un syndrome hypothalamo-hypophysaire connu (avec au moins un autre déficit hormonal à l'exception du déficit en prolactine) mis en évidence lors de deux épreuves dynamiques après instauration d'une substitution hormonale adéquate de tout déficit hormonal. Le déficit en hormone de croissance détecté dès l'enfance doit être reconfirmé par deux épreuves dynamiques.

Chez l'adulte, l'hypoglycémie insulinique est l'épreuve dynamique de choix. Lorsque l'hypoglycémie insulinique est contre-indiquée, des tests dynamiques alternatifs doivent être utilisés. La combinaison arginine-GHRH est recommandée. Le test à l'arginine ou au glucagon peut aussi 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

La posologie doit être adaptée à chaque patient et doit être ajustée en fonction des résultats du traitement.

Uniquement sur prescription.

<Nom de fantaisie> doit être prescrit uniquement par des médecins spécialisés dans ce type de traitement.

En général, il est recommandé d'administrer le médicament par voie sous-cutanée le soir.
Le point d'injection doit être variable pour prévenir l'apparition de lipoatrophies.

Généralement les posologies recommandées sont :

Chez l'enfant :

Retard de croissance lié à un déficit somatotrope :

25 à 35 µg/kg/jour ou 0,7 à 1,0 mg/m²/jour
soit : 0,07 à 0,1 UI/kg/jour (2-3 UI/m²/jour)

Syndrome de Turner :

50 µg /kg/jour ou 1,4 mg/m²/jour
soit : 0,14 UI/kg/jour (4,3 UI/m²/jour)

Insuffisance rénale chronique :

50 µg /kg/jour ou 1,4 mg/m²/jour
soit : 0,14 UI/kg/jour (4,3 UI/m²/jour)

Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel :

35 µg/kg/jour ou 1 mg/m²/jour
soit : 0,1 UI/kg/jour (3 UI/m²/jour)

Un dosage de 0,035 mg/kg/jour est habituellement recommandé jusqu'à ce que la taille finale soit atteinte (voir section 5.1). Le traitement doit être arrêté après la première année de traitement si la vitesse de croissance est inférieure à + 1 DS.

Le traitement doit être arrêté si la vitesse de croissance est < 2 cm par an et, si une confirmation est nécessaire, avant que les épiphyses ne soient soudées, soit l'âge osseux > 14 ans (pour les filles) et > 16 ans (pour les garçons).

Chez l'adulte :

Déficit en hormone de croissance chez l'adulte :

La posologie doit être adaptée en fonction des besoins de chaque patient. Il est recommandé de débiter le traitement à une dose très faible 0,15-0,3 mg/jour (soit 0,45-0,9 UI/jour). Il est recommandé d'augmenter la posologie progressivement par intervalles mensuels en fonction des résultats cliniques et des effets secondaires.

La détermination du taux d'IGF-I peut guider l'adaptation de la posologie.

Les doses nécessaires diminuent avec l'âge. La posologie varie considérablement d'un patient à l'autre mais elle dépasse rarement 1,0 mg/jour (soit 3 UI/jour).

4.3 Contre-indications

Processus tumoral connu et évolutif.

En cas d'antécédent de tumeur cérébrale, tout traitement antitumoral devra être terminé et les lésions intracrâniennes stabilisées avant de commencer un traitement.

Grossesse et allaitement. Voir section 4.6.

Hypersensibilité à la somatropine ou à l'un des excipients.

Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique, le traitement par <Nom de fantaisie> doit être suspendu en cas de transplantation rénale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Les enfants traités par <Nom de fantaisie> doivent être suivis régulièrement par un médecin spécialisé dans la croissance. Le traitement par <Nom de fantaisie> doit être instauré par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'insuffisance en hormone de croissance. Ceci est également valable pour le suivi des cas de syndrome de Turner, d'insuffisance rénale chronique, et du retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel. Les données sur la taille adulte définitive après traitement par <Nom de fantaisie> sont indisponibles (pour les enfants présentant un syndrome de Turner) ou limitées (pour les enfants présentant une insuffisance rénale chronique).

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

La posologie chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique est individuelle et doit être adaptée en fonction de la réponse individuelle au traitement.

Le retard de croissance lié à l'insuffisance rénale doit être clairement établi avant traitement par <Nom de fantaisie> par le suivi de la croissance sous un traitement conservateur optimal de l'insuffisance rénale pendant un an. Le traitement de l'insuffisance rénale devra être maintenu et si besoin associé à la dialyse pendant la durée du traitement par <Nom de fantaisie>.

Les patients ayant une insuffisance rénale chronique développent habituellement une dégradation progressive de la fonction rénale. Par prudence, lors du traitement par <Nom de fantaisie>, la fonction rénale doit être surveillée pour dépister une dégradation excessive ou une augmentation de la filtration glomérulaire (qui pourrait être une hyperfiltration).

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

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 (antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, acanthosis nigricans), un test d'hyperglycémie provoqué par voie orale doit être réalisé. Si un diabète clinique apparaît l'hormone de croissance ne devra pas être administrée.

Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer les taux d'IGF-I avant d'instaurer le traitement et par la suite de le faire 2 fois par an. Si sur des mesures répétées les taux d'IGF-I sont supérieurs à +2 DS par rapport aux normes par âge et stade pubertaire, le ratio IGF-I/IGFBP-3 devrait être pris en considération pour l'ajustement de la dose.

L'expérience en ce qui concerne l'initiation du traitement chez les enfant nés petits pour l'âge gestationnel juste avant la puberté est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'initier le traitement juste avant la puberté.

L'expérience chez les patients atteints du syndrome de Sylver Russel est limitée.

Une partie de gain de taille chez les enfant nés petits pour l'âge gestationnel traités par l'hormone de croissance pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que de la taille finale ne soit atteinte.

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

Les taux sériques de thyroxine peuvent chuter lors du traitement par <Nom de fantaisie> à cause d'une augmentation de la désiodation périphérique de T4 en T3.

Chez les patients atteints de maladie hypophysaire évolutive une hypothyroïdie peut se développer.

Les patients atteints du syndrome de Turner présentent un risque accru de développement d'hypothyroïdie hypophysaire lié à des anticorps anti-thyroïdiens.

Sachant que l'hypothyroïdie interfère avec le traitement par «Dénomination», les patients doivent faire contrôler régulièrement leur fonction thyroïdienne et doivent recevoir des hormones thyroïdiennes en traitement de substitution si nécessaire.

Chez les patients sous insuline, la posologie de l'insuline peut être adaptée après le début du traitement par <Nom de fantaisie>.

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

Certains 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 l'hormone de croissance. Sur la base des données sur 10 ans, il n'y a pas de risque de développement de leucémie lors du traitement par la somatropine.

Chez les patients en rémission complète de tumeurs ou de maladies malignes, le traitement par l'hormone de croissance n'a pas été associé à une augmentation du taux de rechute. Néanmoins, les patients qui sont arrivés à une rémission complète d'une maladie maligne doivent être suivis sérieusement en vue d'une éventuelle rechute après le début du traitement par <Nom de fantaisie>.

Les patients ayant des troubles endocriniens ont un risque accru d'épiphysiolyse et la maladie de Legg-Calvé-Perthes peut atteindre plus souvent les patients de petite taille. Les médecins et les parents doivent être alertés en cas de survenue d'une boiterie ou d'une douleur de la hanche ou du genou (symptômes de ces maladies).

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

En cas de céphalées sévères ou répétées, de troubles visuels, de nausées et/ou vomissements, il est recommandé d'effectuer un fond d'oeil à la recherche d'un oedème papillaire. En cas d'oedème papillaire confirmé, il faut envisager un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne et le traitement par l'hormone de croissance sera interrompu si nécessaire.

A l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de données pour orienter la décision clinique chez les patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par hormone de croissance est ré-instauré, une surveillance attentive à la recherche de signes d'hypertension intracrânienne est nécessaire.

Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte est une maladie chronique qui doit être traitée comme telle, cependant, les données chez les patients ayant un déficit en hormone de croissance âgés de plus de 60 ans, traités depuis plus de cinq ans sont encore limitées.

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

L'administration concomitante de glucocorticoïdes peut ralentir la croissance et inhiber l'effet de <Nom de fantaisie> sur la croissance. L'effet de l'hormone de croissance sur la taille définitive peut aussi être influencé par un traitement simultané avec d'autres hormones, comme les gonadotrophines, les stéroïdes anabolisants, les estrogènes et les hormones thyroïdiennes.

4.6 Grossesse et allaitement

Actuellement, les données sur la sécurité du traitement par la somatropine pendant la grossesse sont insuffisantes. La possibilité de la sécrétion de somatropine dans le lait ne peut pas être écartée.

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

Aucun effet.

4.8 Effets indésirables

Une rétention hydrique avec des oedèmes périphériques peut survenir et notamment chez les adultes un syndrome du canal carpien peut apparaître. Ces symptômes sont normalement transitoires et dépendent de la posologie utilisée mais peuvent nécessiter une diminution de la dose.

Des arthralgies modérées, des douleurs musculaires et des paresthésies peuvent également survenir chez l'adulte mais en général ces symptômes sont autolimitants.

Les effets secondaires chez les enfants sont rares. La base de données concernant <Nom de fantaisie> comporte des données sur les enfants traités jusqu'à huit ans. La céphalée a été rapportée avec une incidence de 0,04 par année patient.

Un nombre très faible de patients traités par <Nom de fantaisie> développe des anticorps anti-hormone de croissance. Les capacités de liaison de ces anticorps et leur nombre sont très faibles et leur présence après l'administration de <Nom de fantaisie> n'a pas de retentissement sur la croissance.

Une réaction locale au site d'injection peut survenir pendant le traitement par <Nom de fantaisie>.

Quelques rares cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été rapportés.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'information sur le surdosage et l'intoxication.

Un surdosage aigu peut entraîner initialement 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 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe ATC : H01 AC 01

<Nom de fantaisie> 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 2 ponts disulfures et sa masse moléculaire est de 22 000 Daltons environ.

Les effets principaux de <Nom de fantaisie> sont la stimulation de la croissance osseuse et somatique ainsi qu'un effet important sur les processus métaboliques.

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-I (Insuline-like Growth Factor I) qui est produit dans tous les tissus de l'organisme, essentiellement dans le foie. IGF-I se fixe à plus de 90% aux protéines liantes (IGFBP's), la principale d'entre elles étant l'IGFBP-3.

Cette hormone a un effet lipolytique et un effet protecteur de protéine qui devient particulièrement important pendant le stress.

La somatropine favorise également le renouvellement osseux objectivé par une augmentation des taux plasmatiques des marqueurs 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.

Lors d'études cliniques sur des enfants nés petits pour l'âge gestationnel, des dosages de 0,033 et 0,067 mg/kg/jour ont été utilisés 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 DS (0,033 mg/kg/jour) et +2,19 DS (0,067 mg/kg/jour).

Les données de la littérature suggèrent une croissance tardive de 0,5 DS chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel non traités et sans rattrapage de croissance.

Les données de sécurité à long terme sont encore limitées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après perfusion intraveineuse de <Nom de fantaisie> (33 ng/kg/min pendant 3 heures) chez 9 patients présentant un déficit en hormone de croissance, les résultats ont été les suivants : $\frac{1}{2}$ vie sérique : 21,1 \pm 1,7 min ; clairance métabolique : 2,33 \pm 0,58 ml/kg/min ; volume de distribution : 67,6 \pm 14,6 ml/kg.

5.3 Données de sécurité précliniques

<A compléter si besoin>

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

<A compléter si besoin>

6.2 Incompatibilités

<A compléter si besoin>

6.3 Durée de conservation

<A compléter si besoin>

6.4 Précautions particulières de conservation

<A compléter si besoin>

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

<A compléter si besoin>

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

<A compléter si besoin>

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

<A compléter si besoin>

8 NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

<A compléter si besoin>

9 date de PREMIERE autorisation/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

<A compléter si besoin>

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<A compléter si besoin>