

MONOGRAPHIE

Pr Norditropin[®] SimpleXx[®]

Solution injectable de somatropine

Cartouche

5 mg/1,5 mL, 10 mg/1,5 mL et 15 mg/1,5 mL

Pr Norditropin NordiFlex[®]

Solution injectable de somatropine

Stylo prérempli jetable

5 mg/1,5 mL, 10 mg/1,5 mL et 15 mg/1,5 mL

Hormone de croissance

Novo Nordisk Canada Inc.
2680, avenue Skymark, bureau 300
Mississauga (Ontario)
L4W 5L6
www.novonordisk.ca

Date d'approbation :

09 avril 2015

Numéro de contrôle : 181162

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	30
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ESSAIS CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	39
TOXICOLOGIE	41
RÉFÉRENCES	51
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	53

Pr Norditropin® SimpleXx®

Solution injectable de somatropine

Cartouche

Pr Norditropin NordiFlex®

Solution injectable de somatropine

Stylo prérempli jetable pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Sous-cutanée	Solution : 5 mg/1,5 mL, 10 mg/1,5 mL et 15 mg/1,5 mL	<i>Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

Norditropin® contient de la somatropine, une hormone polypeptidique produite par génie génétique. Cette hormone est synthétisée par une souche spéciale de la bactérie *E. coli*, qui a été modifiée par l'ajout d'un plasmide porteur du gène de l'hormone de croissance humaine. L'hormone de croissance humaine (hGH) recombinante contient la même séquence de 191 acides aminés que l'hormone de croissance humaine produite naturellement par l'hypophyse.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Norditropin® SimpleXx® (somatropine) et **Norditropin NordiFlex®** (somatropine) sont indiqués chez les patients pédiatriques dans :

- Le traitement de longue durée du retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance endogène (déficit en hormone de croissance). Les études cliniques pivots n'ont pas inclus d'enfants de moins de 3 ans;
- Le traitement des troubles de croissance (écart type pour la taille actuelle < -2) chez les enfants de petite taille, nés petits pour l'âge gestationnel, dont l'écart type pour le poids et/ou

la taille de naissance était inférieure à -2 et qui n'ont pas rattrapé leur retard de croissance (écart type pour la vitesse de croissance < 0 au cours de la dernière année) à l'âge de 2 ans ou plus.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du récipient. Pour la liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
- L'hormone de croissance ne doit pas être administrée à des patients présentant un état critique aigu à cause de complications d'une chirurgie cardiaque ou abdominale ou de multiples lésions traumatiques accidentelles, ou à des patients en insuffisance respiratoire aiguë. Les résultats d'études cliniques ont démontré que l'administration de doses élevées de l'hormone de croissance était associée à une augmentation considérable de la morbidité et de la mortalité chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- La somatropine est contre-indiquée chez les patients présentant le syndrome de Prader-Willi qui sont atteints d'obésité ou d'insuffisance respiratoire graves ou qui ont des antécédents d'obstruction des voies respiratoires supérieures ou d'apnée du sommeil. Des cas de mort subite ont été signalés lors de l'administration de la somatropine à ces patients. **Norditropin**[®] n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques dans le traitement d'un retard de croissance lié à la présence génétiquement confirmée du syndrome de Prader-Willi (voir Mises en garde et précautions importantes).
- L'utilisation de l'hormone de croissance est déconseillée ou doit être interrompue en présence de toute activité néoplasique. Il faut terminer le traitement antitumoral avant d'instaurer le traitement par l'hormone de croissance.
- Les tumeurs intracrâniennes doivent être stables, le traitement antitumoral doit être terminé et des signes de rémission doivent être présents avant l'instauration du traitement par l'hormone de croissance. Il faut examiner les patients fréquemment pour déceler toute progression ou réapparition de la pathologie sous-jacente.
- L'hormone de croissance ne doit pas être utilisée pour favoriser la croissance des patients pédiatriques dont les épiphyses sont soudées. L'hormone de croissance n'a aucun effet sur les parties cartilagineuses où a lieu la croissance d'un os long. Il faut cesser d'administrer l'hormone de croissance dans le traitement des troubles de la croissance pédiatriques dès que le patient atteint une taille adulte satisfaisante ou que les épiphyses sont soudées.
- Il faut éviter d'administrer l'hormone de croissance chez les patients atteints de rétinopathie diabétique proliférante ou pré-proliférante.
- Il faut interrompre le traitement par **Norditropin**[®] lors d'une greffe rénale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le traitement par somatropine doit être dirigé par un spécialiste ayant de l'expérience dans le diagnostic et la prise en charge des troubles de croissance.

Tout déplacement des produits à base d'hormone de croissance doit s'effectuer avec prudence et uniquement sous la surveillance du personnel médical.

Des cas de décès ont été associés à l'utilisation de l'hormone de croissance chez des patients pédiatriques atteints du syndrome de Prader-Willi et présentant un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité grave, antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, infections respiratoires non identifiées [c'est-à-dire, non diagnostiquées ou légèrement symptomatiques]. (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles congénitaux).

Généralités

- Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- Il est recommandé de vérifier régulièrement les concentrations du facteur de croissance insulinoïde 1 (IGF-1, acronyme pour *insulin-like growth factor-1*) et de les maintenir dans les limites normales pour l'âge et le sexe (voir Surveillance et examens de laboratoire).
- Comparativement à des patients sous placebo, une augmentation significative de la mortalité a été signalée chez des patients en état critique aigu recevant l'hormone de croissance à l'unité des soins intensifs à cause de complications d'une chirurgie à cœur ouvert ou abdominale, de multiples lésions traumatiques accidentelles ou d'une insuffisance respiratoire aiguë (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).
- Étant donné que **Norditropin**[®] s'administre par voie sous-cutanée, il faut changer de point d'injection d'une fois à l'autre pour limiter le risque de lipoatrophie.
- Pour éviter la transmission de maladies, les cartouches **Norditropin**[®] **SimpleXx**[®] et les stylos préremplis **Norditropin NordiFlex**[®] ne doivent pas être utilisés par plus d'une personne.
- Pour des instructions sur l'utilisation appropriée de **Norditropin**[®], consulter Renseignements à l'intention du patient et la PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.

Il n'a pas été démontré que l'hormone de croissance augmentait l'incidence de scoliose. Une progression de la scoliose peut se produire chez les patients pédiatriques qui connaissent une croissance rapide. Étant donné que l'hormone de croissance augmente le taux de croissance, les patients ayant des antécédents de scoliose doivent être surveillés en cas de progression de la scoliose au cours du traitement.

L'administration concomitante d'une glucocorticoïdothérapie peut inhiber la réponse à l'hormone de croissance et ne doit pas dépasser l'équivalent de 10 à 15 mg d'hydrocortisone par mètre carré de surface corporelle pendant le traitement par l'hormone de croissance.

Il faut mettre les patients recevant l'hormone de croissance au courant des risques et avantages possibles associés au traitement. Il faut aussi dire aux patients de communiquer avec leur médecin s'ils présentent le moindre effet secondaire ou désagrément pendant le traitement par l'hormone de croissance (voir Renseignements à l'intention du patient et PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

État critique aigu :

Des rapports font état d'une augmentation de la mortalité chez les patients présentant un état critique aigu à cause de complications d'une chirurgie à cœur ouvert ou abdominale ou de multiples lésions traumatiques accidentelles, ou chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë, après un traitement par la somatropine à des doses pharmacologiques (5,3 à 8 mg/jour). Deux essais cliniques contrôlés par placebo menés auprès de patients adultes non atteints d'un déficit en hormone de croissance (n = 522) mais traités pour ces états critiques aigus dans des unités de soins intensifs ont révélé une augmentation significative de la mortalité (41,9 % contre 19,3 %) chez les patients traités par la somatropine, comparativement aux patients sous placebo (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'innocuité de la poursuite d'un traitement par la somatropine chez des patients recevant des doses substitutives et qui présenteraient simultanément les états décrits ci-dessus n'a pas été établie. Par conséquent, il faut peser les bienfaits possibles de la poursuite du traitement contre les risques possibles dans le cas des patients en état critique aigu.

Carcinogénèse et mutagenèse

Norditropin[®] n'a fait l'objet d'aucune étude de mutagénicité ou de cancérogénicité.

Des cas de leucémie ont été signalés chez un petit nombre de patients atteints d'un déficit en hormone de croissance et suivant un traitement par l'hormone de croissance. Les données actuelles ne permettent pas aux experts de conclure que le traitement par l'hormone de croissance en est responsable. Une analyse du traitement par la somatropine menée auprès de 54 996 enfants suivis sur une période de 20 ans n'a révélé aucun risque accru de leucémie.

Néoplasmes :

Le traitement par l'hormone de croissance pourrait s'accompagner d'un risque accru d'apparition d'un néoplasme.

Il n'existe pas de données probantes appuyant l'existence d'un risque plus élevé d'apparition de tumeurs malignes chez les patients traités par la somatropine. Il n'existe pas non plus de données probantes appuyant l'existence d'un risque plus élevé de réapparition de tumeurs malignes chez

les patients traités par la somatropine.

Néoplasmes secondaires chez les survivants d'un cancer pédiatrique :

Dans le cas des survivants d'un cancer pédiatrique, on a signalé un risque accru d'un second néoplasme (bénin ou malin) chez les patients traités par l'hormone de croissance. Le plus souvent, le second néoplasme est une tumeur intracrânienne, notamment un méningiome dans le cas des patients ayant reçu une radiothérapie à la tête pour leur premier néoplasme. Toutefois, toujours dans le cas des survivants d'un cancer pédiatrique, aucun risque accru de réapparition d'un cancer primitif n'a été signalé chez les patients traités par l'hormone de croissance.

Il faut surveiller de près les patients ayant déjà présenté une affection maligne afin de déceler tout signe de récurrence. Il faut interrompre le traitement par la somatropine dans les cas d'apparition ou de réapparition d'une affection maligne.

Appareil cardiovasculaire

Une rétention hydrique (œdème, arthralgie, syndrome du canal carpien) peut se produire (voir EFFETS INDÉSIRABLES/Généralités). Les manifestations cliniques de rétention hydrique sont généralement passagères et dépendent de la dose. Une diminution de la dose peut s'avérer nécessaire.

Troubles congénitaux

Syndrome de Prader-Willi :

Des cas d'apnée du sommeil et de décès ont été signalés après la mise en route d'un traitement par l'hormone de croissance chez des patients pédiatriques atteints du syndrome de Prader-Willi et présentant un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :

- obésité grave,
- antécédents d'obstruction des voies respiratoires supérieures ou d'apnée du sommeil, ou
- infections respiratoires non identifiées (c'est-à-dire, non diagnostiquées ou légèrement symptomatiques).

Le risque pourrait être plus élevé chez les patients de sexe masculin présentant un ou plusieurs de ces facteurs que chez les patients de sexe féminin.

Avant d'instaurer le traitement par l'hormone de croissance chez des patients atteints du syndrome de Prader-Willi, il faut vérifier si des signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures et d'apnée du sommeil sont présents.

En cas d'apparition de signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures (y compris la survenue ou l'augmentation du ronflement) et/ou d'apnée du sommeil pendant le traitement, il faut interrompre le traitement et administrer au patient le traitement approprié.

Tous les patients atteints du syndrome de Prader-Willi et traités par l'hormone de croissance

devront également faire l'objet d'un contrôle pondéral efficace et être surveillés pour des signes d'infection respiratoire, qui devront être diagnostiqués le plus tôt possible et traités énergiquement (voir CONTRE-INDICATIONS).

Dépendance/Tolérance

Les personnes chez lesquelles l'hormone de croissance n'est pas indiquée et qui l'utilisent d'une façon incorrecte ou non approuvée risquent de produire des effets défavorables et cliniquement significatifs sur leur état de santé (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L'hormone de croissance n'est pas un agent qui induit la pharmacodépendance.

Système endocrinien et métabolisme

Pendant le traitement par l'hormone de croissance, il faut surveiller de près les patients diabétiques ou présentant une intolérance au glucose, car il se peut qu'on doive ajuster leur traitement antidiabétique (voir Surveillance et examens de laboratoire).

En présence d'une capacité d'insulinosécrétion insuffisante, le traitement par l'hormone de croissance risque d'entraîner le diabète de type 2 chez les adultes présentant des facteurs de risque pour l'insulino-résistance ou l'intolérance au glucose, tels que l'obésité et des antécédents familiaux de diabète de type 2, ainsi que chez ceux suivant une corticothérapie à fortes doses.

Chez les patients présentant un hypopituitarisme (déficits hormonaux multiples), l'hormonothérapie substitutive standard doit être étroitement surveillée lorsqu'un traitement par l'hormone de croissance est administré (voir Surveillance et examens de laboratoire).

Il peut arriver qu'une hypothyroïdie survienne pendant le traitement par l'hormone de croissance (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L'hormone de croissance peut avoir un effet sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes en augmentant la conversion périphérique de T4 en T3, et cet effet réducteur sur la T4 peut dénoter un début d'hypothyroïdie centrale chez les patients présentant un hypopituitarisme.

Les patients traités par l'hormone de croissance doivent subir une évaluation de la fonction thyroïdienne avant le début du traitement et régulièrement en cours de traitement, au moins une fois par année (voir Surveillance et examens de laboratoire).

Chez les patients présentant un déficit en hormone de croissance, une hypothyroïdie centrale (secondaire) peut devenir manifeste pour la première fois ou s'aggraver au cours du traitement par l'hormone de croissance. Si une hypothyroïdie est diagnostiquée pendant le traitement par l'hormone de croissance, il faut la corriger conformément à la pratique clinique.

Une épiphysiolyse fémorale supérieure survient plus fréquemment chez des patients présentant des troubles endocriniens, notamment un déficit en hormone de croissance. Tout enfant présentant soudain une claudication ou se plaignant d'une douleur à la hanche ou au genou au cours du traitement par l'hormone de croissance devra être soigneusement examiné (voir Surveillance et examens de laboratoire).

Note :

- Le traitement par l'hormone de croissance peut être suivi d'une hypoglycémie passagère, puis d'une hausse de la glycémie malgré des taux d'insuline élevés. Pour repérer les cas d'insulinorésistance, il faut être à l'affût de signes d'intolérance au glucose chez les patients.
- Le traitement par l'hormone de croissance peut avoir un effet sur le métabolisme des glucocorticoïdes, en inhibant l'enzyme microsomale 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11 β HSD-1), qui est nécessaire à la conversion de la cortisone en son métabolite actif, le cortisol, dans le tissu hépatique et adipeux. Les personnes chez lesquelles le déficit en hormone de croissance n'est pas traité présentent une hausse relative des taux de l'enzyme 11 β HSD-1 et du cortisol sérique. L'introduction d'un traitement par l'hormone de croissance peut donner lieu à l'inhibition de l'enzyme 11 β HSD-1 et à une baisse des concentrations sériques de cortisol. Par conséquent, une hyporéactivité surrénalienne centrale (secondaire) non diagnostiquée précédemment pourrait devenir évidente et une glucocorticoïdothérapie substitutive pourrait s'avérer nécessaire chez les patients traités avec des hormones de croissance.
- Les patients recevant une glucocorticoïdothérapie substitutive pour une hyposécrétion surrénalienne diagnostiquée précédemment pourraient avoir besoin d'une augmentation de leur dose d'entretien ou en cas de stress après l'instauration du traitement par l'hormone de croissance; cela serait particulièrement vrai dans le cas des patients traités par l'acétate de cortisone et la prednisone puisque la conversion de ces médicaments en leurs métabolites biologiquement actifs dépend de l'activité de l'enzyme 11 β HSD-1.
- L'hormone de croissance rehausse également l'activité de CYP3A4, un enzyme du cytochrome P450 qui joue un rôle dans le catabolisme des glucocorticoïdes. Par conséquent, le traitement par l'hormone de croissance pourrait à la fois révéler une pénurie jusqu'alors insoupçonnée de corticostimuline (ACTH) et nullifier l'effet de faibles doses substitutives de glucocorticoïdes utilisées en présence d'une insuffisance surrénalienne secondaire en réduisant la disponibilité du cortisol. Il faudra peut-être ajuster les doses de la glucocorticoïdothérapie substitutive et les doses administrées en cas de stress chez les patients entreprenant un traitement par l'hormone de croissance.

Système immunitaire

Réactions allergiques locales :

L'administration d'hormones de croissance occasionne parfois une rougeur, une enflure, de la douleur, une inflammation ou une démangeaison au point d'injection (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La plupart de ces réactions peu graves s'estompent habituellement en

quelques jours ou semaines. Elles peuvent survenir si l'injection est effectuée incorrectement (présence d'irritants dans l'agent utilisé pour nettoyer la peau ou technique d'injection médiocre) ou si le patient est allergique à l'hormone de croissance ou à l'un ou l'autre des excipients (voir CONTRE-INDICATIONS).

Dans de rares cas, l'administration sous-cutanée des produits à base d'hormone de croissance peut donner lieu à une lipoatrophie (dépression dans la peau) ou à une lipohypertrophie (grossissement ou épaississement du tissu). Il faut conseiller aux patients de consulter leur médecin s'ils remarquent l'un ou l'autre de ces phénomènes.

En changeant de point d'injection d'une fois à l'autre dans une zone donnée, on peut prévenir ou limiter ces réactions. Il peut arriver, dans de rares cas, que les réactions au point d'injection nécessitent l'arrêt du traitement.

Réactions systémiques :

Des réactions allergiques systémiques sont rarement survenues en association à un traitement par l'hormone de croissance. Ces réactions peuvent être caractérisées par une éruption généralisée (avec prurit), un essoufflement, une respiration sifflante, un œdème de Quincke et une chute de la tension artérielle (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Des cas d'allergie généralisée graves, notamment une réaction anaphylactique, peuvent mettre la vie en danger (voir CONTRE-INDICATIONS). En cas de toute réaction d'hypersensibilité ou allergique grave, il faut interrompre immédiatement le traitement par l'hormone de croissance et amorcer le traitement approprié, conformément aux lignes directrices générales.

Production d'anticorps :

Comme c'est le cas en présence de toute protéine exogène, une faible proportion de patients pourraient produire des anticorps pendant le traitement par l'hormone de croissance. Les patients ayant manifesté une réaction allergique à d'autres hormones de croissance commerciales pourraient présenter une réaction allergique à **Norditropin**[®] (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Si on observe un ralentissement de la croissance non attribuable à une autre cause, le médecin doit songer à faire passer au patient un test de dépistage d'anticorps contre l'hormone de croissance (voir Surveillance et examens de laboratoire).

Hypertension intracrânienne

De très rares cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été signalés. Il conviendra dans certains cas de cesser le traitement par l'hormone de croissance.

De l'hypertension intracrânienne accompagnée d'un œdème papillaire, de troubles visuels, de céphalées, de nausées et/ou de vomissements a été signalée chez un petit nombre de patients traités par des produits à base d'hormone de croissance. Les symptômes apparaissaient habituellement dans les huit semaines suivant le début du traitement. Dans tous les cas signalés,

les signes et les symptômes d'hypertension intracrânienne ont disparu rapidement après l'arrêt du traitement ou une réduction de la dose de l'hormone de croissance.

Un examen ophtalmoscopique est recommandé lors de l'instauration du traitement par l'hormone de croissance, puis périodiquement au cours du traitement.

Appareil locomoteur

Le signe du pli cutané (gonflement non œdémateux, particulièrement au niveau des mains et des pieds) et l'inconfort musculosquelettique (douleur, enflure et/ou rigidité) sont parfois plus marqués pendant le traitement par l'hormone de croissance (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Ces symptômes peuvent s'estomper spontanément, sous l'effet d'un traitement analgésique ou après une réduction de la dose (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il arrive parfois que le syndrome du canal carpien survienne pendant le traitement par l'hormone de croissance (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Si la diminution de la dose de l'hormone de croissance ne suffit pas à dissiper les symptômes du syndrome du canal carpien, il est recommandé de mettre fin au traitement.

Pancréatite chez les enfants

Le risque de pancréatite serait plus élevé chez les enfants traités par l'hormone de croissance que chez les adultes. Bien qu'elle soit rare, il faut songer à la possibilité d'une pancréatite chez les enfants présentant des douleurs abdominales pendant le traitement par l'hormone de croissance.

Dysfonction rénale, hépatique, pancréatique ou des voies biliaires

L'innocuité de Norditropin[®] n'a pas été établie chez les patients présentant une dysfonction rénale, hépatique, pancréatique ou des voies biliaires.

Il se peut qu'on doive ajuster la dose de l'hormone de croissance chez les patients présentant une dysfonction rénale, hépatique, pancréatique ou des voies biliaires.

Études sur la reproduction

Norditropin[®] n'a pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées en ce qui concerne les effets sur la reproduction. Pour les données tirées d'études menées sur des animaux, voir TOXICOLOGIE.

Interactions médicamenteuses

La prudence est recommandée lorsque l'hormone de croissance est administrée en association avec des composés qui sont métabolisés par les enzymes hépatiques du CYP450, notamment CYP3A4 (p. ex., corticoïdes, stéroïdes sexuels, anticonvulsivants, cyclosporine) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il est conseillé de surveiller les patients de près lorsque l'hormone de croissance est administrée

en association avec des médicaments connus pour être métabolisés par les enzymes hépatiques du CYP450, notamment CYP3A4.

L'administration concomitante d'une glucocorticoïdothérapie peut inhiber l'effet de l'hormone de croissance. Il faudra ajuster avec soin la dose de la glucocorticoïdothérapie substitutive dans le cas des enfants présentant à la fois un déficit en hormone de croissance et une pénurie de corticostimuline (ACTH) afin d'éviter un effet inhibiteur sur la croissance.

L'administration de doses élevées d'androgènes, d'œstrogènes ou de stéroïdes anabolisants peut accélérer la maturation des os et freiner la croissance.

Le patient doit consulter son médecin lors de l'utilisation de médicaments autres que les produits à base d'hormone de croissance (voir Renseignements à l'intention du patient et PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Renseignements à l'intention du patient

Il faut mettre le patient et/ou ses parents au courant des avantages et désavantages possibles du traitement par l'hormone de croissance, notamment en mentionnant les effets secondaires possibles. Si le médecin détermine que l'administration de l'hormone de croissance à domicile est souhaitable, il doit offrir au patient ou aux parents des instructions concernant l'emploi et l'entreposage des dispositifs d'injection, expliquer la façon de procéder lors des voyages et fournir d'autres renseignements pertinents (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Les femmes ou adolescentes suivant un traitement par l'hormone de croissance doivent aviser leur médecin si elles sont enceintes ou songent à le devenir. Il faut surveiller avec soin la réponse au traitement et la santé générale dans le cas des patientes enceintes (voir Populations particulières et PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Populations particulières

Pédiatrie :

La stimulation de la croissance longitudinale chez l'enfant ne peut être envisagée qu'avant la soudure des épiphyses. Une épiphysiolyse fémorale supérieure surviendrait plus fréquemment chez des patients présentant des troubles endocriniens, notamment un déficit en hormone de croissance. Tout enfant présentant soudain une claudication au cours du traitement par l'hormone de croissance devra être soigneusement examiné.

Femmes enceintes :

L'administration de l'hormone de croissance chez des femmes enceintes n'a pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées. Par conséquent, on ne doit utiliser **Norditropin**[®] chez les femmes enceintes que dans les cas où le produit est nettement indiqué. Le traitement doit alors

s'administrer sous la surveillance d'un médecin.

Consulter la section TOXICOLOGIE pour connaître les effets observés lors des études sur la reproduction menées chez des animaux.

On n'a pas mené d'études sur la reproduction auprès de sujets humains. L'éventualité d'un effet nocif de l'hormone de croissance sur le fœtus lors de son administration à une femme enceinte ou sur la capacité de reproduction n'est pas connue. L'hormone de croissance ne doit être administrée aux femmes enceintes que si les avantages l'emportent sur les risques.

Les patientes suivant un traitement par l'hormone de croissance doivent aviser leur médecin si elles sont enceintes ou songent à le devenir.

Femmes qui allaitent :

On ignore si les hormones de croissance sont excrétées dans le lait humain. L'administration d'hormones de croissance chez des femmes allaitant n'a pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées. Par conséquent, il faut utiliser les hormones de croissance avec prudence chez les femmes qui allaitent.

En raison de son poids moléculaire important, il est peu probable que la somatropine passe intacte dans le lait maternel et donc que la protéine intacte soit absorbée à partir des voies gastro-intestinales du nouveau-né. Cependant, la sécrétion des métabolites du médicament dans le lait maternel n'a pas fait l'objet d'études. Comme un grand nombre de médicaments sont excrétés dans le lait humain, la prudence s'impose lorsque l'hormone de croissance est administrée à une femme qui allaite.

Gériatrie :

L'innocuité et l'efficacité de **Norditropin**[®] chez des patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été évaluées dans des études cliniques.

Il se peut que les patients âgés soient plus susceptibles de présenter des effets indésirables.

Les sujets obèses sont plus susceptibles de manifester des effets indésirables lors d'un traitement basé sur le poids corporel.

Surveillance et examens de laboratoire

Pendant le traitement par l'hormone de croissance, il faut tenir compte de la nécessité de vérifier régulièrement les concentrations du facteur de croissance insulinoïde 1 (IGF-1, acronyme pour *insulin-like growth factor-1*) et de les maintenir dans les limites normales pour l'âge et le sexe.

Avant d'instaurer le traitement par l'hormone de croissance chez des patients atteints du syndrome de Prader-Willi, il faut vérifier si des signes d'obstruction des voies respiratoires

supérieures et d'apnée du sommeil sont présents. En cas d'apparition de signes d'obstruction des voies respiratoires supérieures (y compris la survenue ou l'augmentation du ronflement) et/ou d'apnée du sommeil pendant le traitement, il faut interrompre le traitement. Tous les patients atteints du syndrome de Prader-Willi et traités par l'hormone de croissance devront également faire l'objet d'un contrôle pondéral efficace et être surveillés pour des signes d'infection respiratoire, qui devront être diagnostiqués le plus tôt possible et traités énergiquement.

Étant donné que l'hormone de croissance humaine provoque parfois une insulino-résistance, il faut être à l'affût de tout signe d'intolérance au glucose. Pendant le traitement par l'hormone de croissance, il faut surveiller de près les patients diabétiques ou présentant une intolérance au glucose. Chez les patients présentant un hypopituitarisme (déficits hormonaux multiples), l'hormonothérapie substitutive standard doit être étroitement surveillée lorsqu'un traitement par l'hormone de croissance est administré.

Il peut arriver qu'une hypothyroïdie survienne pendant le traitement par l'hormone de croissance. Une hypothyroïdie dont le traitement n'est pas adéquat peut compromettre une réponse optimale à l'hormone de croissance. Les patients traités par l'hormone de croissance doivent subir une évaluation de la fonction thyroïdienne avant le début du traitement et régulièrement en cours de traitement. Lorsque cela est indiqué, une hormonothérapie thyroïdienne doit être amorcée.

Les taux sériques de phosphore inorganique, de phosphatase alcaline et de parathormone (PTH) peuvent augmenter après le traitement par l'hormone de croissance.

Il faut surveiller les patients suivant un traitement par l'hormone de croissance afin de déceler l'apparition de toute nouvelle affection maligne. Il faut interrompre le traitement dans les cas d'apparition d'une nouvelle tumeur ou de signes de récurrence.

Il faut vérifier l'âge osseux régulièrement pendant l'administration de l'hormone de croissance, surtout dans le cas des patients ayant atteint la puberté et/ou recevant une hormonothérapie thyroïdienne substitutive concomitante. La maturation des épiphyses pourrait s'effectuer rapidement dans de telles circonstances.

Il faut examiner fréquemment les patients présentant un déficit en hormone de croissance attribuable à une lésion intracrânienne pour déceler toute progression ou réapparition de la pathologie sous-jacente.

Le médecin doit examiner soigneusement et régulièrement les patients présentant une tumeur intracrânienne ou extracrânienne en rémission qui suivent un traitement par l'hormone de croissance. Le médecin traitant doit signaler à Santé Canada les patients chez lesquels il y a survenue d'un néoplasme.

Dans le cas des enfants de petite taille et nés petits pour l'âge gestationnel, il faut écarter les autres raisons médicales ou les autres traitements pouvant expliquer le trouble de croissance, avant d'amorcer le traitement par l'hormone de croissance.

Dans le cas des patients nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-1 avant d'instaurer le traitement, puis de le faire deux fois par an. Si, sur des mesures répétées, les taux d'IGF-1 sont supérieurs à un écart type de +2 par rapport aux valeurs de référence pour l'âge et le stade pubertaire, le rapport IGF-1/IGFBP-3 pourrait être pris en considération pour l'ajustement de la dose.

L'expérience est limitée en ce qui concerne l'instauration du traitement chez des patients nés petits pour l'âge gestationnel et approchant la puberté. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'amorcer le traitement près du début de la puberté. L'expérience est également limitée dans le cas des patients nés petits pour l'âge gestationnel et présentant le syndrome de Silver-Russel.

Lors du traitement par la somatropine d'enfants de petite taille et nés petits pour l'âge gestationnel, il peut arriver que le gain de taille obtenu soit perdu si le traitement est interrompu avant l'atteinte de la taille définitive.

Dans les cas d'œdème persistant ou de paresthésie grave, il faut réduire la dose pour éviter la survenue du syndrome du canal carpien. Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte est un trouble chronique et doit être traité en conséquence. Cependant, l'expérience auprès de patients de plus de soixante ans est limitée, tout comme l'expérience du traitement sur une période prolongée.

L'administration de l'hormone de croissance est suivie d'une hypoglycémie passagère, soit d'environ deux heures, puis d'une hausse de la glycémie commençant deux à quatre heures après l'administration, malgré des taux d'insuline élevés. Pour repérer les cas d'insulinorésistance, il faut être à l'affût de signes d'intolérance au glucose chez les patients.

L'hypertension intracrânienne idiopathique est maintenant reconnue comme une complication (habituellement au début du traitement) du traitement par l'hormone de croissance. Le diagnostic est fondé sur des symptômes cliniques tels que céphalées intenses, persistantes ou répétées, troubles visuels, nausées et/ou vomissements, œdème papillaire et sur leur relation temporelle avec l'administration de l'hormone de croissance. Les médecins et les parents doivent être à l'affût de symptômes pertinents comme les maux de tête et les problèmes visuels chez les patients suivant le traitement par l'hormone de croissance. Un examen ophtalmoscopique doit être effectué systématiquement avant l'instauration du traitement par l'hormone de croissance pour exclure un œdème papillaire préexistant, et on devra répéter l'examen en cas de doute clinique. Si un œdème papillaire est confirmé par l'ophtalmoscopie, il faut arrêter le traitement par l'hormone de croissance. L'hypertension intracrânienne idiopathique s'estompe rapidement une fois le traitement interrompu. Le traitement par l'hormone de croissance peut alors être repris à une

dose plus faible. Si le traitement est réinstauré, il faut surveiller le patient de près au cas où des symptômes d'hypertension intracrânienne réapparaîtraient. Le cas échéant, il faut cesser le traitement. Il n'existe pas assez de données probantes à l'heure actuelle pour guider la prise de décisions cliniques après la résolution d'une hypertension intracrânienne.

La maladie de Legg-Perthes-Calvé surviendrait plus fréquemment chez les patients de petite taille.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les manifestations indésirables qui sont apparues le plus souvent dans les deux principales études pédiatriques sur le déficit en hormone de croissance (DHC) sont des infections de gravité légère ou modérée, habituellement observées chez les enfants. Les manifestations indésirables qui sont apparues le plus souvent dans les deux principales études menées chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel sont des infections communes de l'enfance, telles que bronchite, pharyngite, gastro-entérite, otite moyenne, grippe et infection des voies respiratoires supérieures.

Généralités

Les patients atteints d'un déficit en hormone de croissance se distinguent par un déficit du volume extracellulaire. Lorsqu'un traitement par la somatropine est entrepris, ce déficit est corrigé. Une rétention hydrique avec œdème périphérique peut survenir, notamment chez les adultes. Des paresthésies, des douleurs musculaires et des arthralgies légères peuvent également survenir, mais elles s'estompent habituellement sans traitement. Ces symptômes sont généralement passagers, dépendent de la dose utilisée et peuvent nécessiter une diminution temporaire de la dose.

Chez les enfants, les effets indésirables sont peu fréquents ou rares.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés durant ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.

Essais cliniques sur le déficit en hormone de croissance (DHC) chez des sujets pédiatriques

L'innocuité de la somatropine a été évaluée chez 697 sujets atteints d'un déficit en hormone de croissance, y compris 150 enfants dans le cadre des deux essais pivots et 547 enfants dans le cadre des essais de soutien sur le DHC. Les deux essais pivots comportaient un traitement par **Norditropin**[®] d'une durée maximale de deux ans, à des doses allant jusqu'à 0,10 mg/kg/jour.

Pour une liste des effets indésirables, se reporter au tableau 1-1.

Tableau 1-1 : Résumé des effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % dans les essais menés auprès d'enfants atteints de DHC

	Étude 1 (DHC)			Étude 2 (DHC)		
	0,025 mg/kg/jour	0,050 mg/kg/jour	0,100 mg/kg/jour	Écart type de l'IGF-1 [-0,5 à +0,5]	Écart type de l'IGF-1 [+1,5 à +2,5]	Dose habituelle 0,040 mg/kg/jour
Nombre de sujets	31	35	31	26	18	9
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Effet indésirable	5 (16,1)	9 (25,7)	5 (16,1)	12 (46,2)	9 (50,0)	3 (33,3)
Point d'administration						
Abcès au point d'injection	-	-	-	1 (3,8)	-	-
Atrophie au point d'injection	-	-	-	1 (3,8)	-	-
Hématome au point d'injection	-	-	-	3 (11,5)	3 (16,7)	1 (11,1)
Inflammation au point d'injection	1 (3,2)	2 (5,7)	-	-	-	-
Douleur au point d'injection	-	2 (5,7)	-	2 (7,7)	1 (5,6)	-
Réaction au point d'injection	-	-	-	1 (3,8)	-	-
Corps entier						
Œdème facial	-	-	-	1 (3,8)	1 (5,6)	-
Douleur thoracique	-	-	-	-	1 (5,6)	-
Douleur à la jambe	-	-	-	-	1 (5,6)	1 (11,1)
Douleur	1 (3,2)	1 (2,9)	-	1 (3,8)	-	-
Fièvre	-	-	1 (3,2)	-	-	-
Système endocrinien						
Gynécomastie	1 (3,2)	1 (2,9)	-	-	-	-
Hypothyroïdie	1 (3,2)	-	-	-	-	-
Fœtus						
Nævus	-	-	-	-	2 (11,1)	-
Appareil gastro-intestinal						
Vomissements	-	-	-	-	1 (5,6)	1 (11,1)
Métabolisme et nutrition						
Œdème périorbitaire	1 (3,2)	-	1 (3,2)	-	-	-
Cachexie	-	1 (2,9)	-	-	-	-
Hyperglycémie	-	-	-	-	1 (5,6)	-
Appareil locomoteur						
Arthralgie	-	1 (2,9)	-	1 (3,8)	-	-
Maladie osseuse	-	-	1 (3,2)	-	1 (5,6)	-
Douleurs squelettiques	-	-	-	1 (3,8)	-	-
Système nerveux						
Céphalées	-	-	-	4 (15,4)	3 (16,7)	1 (11,1)
Crampes dans les jambes	-	-	-	1 (3,8)	-	-
Hyperkinésie	-	1 (2,9)	-	-	-	-
Hypertension intracrânienne	-	1 (2,9)	-	-	-	-
Troubles psychiatriques						
Nervosité	-	-	-	1 (3,8)	-	-
Mécanismes de résistance						
Infection virale	-	-	1 (3,2)	-	-	-
Appareil respiratoire						
Pharyngite	-	-	1 (3,2)	-	-	-
Rhinite	-	-	1 (3,2)	-	-	-

	Étude 1 (DHC)			Étude 2 (DHC)		
	0,025 mg/kg/jour	0,050 mg/kg/jour	0,100 mg/kg/jour	Écart type de l'IGF-1 [-0,5 à +0,5]	Écart type de l'IGF-1 [+1,5 à +2,5]	Dose habituelle 0,040 mg/kg/jour
Termes secondaires						
Erreur de médication	-	-	-	2 (7,7)	-	-
Autres manifestations	-	-	-	1 (3,8)	-	1 (11,1)
Peau et annexes cutanées						
Affection cutanée	1 (3,2)	-	-	-	-	-
Éruption cutanée	-	1 (2,9)	-	-	-	-
Alopécie	-	-	-	-	-	1 (11,1)
Leucocytes et système réticulo- endothélial						
Lymphadénopathie	-	-	-	-	1 (5,6)	-

N : Nombre de sujets ayant présenté l'effet indésirable

% : Pourcentage de sujets ayant présenté l'effet indésirable

Le profil d'innocuité global de **Norditropin**[®] chez les enfants de petite taille présentant un déficit en hormone de croissance était similaire dans les essais. **Norditropin**[®] était sûr et bien toléré. Les manifestations indésirables les plus fréquentes étaient des infections de gravité légère ou modérée habituellement observées chez les enfants. La majorité des manifestations indésirables étaient peu susceptibles d'être liées au médicament à l'étude. Rien n'indiquait une relation entre les manifestations indésirables et l'amplitude de la dose dans l'intervalle étudié. La plupart des enfants se sont remis des manifestations indésirables.

Essais cliniques chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel

L'innocuité de la somatropine a été évaluée chez 151 enfants nés petits pour l'âge gestationnel, dans le cadre de deux essais cliniques. Le premier essai consistait en une étude de longue durée menée auprès de 53 enfants de petite taille, nés petits pour l'âge gestationnel et non atteints d'un déficit en hormone de croissance; et le second essai a regroupé 98 enfants japonais de petite taille, nés petits pour l'âge gestationnel et non atteints d'un déficit en hormone de croissance. Pour une liste des effets indésirables, se reporter au tableau 1-2.

Tableau 1-2 : Résumé des effets indésirables survenus à une fréquence $\geq 1\%$ dans les essais menés auprès d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel

	Étude 1 (de longue durée)		Étude 2 (de courte durée)		
	40/33*	80/67*	Groupe témoin non traité	33 µg/kg/jour	67 µg/kg/jour
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Effet indésirable	4 (15,4)	5 (18,5)	-	6 (15,8)	15 (39,5)
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques	-	-	-	-	1 (2,6)
Dysplasie épiphysaire multiple	-	-	-	-	1 (2,6)
Troubles généraux et liés au point d'administration	-	1 (3,7)	-	2 (5,3)	2 (5,3)
Douleur	-	1 (3,7)	-	-	-
Papules au point d'application	-	-	-	-	1 (2,6)
Cedème facial	-	-	-	1 (2,6)	-
Érythème au point d'injection	-	-	-	-	1 (2,6)
Prurit au point d'injection	-	-	-	-	1 (2,6)
Enflure au point d'injection	-	-	-	1 (2,6)	-
Urticaire au point d'injection	-	-	-	-	1 (2,6)
Système hépatobiliaire	-	-	-	-	1 (2,6)
Fonction hépatique anormale	-	-	-	-	1 (2,6)
Blessure, empoisonnement et complications de l'administration	-	-	-	1 (2,6)	-
Dislocation d'articulation	-	-	-	1 (2,6)	-
Examens	-	-	-	-	3 (7,9)
Test d'anticorps positif	-	-	-	-	2 (5,3)
Leucocytose	-	-	-	-	1 (2,6)
Métabolisme et nutrition	-	-	-	-	2 (5,3)
Intolérance au glucose	-	-	-	-	2 (5,3)
Tissus musculosquelettiques et conjonctifs	1 (3,8)	3 (11,1)	-	2 (5,3)	6 (15,8)
Arthralgie	-	1 (3,7)	-	-	4 (10,5)
Maladie osseuse	1 (3,8)	1 (3,7)	-	-	-
Douleurs aux extrémités	-	1 (3,7)	-	2 (5,3)	1 (2,6)
Douleurs de croissance	-	-	-	-	1 (2,6)
Système nerveux	-	-	-	1 (2,6)	1 (2,6)
Céphalées	-	-	-	1 (2,6)	-
Hypoesthésie	-	-	-	-	1 (2,6)
Appareil reproducteur et seins	2 (7,7)	2 (7,4)	-	-	-
Gynécomastie	2 (7,7)	2 (7,4)	-	-	-
Peau et tissus sous-cutanés	1 (3,8)	-	-	1 (2,6)	3 (7,9)
Hyperhidrose	1 (3,8)	-	-	-	-
Pelade	-	-	-	1 (2,6)	-
Hémorragie sous-cutanée	-	-	-	-	1 (2,6)
Prurit	-	-	-	-	1 (2,6)
Urticaire	-	-	-	-	1 (2,6)

N : Nombre de sujets ayant présenté l'effet indésirable

% : Pourcentage de sujets ayant présenté l'effet indésirable

* Pour le calcul de la dose en µg/kg/jour, les enfants ont reçu environ 40 µg/kg/jour et 80 µg/kg/jour pendant les deux premières années et environ 33 µg/kg/jour et 67 µg/kg/jour pendant le reste de l'essai.

Étude 1 (longue durée) :

Les manifestations indésirables les plus fréquentes étaient des infections communes de l'enfance, telles que bronchite, gastro-entérite, otite moyenne et infections des voies respiratoires supérieures. L'arthralgie, des douleurs abdominales, une maladie d'allure grippale, des douleurs et des céphalées étaient d'autres manifestations indésirables fréquentes. Les effets indésirables de **Norditropin**[®] étaient la gynécomastie, des maladies ou des douleurs osseuses, et une sudation accrue. Aucune différence manifeste n'a été observée entre les groupes posologiques. Une augmentation dose-dépendante de l'écart type moyen de l'IGF-1 à l'intérieur de l'intervalle de référence a été observée avec le traitement par **Norditropin**[®].

Étude 2 (courte durée) :

Les manifestations indésirables les plus fréquentes étaient des infections communes de l'enfance, telles que pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, bronchite, gastro-entérite, grippe et otite moyenne. Les effets indésirables fréquents du médicament étaient l'arthralgie et des douleurs aux extrémités. L'arthralgie et l'intolérance au glucose n'ont été signalées que dans le groupe recevant 0,067 mg/kg/jour. Les proportions de sujets présentant des manifestations indésirables quelconques ou des manifestations indésirables graves étaient comparables dans les trois groupes de traitement, mais le nombre de manifestations indésirables par sujet avait tendance à augmenter avec la dose dans les groupes de traitement actif.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Aucun changement cliniquement pertinent n'a été observé dans le métabolisme du glucose (HbA_{1c}, glycémie à jeun et insuline) pendant deux années de traitement par **Norditropin**[®]. Les variations par rapport au départ étaient mineures pour tous les groupes de traitement. Aucune différence majeure n'a été observée entre les groupes posologiques. Aucune tendance à l'apparition du diabète et aucun cas de diabète n'ont été signalés.

Les taux d'IGF-1 se sont normalisés au cours des deux années de traitement par **Norditropin**[®]. L'écart type de l'IGF-1 se situait à la limite inférieure ou en dessous des valeurs de référence dans les deux essais. Le traitement par **Norditropin**[®] a mené, au début, à de nettes augmentations de l'écart type de l'IGF-1 à l'intérieur de l'intervalle de référence (-2 à 2). Les nouveaux taux plus élevés ont persisté par la suite. Les augmentations de l'écart type de l'IGF-1 étaient fonction de la dose, les augmentations les plus importantes étant associées aux doses les plus élevées.

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament

Les effets indésirables suivants ont été signalés sur une base volontaire au sein d'une population dont la taille est indéterminée; il est par conséquent impossible d'en estimer la fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Les manifestations indésirables survenues après la mise en marché du médicament sont similaires à celles qui ont été observées au cours des essais cliniques sur **Norditropin**[®]. En plus des effets indésirables énumérés plus haut, ceux décrits ci-après ont été signalés spontanément et on les considère, dans l'ensemble, possiblement liés au traitement par **Norditropin**[®].

Hémopathies

Des cas de leucémie ont été signalés chez un petit nombre d'enfants souffrant d'un déficit en hormone de croissance et traités par la somatropine, par le somatrem (hormone de croissance humaine recombinante méthionylée) et par l'hormone de croissance d'origine hypophysaire. On ignore si ces cas de leucémie sont liés au traitement par l'hormone de croissance, à la pathologie du déficit en hormone de croissance ou à d'autres traitements associés, tels que la radiothérapie. Les données actuelles ne permettent pas aux experts de conclure que le traitement par l'hormone de croissance en soi est responsable de ces cas de leucémie. Le risque pour les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance, le cas échéant, reste à déterminer.

Troubles de l'oreille : Otite moyenne.

Troubles endocriniens : Hypothyroïdie; diminution des taux sériques de thyroxine (T4).

Quelques très rares cas de diminution des taux sériques de thyroxine ont été signalés durant un traitement par **Norditropin**[®] (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme). Une augmentation des taux sanguins de phosphatases alcalines peut être observée durant le traitement par **Norditropin**[®].

Troubles du système immunitaire : Des réactions d'hypersensibilité généralisée (p. ex., réactions anaphylactiques) ont été signalées dans de rares cas (moins de 1 patient sur 1000).

La formation d'anticorps contre la somatropine a rarement été observée au cours du traitement par **Norditropin**[®]. Les titres et la capacité de liaison de ces anticorps étaient très faibles et n'ont eu aucun effet sur la réponse de croissance à l'administration de **Norditropin**[®].

Examens de laboratoire : Augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline.

Troubles du métabolisme : Hyperglycémie.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Épiphysiolyse fémorale supérieure; maladie de Legg-Perthes-Calvé.

Troubles du système nerveux : Hypertension intracrânienne bénigne.

Autres : Les autres effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation appropriée de la somatropine : céphalées (enfants et adultes), gynécomastie (enfants) et pancréatite (enfants).

Tableau 1-3 : Résumé des rapports de pharmacovigilance sur des sujets atteints d'un déficit en hormone de croissance

	Signalement spontané			Signalement sollicité			Études publiées			Total		
	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E
Nombre de sujets	117			6			9			132		
Tous les épisodes indésirables	117	100	169	6	100	9	9	100	17	132	100	195
Léger	3	2,6	3	2	33,3	4	0	0,0	0	5	3,8	7
Modéré	5	4,3	6	2	33,3	2	0	0,0	0	7	5,3	8
Intense	18	15,4	26	0	0,0	0	0	0,0	0	18	13,6	26
Donnée manquante	96	82,1	134	2	33,3	3	9	100	17	107	81,1	154
Probable	7	6,0	18	0	0,0	0	1	11,1	1	8	6,1	19
Possible	57	48,7	71	1	16,7	1	3	33,3	4	61	46,2	76
Improbable	40	34,2	52	3	50,0	4	0	0,0	0	43	32,6	56
Impossible à évaluer	3	2,6	3	2	33,3	4	0	0,0	0	5	3,8	7
Relation inconnue	12	10,3	25	0	0,0	0	6	66,7	12	18	13,6	37
Rétabli	44	37,6	62	2	33,3	2	5	55,6	12	51	38,6	76
Stabilisé	1	0,9	1	0	0,0	0	0	0,0	0	1	0,8	1
Rétabli avec séquelles	5	4,3	5	0	0,0	0	0	0,0	0	5	3,8	5
Pas encore rétabli	43	36,8	62	2	33,3	2	3	33,3	4	48	36,4	68
Décédé	11	9,4	13	0	0,0	0	0	0,0	0	11	8,3	13
Résultat inconnu	24	20,5	26	2	33,3	5	1	11,1	1	27	20,5	32

Cinq épisodes indésirables signalés par les autorités réglementaires n'ont pas été inclus dans ce tableau. Le nombre d'épisodes a servi au calcul car on ignorait le nombre de sujets.

Tableau 1-4 : Rapports de pharmacovigilance sur des patients nés petits pour l'âge gestationnel

Type de rapport	Terme privilégié	Relation	Résultat
Essai clinique	Ostéochondrose	Possible/possible	Rétabli avec séquelles
Essai clinique	Syndrome néphrotique	Improbable/improbable	Stabilisé
Essai clinique	Glomérulonéphrite proliférative	Possible/improbable	Non rétabli
Essai clinique	Hypertrophie des amygdales	Possible/improbable	Rétabli
Signalement spontané	Trouble vasculaire rétinien	Improbable/improbable	Pas encore rétabli
Signalement spontané	Diabète insulino-dépendant	Improbable/improbable	Non rétabli
Signalement spontané	Enflure au point d'injection	Possible/possible	Rétabli

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration concomitante d'une glucocorticoïdothérapie inhibe les effets des produits renfermant de la somatropine sur la croissance. Il faudra ajuster avec soin la dose de la glucocorticoïdothérapie substitutive dans le cas des patients présentant une pénurie de corticostimuline (ACTH) afin d'éviter un effet inhibiteur sur la somatropine. Si une glucocorticoïdothérapie substitutive est nécessaire, il faut surveiller de près la posologie et l'observance thérapeutique afin d'éviter une insuffisance surrénalienne ou une inhibition des effets favorisant la croissance.

Chez les patients traités par la somatropine, une hyporéactivité surrénalienne secondaire non diagnostiquée précédemment pourrait devenir évidente et nécessiter une glucocorticoïdothérapie substitutive. De plus, les patients recevant une glucocorticoïdothérapie substitutive pour une hyposécrétion surrénalienne diagnostiquée précédemment pourraient avoir besoin d'une augmentation de leur dose d'entretien ou en cas de stress.

Le traitement par l'hormone de croissance augmenterait la clairance de l'antipyrine médiée par le l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) chez les humains. D'après une quantité limitée de données publiées sur les adultes présentant un déficit en hormone de croissance, l'administration de la somatropine augmenterait la clairance des composés métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. La clairance des composés métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome 450 (p. ex., corticoïdes, stéroïdes sexuels, anticonvulsivants, cyclosporine), serait particulièrement élevée, donnant lieu à une baisse des taux plasmatiques de ces composés. La signification clinique de cet effet n'est pas connue.

Une surveillance étroite est recommandée lorsque la somatropine est administrée en association avec des médicaments connus pour être métabolisés par les enzymes hépatiques du CYP450. Cependant, aucune étude formelle d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée.

Dans le cas des patients insulinotraités, il faudra peut-être ajuster la dose d'insuline après l'instauration du traitement par somatropine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-médicament

Tableau 1-5 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Acétate de cortisone/prednisone	Inhibition de la 11 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase de type 1 (11 β HSD-1)	Cela peut nécessiter une augmentation des doses initiales ou d'entretien ou en cas de stress des glucocorticoïdes. La transformation de l'acétate de cortisone et de la prednisone en métabolites biologiquement actifs dépend de l'activité de l'enzyme 11 β HSD-1.
Glucocorticoïdes	Réduction des effets de la somatropine sur la croissance	Chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et en glucocorticoïdes, l'administration de ces deux traitements devra être surveillée attentivement pour éviter une hyporéactivité surrénalienne et un effet inhibiteur sur la croissance.
Œstrogènes oraux	Réduction de l'efficacité de la somatropine	Chez les femmes sous œstrogénothérapie substitutive orale, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de somatropine pour atteindre l'objectif du traitement.
Insuline ou hypoglycémiant oraux	Diminution possible de l'efficacité de l'insuline ou des hypoglycémiant	L'ajustement de la dose d'insuline ou d'un agent oral peut s'avérer nécessaire lors de l'instauration du traitement par la somatropine.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-examen de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Un traitement par **Norditropin**[®] (somatropine) doit être supervisé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients pédiatriques dont la petite taille est liée à un déficit en hormone de croissance ou à un retard de croissance intra-utérin.
- Il faut évaluer soigneusement les antécédents de réactions d'hypersensibilité chez le patient avant d'effectuer l'injection (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réaction allergiques).
- La posologie de **Norditropin**[®] et le schéma d'administration doivent être individualisés en fonction du poids corporel et de la réponse de croissance.
- En règle générale, on recommande d'administrer l'injection sous-cutanée quotidienne le soir.
- La réponse au traitement par la somatropine chez les patients pédiatriques tend à diminuer avec le temps. Toutefois, chez les patients pédiatriques, l'absence d'augmentation du taux de croissance, en particulier pendant la première année de traitement, indique qu'il faut évaluer étroitement l'observance du traitement et les autres causes de retard de croissance, telles qu'une hypothyroïdie, une dénutrition, un âge osseux avancé et des anticorps dirigés contre l'hormone de croissance humaine recombinante (rhGH).
- Le traitement par **Norditropin**[®] pour une petite taille doit être abandonné dès que les épiphyses sont soudées.
- Étant donné que les œstrogènes oraux peuvent réduire la réponse de l'IGF-1 sérique au traitement par la somatropine, il se peut qu'on doive administrer des doses de somatropine plus élevées aux filles et aux femmes recevant une œstrogénothérapie substitutive orale.

Dose recommandée et ajustement posologique

Patients pédiatriques atteints d'un déficit en hormone de croissance (DHC)

Une dose quotidienne allant jusqu'à 0,043 mg/kg/jour est recommandée.

Patients pédiatriques nés petits pour l'âge gestationnel

Une dose quotidienne allant jusqu'à 0,067 mg/kg/jour est recommandée.

Des publications récentes ont recommandé que le traitement initial comporte des doses élevées d'hormone de croissance (p. ex. 0,067 mg/kg/jour), surtout chez des enfants très petits (c'est-à-dire écart type pour la taille < -3) et/ou des enfants plus âgés ou au début de la puberté, et qu'une réduction de la posologie (p. ex. graduellement jusqu'à 0,033 mg/kg/jour) soit envisagée si un rattrapage substantiel du retard de croissance est observé durant les quelques premières années de traitement. D'autre part, chez les jeunes enfants nés petits pour l'âge gestationnel (par

exemple de moins de 4 ans), qui répondent le mieux en général et dont la petitesse de la taille est moins importante (valeurs initiales de l'écart type pour la taille comprises entre -2 et -3), il faudrait envisager d'instaurer un traitement à une faible dose (p. ex. 0,033 mg/kg/jour) et d'ajuster la dose au besoin au fil du temps. Chez tous les enfants, les cliniciens doivent surveiller attentivement la réponse de croissance et ajuster la dose de rhGH au besoin.

Dose oubliée

Les patients qui ont sauté une dose ne devraient pas doubler la suivante. Administrer la dose régulière suivante au moment prévu dans la posologie établie.

Administration

L'injection doit être sous-cutanée. Il est nécessaire d'alterner les points d'injection chaque fois que **Norditropin**[®] est administré pour diminuer le risque de lipoatrophie.

Les cartouches **Norditropin**[®] **SimpleXx**[®] contiennent une solution prête à injecter. Aucune reconstitution ni préparation n'est nécessaire. Le produit est destiné à un usage multiple chez un seul patient. Les cartouches **Norditropin**[®] **SimpleXx**[®] doivent être utilisées avec le stylo **NordiPen**[®] affichant le code de couleur correspondant pour que la bonne dose soit injectée (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT). Des instructions détaillées sur l'injection figurent dans le guide d'utilisation qui est fourni avec **NordiPen**[®]. Il faut conseiller aux patients de lire ces instructions très attentivement.

Le stylo prérempli **Norditropin NordiFlex**[®] est conçu pour être utilisé avec des aiguilles **NovoFine**[®], **NovoFine Plus**[®] ou **NovoTwist**[®] (8 mm – calibre 30 ou plus petites). Le produit est destiné à un usage multiple chez un seul patient. Des instructions détaillées sur l'utilisation du stylo **Norditropin NordiFlex**[®] figurent dans la partie III de la monographie et dans le feuillet d'information inclus dans l'emballage. Il faut conseiller aux patients de lire ces instructions très attentivement.

SURDOSAGE

La posologie maximale recommandée ne doit pas être dépassée en raison du risque potentiel d'effets secondaires.

Un surdosage aigu peut provoquer initialement une hypoglycémie, suivie d'une hyperglycémie. En outre, un surdosage par la somatropine est susceptible de provoquer une rétention hydrique.

Un surdosage de longue durée pourrait entraîner des signes et des symptômes de gigantisme ou d'acromégalie conformément aux effets connus d'un excès d'hormone de croissance.

Pour la prise en charge d'un cas soupçonné de surdose, contacter le centre antipoisons régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La somatropine (ainsi que l'hormone de croissance endogène) se lie à un récepteur dimérique de l'hormone de croissance dans la membrane cellulaire des cellules cibles, ce qui cause une transduction de signal intracellulaire et une série d'effets pharmacodynamiques. Certains de ces effets pharmacodynamiques sont principalement médiés par l'IGF-1 produit dans le foie ou localement (p. ex. croissance du squelette, synthèse des protéines), tandis que d'autres sont essentiellement une conséquence des effets directs de la somatropine (p. ex. lipolyse).

Pharmacodynamique

Croissance tissulaire

L'effet principal et le plus intensivement étudié de la somatropine est la stimulation de la croissance linéaire. Cet effet est démontré chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance.

Croissance squelettique

L'augmentation mesurable de la longueur des os après l'administration de somatropine résulte de son effet sur les zones de croissance cartilagineuses des os longs. Des études *in vitro* ont démontré que l'incorporation de sulfate dans les protéoglycanes n'est pas due à un effet direct de la somatropine, mais est plutôt médiée par les somatomédines ou les IGF (*insulin-like growth factors*). Les somatomédines, dont l'IGF-1, sont des hormones polypeptidiques qui sont synthétisées dans le foie, les reins et divers autres tissus. Les taux sériques d'IGF-1 sont faibles chez les nains hypophysaires et chez les humains ou les animaux ayant subi une hypophysectomie, et augmentent après un traitement par la somatropine.

Croissance cellulaire

Il a été démontré que le nombre total de cellules des muscles squelettiques est fortement diminué chez les enfants de petite taille, déficitaires en hormone de croissance endogène par rapport aux enfants normaux, et que le traitement par la somatropine produit une augmentation à la fois du nombre et de la taille des cellules musculaires.

Croissance des organes

La somatropine influe sur la taille des organes internes et augmente aussi la masse érythrocytaire.

Métabolisme des protéines

La croissance linéaire est partiellement facilitée par une augmentation de la synthèse des protéines cellulaires. Cette synthèse et cette croissance se traduisent par une rétention d'azote, quantifiable par l'observation d'une baisse de l'excrétion d'azote dans l'urine et de l'azote uréique du sang après le début du traitement par la somatropine.

Métabolisme des glucides

Les enfants atteints d'hypopituitarisme présentent parfois une hypoglycémie à jeun, qui peut être atténuée par l'administration de somatropine. Chez les sujets sains, de fortes doses de somatropine peuvent entraver la tolérance au glucose. Bien que le mécanisme précis de l'effet diabétogène de la somatropine ne soit pas connu, on attribue cet effet au blocage de l'action de l'insuline plutôt qu'au blocage de la sécrétion d'insuline. En fait, les taux sériques d'insuline augmentent à mesure que les taux de somatropine augmentent. L'administration de l'hormone de croissance humaine à des adultes normaux et à des patients présentant un déficit en hormone de croissance produit une augmentation des taux sériques moyens d'insuline postprandiaux et à jeun, bien que les valeurs moyennes demeurent dans les limites de la normale. En outre, la glycémie moyenne à jeun et postprandiale ainsi que les taux moyens d'hémoglobine A1C demeurent dans l'intervalle normal.

Métabolisme des lipides

La somatropine stimule la lipolyse intracellulaire, et son administration occasionne une augmentation de la concentration plasmatique des acides gras libres et des triglycérides. Un déficit en hormone de croissance non traité est associé à des réserves de graisse corporelle accrues, notamment à une augmentation du tissu adipeux sous-cutané et viscéral abdominal. L'administration de somatropine aux patients atteints d'un déficit en hormone de croissance produit une réduction générale des réserves de graisse et une diminution du taux sérique de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL).

Métabolisme des minéraux

L'administration de somatropine induit une augmentation du potassium et du phosphore corporel total et, dans une moindre mesure, du sodium. Cette rétention est considérée comme le résultat de la croissance cellulaire. La phosphatémie augmente chez les enfants traités par la somatropine pour un déficit en hormone de croissance, en raison de l'activité métabolique associée à la croissance osseuse. La calcémie n'est pas modifiée. Bien que la calciurie soit augmentée, la somatropine induit une augmentation simultanée de l'absorption intestinale du calcium. Cependant, un bilan calcique négatif peut se produire à l'occasion pendant le traitement par la somatropine.

Métabolisme des tissus conjonctifs

La somatropine stimule la synthèse du sulfate de chondroïtine et du collagène, ainsi que l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline.

Pharmacocinétique

Après l'injection sous-cutanée de **Norditropin**[®] (2,5 mg/m² [0,085 mg/kg]) à 31 sujets en bonne santé (soumis à une suppression de la somatropine endogène par une perfusion continue de somatostatine), la concentration de l'hormone de croissance humaine a atteint son maximum (42 à 46 ng/mL) au bout de 4 heures environ. L'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps pendant 24 heures suivant l'injection était de 397 à 408 ng/mL. La concentration d'hormone de croissance a diminué, pour une demi-vie de 2,6 heures environ.

Après l'injection sous-cutanée de **Norditropin**[®] (5 mg [0,054 à 0,082 mg/kg]) à 23 sujets en bonne santé (soumis à une suppression de la somatropine endogène par une perfusion continue de somatostatine), la concentration de l'hormone de croissance humaine a atteint son maximum (39 à 43 ng/mL) au bout de 4 à 4,5 heures. L'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps pendant 24 heures suivant l'injection était d'environ 396 à 433 ng/mL. La concentration d'hormone de croissance a diminué, pour une demi-vie de 3 heures environ.

La demi-vie beaucoup plus longue qui est observée avec l'administration sous-cutanée par rapport à l'administration intraveineuse reflète ce que l'on appelle la cinétique « flip-flop » de **Norditropin**[®] par voie sous-cutanée. Autrement dit, comme le processus d'absorption est plus lent que le processus d'élimination après l'administration sous-cutanée, la demi-vie terminale est liée au taux d'absorption.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Aucune information n'est disponible concernant **Norditropin**[®] pour cette population.

Sexe : La différence de réponse pharmacocinétique entre les sexes a été étudiée dans le cadre d'un essai clinique. Aucune différence significative n'a été observée entre les sujets masculins et les sujets féminins pour les paramètres suivants de la hGH : ASC_{0-t} , $ASC_{0-\infty}$, C_{max} , t_{max} ou $t_{1/2}$.

Race : Une étude a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de **Norditropin**[®] chez des sujets japonais en bonne santé par rapport à des sujets de race blanche. Une dose unique (0,055 à 0,096 mg/kg) de **Norditropin**[®] a été administrée à chaque sujet. Les deux groupes de sujets semblaient comparables en ce qui concerne l' ASC_{0-24h} , la C_{max} , le t_{max} et la demi-vie. Aucune interaction entre les groupes ethniques, la dose ou l'IMC n'a été observée. La concentration de l'hormone de croissance a atteint son maximum de 4 à 6 heures après l'injection de **Norditropin**[®] et s'approchait de zéro après 24 heures. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) moyenne était de 3,6 heures et de 3,2 heures chez les sujets japonais et de race blanche respectivement.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Norditropin[®] SimpleXx[®] (somatropine)

Avant d'être utilisées, les cartouches **Norditropin[®] SimpleXx[®]** doivent être conservées à une température de 2 à 8 °C (réfrigérer; ne pas congeler). Éviter la lumière directe.

Après l'insertion d'une cartouche **Norditropin[®] SimpleXx[®]** dans son dispositif d'injection **NordiPen[®]**, celle-ci peut **SOIT** être conservée dans le stylo au réfrigérateur entre 2 et 8 °C et être utilisée dans les 4 semaines, **SOIT** être conservée pendant un maximum de 3 semaines à une température n'excédant pas 25 °C. Jeter toute portion inutilisée.

Norditropin NordiFlex[®] (somatropine)

Avant d'être utilisés, les stylos préremplis **Norditropin NordiFlex[®]** doivent être conservés à une température de 2 à 8 °C (réfrigérer; ne pas congeler). Éviter la lumière directe.

Après la première injection, un stylo prérempli **Norditropin NordiFlex[®]** peut **SOIT** être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C et être utilisé dans les 4 semaines, **SOIT** être conservé pendant un maximum de 3 semaines à une température n'excédant pas 25 °C. Jeter toute portion inutilisée.

Tableau 1-6 : Modes d'entreposage

Norditropin[®] SimpleXx[®] ou Norditropin NordiFlex[®]	Avant l'utilisation	Pendant l'utilisation (après la première injection)	
	Mode d'entreposage exigé	1^{er} mode d'entreposage (au réfrigérateur)	2^e mode d'entreposage (à la température ambiante)
5 mg/1,5 mL	2 à 8 °C jusqu'à la date de péremption	2 à 8 °C 4 semaines	Jusqu'à 25 °C 3 semaines
10 mg/1,5 mL			
15 mg/1,5 mL			

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La cartouche **Norditropin[®] SimpleXx[®]** (somatropine) et le stylo **Norditropin NordiFlex[®]** (somatropine) ne doivent jamais être agités vigoureusement.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Norditropin[®] SimpleXx[®] (somatropine)

- Les cartouches **Norditropin[®] SimpleXx[®]** DOIVENT être utilisées avec le **NordiPen[®]** affichant le code de couleur correspondant pour que la bonne dose soit injectée.
 - La cartouche **Norditropin[®] SimpleXx[®]** contenant 5 mg (orange) DOIT être utilisée avec le **NordiPen[®]** pour 5 mg (orange).
 - La cartouche **Norditropin[®] SimpleXx[®]** contenant 10 mg (bleue) DOIT être utilisée avec le **NordiPen[®]** pour 10 mg (bleu).
 - La cartouche **Norditropin[®] SimpleXx[®]** contenant 15 mg (verte) DOIT être utilisée avec le **NordiPen[®]** pour 15 mg (vert).
- Des instructions détaillées sur l'injection figurent dans le guide d'utilisation qui est fourni avec le stylo **NordiPen[®]**. Il faut conseiller aux patients de lire ces instructions très attentivement.

Norditropin NordiFlex[®] (somatropine)

- Le stylo prérempli **Norditropin NordiFlex[®]** est conçu pour être utilisé avec des aiguilles **NovoFine[®]**, **NovoFine[®] Plus** ou **NovoTwist[®]** (8 mm – calibre 30 ou plus petites).
- Des instructions détaillées sur l'utilisation du stylo **Norditropin NordiFlex[®]** figurent dans la partie III de la monographie et dans le feuillet d'information inclus dans l'emballage. Il faut conseiller aux patients de lire ces instructions très attentivement.

Liste des ingrédients non médicinaux

Une liste des ingrédients de chaque présentation de **Norditropin[®] SimpleXx[®]** et **Norditropin NordiFlex[®]** est fournie ci-dessous.

Ingrédient	5 mg/1,5 mL	10 mg/1,5 mL	15 mg/1,5 mL
Somatropine	5 mg	10 mg	15 mg
Histidine	1 mg	1 mg	1,7 mg
Poloxamère 188	4,5 mg	4,5 mg	4,5 mg
Phénol	4,5 mg	4,5 mg	4,5 mg
Mannitol	60 mg	60 mg	58 mg
HCl/NaOH	Au besoin	Au besoin	Au besoin
Eau pour injection	Jusqu'à 1,5 mL	Jusqu'à 1,5 mL	Jusqu'à 1,5 mL

Conditionnement

Les cartouches **Norditropin[®] SimpleXx[®]** (5 mg/1,5 mL, 10 mg/1,5 mL et 15 mg/1,5 mL) sont emballées individuellement dans une boîte ou en boîtes de trois cartouches.

Les stylos préremplis **Norditropin NordiFlex[®]** (5 mg/1,5 mL, 10 mg/1,5 mL et 15 mg/1,5 mL) sont emballés individuellement dans une boîte.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

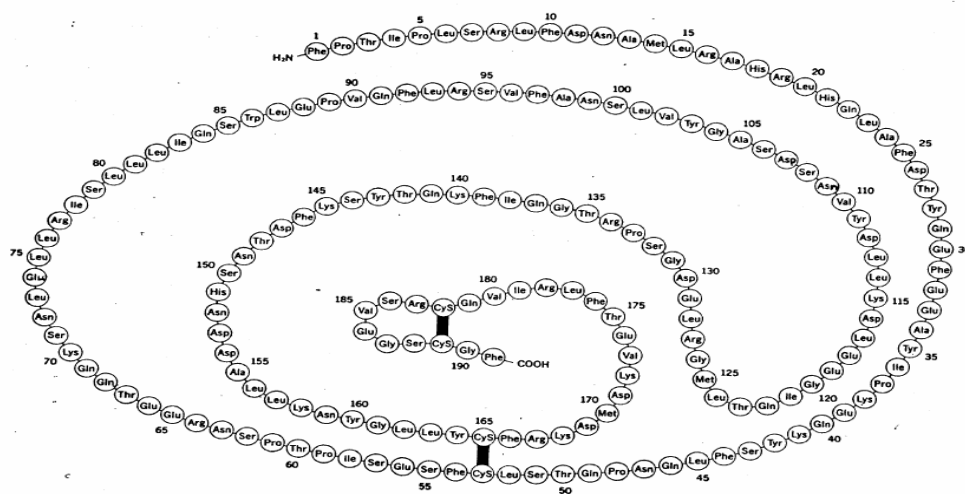
Substance pharmaceutique

Noms de marque : Norditropin[®] SimpleXx[®] et Norditropin NordiFlex[®]

Nom chimique : somatotropine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₉₉₀H₁₅₂₈N₂₆₂O₃₀₀S₇ (22 125 Da)

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : La somatotropine, produite par des méthodes de recombinaison de l'ADN, est une poudre blanche ou presque blanche. Elle se dissout facilement dans l'eau ou dans des solutions isotoniques.

Caractéristiques du produit

La somatotropine est une hormone polypeptidique composée de 191 résidus d'acides aminés, et sa structure est identique à celle de l'hormone de croissance hypophysaire humaine. La somatotropine est une protéine composée de quatre hélices regroupées en paires. La structure contient deux ponts disulfures, Cys53-Cys165 et Cys182-Cys189.

ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques sur le déficit en hormone de croissance (DHC) chez des sujets pédiatriques

Données démographiques et plan des essais (DHC)

Tableau 2-1 : Résumé des données démographiques des essais cliniques sur le déficit en hormone de croissance (DHC)

Numéro de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, mode d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (étendue)	Sexe
Étude 1	Essai multicentrique, à répartition aléatoire, à trois groupes, sur la relation dose-réponse	Trois doses (0,025, 0,05 et 0,1 mg/kg/jour) Injection sous-cutanée Durée de l'étude : 2 ans	97	7,5 (2,7)	68 % de garçons et 32 % de filles
Étude 2	Essai multicentrique, à répartition aléatoire, à trois groupes, sur la relation dose-réponse	Dose basée sur l'IGF-1 : Écart type de l'IGF de a) [-0,5 à +0,5] ou b) [+1,5 à +2,5] Dose habituelle : 0,04 mg/kg/jour Injection sous-cutanée Durée de l'étude : 2 ans	53	7,0 (2,3)	75 % de garçons et 25 % de filles

Résultats des études (DHC)

Étude 1

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer et de comparer l'innocuité et l'efficacité en termes de vitesse de croissance après deux ans d'administration de concentrations progressives de **Norditropin**[®] à des enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance. L'objectif secondaire de cette étude était de déterminer l'innocuité et l'efficacité de l'administration de **Norditropin**[®] à des patients jusqu'à ce qu'ils atteignent la taille adulte. Les critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient : la vitesse de croissance, la taille en position assise, l'âge osseux, l'IMC et le poids, et des facteurs de croissance (IGF-1, IGF-2 et IGFBP-3).

Dans cette étude, 97 enfants de petite taille présentant un déficit en hormone de croissance ont reçu des concentrations aléatoires (0,025 mg/kg : 31 enfants; 0,05 mg/kg : 35 enfants; 0,10 mg/kg : 31 enfants). Au total, 86 enfants ont terminé l'essai de 2 ans (0,025 mg/kg : 27 enfants; 0,05 mg/kg : 32 enfants; 0,10 mg/kg : 27 enfants). Les résultats jusqu'à deux ans sont présentés. La moyenne d'âge était de 7,5 (2,7) ans. Plus de garçons que de filles ont été évalués

(68 % de garçons et 32 % de filles). Les enfants n'avaient jamais reçu de traitement par hormone de croissance.

L'écart type moyen pour la taille initiale était de -3,3, -3,1 et -2,9 dans les groupes recevant 0,025, 0,050 et 0,10 mg/kg/jour respectivement. L'écart type moyen pour la taille estimé après un traitement par **Norditropin**[®] était de -2,39, -1,65 et -1,49 dans les trois groupes respectivement. La majorité des enfants a ainsi atteint une taille se situant dans une gamme normale. Les gains moyens estimés dans l'écart type pour la taille au cours des périodes de deux ans étaient de 0,81, 1,57 et 1,73 dans les trois groupes de traitement, respectivement. Tous les gains dans l'écart type pour la taille étaient significativement différents de zéro sur le plan statistique (pour les deux années). Des différences statistiquement significatives dans l'écart type moyen pour la taille estimé et dans la variation de l'écart type pour la taille ont été observées entre les groupes recevant la dose la plus faible et les doses plus élevées (0,025 par rapport à 0,05 et 0,10 mg/kg/jour). Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes recevant les doses les plus élevées (0,05 et 0,10 mg/kg/jour) n'a été observée.

Étude 2

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer et de comparer les résultats du traitement par **Norditropin**[®] chez des enfants présentant un déficit en hormone de croissance qui étaient traités par ajustement de la dose pour atteindre un écart type du taux sérique d'IGF-1 de [-0,5 à +0,5] ou de [+1,5 à +2,5]. Un groupe témoin recevant une dose en fonction du poids corporel a été inclus. Les objectifs secondaires de cette étude comprenaient : une évaluation de la relation entre la dose administrée d'hormone de croissance et la concentration sérique résultante d'IGF-1, une évaluation des différences potentielles de réponse selon le sexe, la détermination de l'effet des protocoles d'administration d'hormone de croissance sur le développement de l'âge osseux. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation de l'écart type pour la taille initiale. Les critères d'évaluation secondaires incluaient l'IGF-1, l'IGFBP3, l'IGF-1 libre et l'âge osseux.

Dans l'étude 2, 53 enfants de petite taille présentant un déficit en hormone de croissance documenté ont été répartis de façon aléatoire. Les enfants dont la dose dépendait de l'IGF-1 ont été traités pour atteindre un écart type du taux d'IGF de [-0,5 à +0,5] (dénommé le groupe RRC1) ou de [+1,5 à +2,5] (dénommé le groupe RRC2). Les enfants du groupe de traitement habituel ont reçu 0,04 mg/kg/jour. Au total, 49 enfants présentant un déficit en hormone de croissance ont terminé l'essai de deux ans. Les résultats jusqu'à deux ans sont présentés. La moyenne d'âge était de 7,0 (2,3) ans. Plus de garçons que de filles ont été recrutés (40 garçons et 13 filles). Les enfants n'avaient jamais reçu de traitement par hormone de croissance.

À la fin de l'essai, l'écart type pour la taille avait augmenté par rapport à la valeur initiale dans les trois groupes de traitement. Le groupe RRC2 a connu la plus forte augmentation de l'écart type pour la taille. L'écart type moyen pour la taille initiale était de -2,6, -2,7 et -2,5 dans les groupes de traitement habituel, RRC1 et RRC2 respectivement. L'écart type moyen pour la taille estimé après un traitement par **Norditropin**[®] était respectivement de -1,48, -1,23 et -0,77 dans

les groupes de traitement habituel, RCC1 et RCC2. La majorité des enfants a ainsi atteint une taille se situant dans une gamme normale. Les gains moyens estimés dans l'écart type pour la taille au cours des périodes de deux ans étaient de 1,15, 1,39 et 1,85 dans les groupes de traitement habituel, RCC1 et RCC2 respectivement. Tous les gains dans l'écart type pour la taille étaient significativement différents de zéro sur le plan statistique (pour les deux années). Des différences statistiquement significatives dans l'écart type moyen pour la taille estimée et dans la variation de l'écart type pour la taille ont été observées entre les groupes RCC1 et RCC2, et entre le groupe de traitement habituel et le groupe RCC2. Aucune différence statistiquement significative entre le groupe de traitement habituel et le groupe RCC1 n'a été observée.

Essais cliniques chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel

Données démographiques et plan des essais (sujets nés petits pour l'âge gestationnel)

Tableau 2-2 : Résumé des données démographiques des essais cliniques regroupant des sujets nés petits pour l'âge gestationnel

Numéro de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, mode d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (étendue)	Sexe
Étude 1	Essai multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et à deux groupes de traitement, portant sur le traitement par Norditropin [®] chez des enfants après un retard de croissance intra-utérin	40/33 ou 80/67 µg/kg/jour Jusqu'à 13 ans Injection sous-cutanée	53	7,1 (2,3)	28 % de filles et 72 % de garçons
Étude 2	Essai multicentrique à double insu, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles, portant sur l'efficacité et l'innocuité de Norditropin [®] chez des enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel	33 ou 67 µg/kg/jour Jusqu'à 2 ans Injection sous-cutanée	98 sujets randomisés 84 sujets inclus dans l'analyse d'efficacité	5,3 (1,3)	39 % de filles et 61 % de garçons

Résultats des études (sujets nés petits pour l'âge gestationnel)

Étude 1

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'effet du traitement par hormone de croissance sur la croissance linéaire (taille, taille standardisée, vitesse de croissance et taille finale), sur la maturation osseuse et sur le développement pubertaire chez des enfants courts, nés petits pour

l'âge gestationnel. Les objectifs secondaires comprenaient notamment l'évaluation des effets du traitement par hormone de croissance sur le métabolisme du glucose et des lipides, sur la tension artérielle et sur les taux plasmatiques d'IGF-1 et d'IGFBP-3 (*IGF binding protein 3*).

L'étude pivot comprenait 53 enfants néerlandais (38 garçons, 15 filles) âgés de 3 à 11 ans, de petite taille, nés petits pour l'âge gestationnel, non atteints d'un déficit en hormone de croissance et qui n'avaient pas rattrapé leur retard de croissance. Par définition, les enfants n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance étaient ceux qui n'étaient pas parvenus à une taille supérieure ou égale au 3^e centile dans les deux premières années de vie ou plus tard. Ces enfants prépubères devaient satisfaire aux critères d'inclusion supplémentaires suivants : une taille à la naissance inférieure au 3^e centile pour l'âge gestationnel et une vitesse de croissance (cm/an) inférieure au 50^e centile pour l'âge chronologique. Les critères d'exclusion comprenaient : des anomalies chromosomiques, des signes de syndrome (sauf pour le syndrome de Silver-Russell), une maladie concomitante grave ou chronique, un cancer et un traitement antérieur par rhGH. **Norditropin**[®] a été administré par voie sous-cutanée une fois par jour au coucher, à une dose d'environ 0,033 (dose A) ou 0,067 mg/kg/jour (dose B) pour toute la durée du traitement. Par définition, la taille finale était la taille mesurée lorsque la vitesse de croissance était inférieure à 2 cm/année. Le traitement par **Norditropin**[®] a été poursuivi jusqu'à l'atteinte de la taille finale, pendant un maximum de 13 ans. La durée moyenne du traitement était de 9,5 ans (garçons) et de 7,9 ans (filles).

Trente-huit des 53 enfants (72 %) ont atteint la taille finale. Soixante-trois pour cent des enfants (24 sur 38) qui ont atteint la taille finale se situaient dans la fourchette normale de leurs pairs en bonne santé (référence nationale néerlandaise). Pour les deux doses combinées, la taille finale moyenne réelle était de 171 cm (écart type de 6,1) chez les garçons et de 159 cm (écart type de 4,3) chez les filles.

Comme on le voit dans le tableau 2-3, pour les garçons et les filles réunis, l'écart type moyen pour la taille finale (-1,8 avec 0,033 mg/kg/jour et -1,3 avec 0,067 mg/kg/jour) et l'augmentation de l'écart type pour la taille entre la taille initiale et la taille finale (1,4 avec 0,033 mg/kg/jour et 1,8 avec 0,067 mg/kg/jour) étaient significativement plus élevés avec la dose de 0,067 mg/kg/jour. Une relation dose-réponse similaire en ce qui concerne l'augmentation de l'écart type pour la taille entre le début de l'étude et la fin de la deuxième année (tableau 2-3) a été observée.

La vitesse de croissance globale moyenne était de 5,4 cm/année (écart type de 1,2; n = 29) au départ. La vitesse de croissance était plus élevée durant la première année de traitement par **Norditropin**[®] et était significativement plus élevée avec la dose de 0,067 mg/kg/jour (moyenne : 11,1 cm/année [écart type de 1,9; n = 19]) qu'avec celle de 0,033 mg/kg/jour (moyenne : 9,7 cm/année [écart type de 1,3, n = 10]).

Tableau 2-3 : Écart type pour la taille finale et variation de l'écart type pour la taille entre la taille initiale à la taille finale, par rapport à la norme nationale, après un traitement de longue durée par Norditropin® chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel

	Moyenne brute ± écart type (N)		
	Dose A 0,033 mg/kg/jour	Dose B 0,067 mg/kg/jour	Moyenne
Écart type pour la taille initiale	-3,2 ± 0,7 (26)	-3,2 ± 0,7 (27)	-3,2 ± 0,7 (53)
Moyenne (méthode des moindres carrés) corrigée ± erreur type (N) et [intervalle de confiance à 95 %]			
Écart type pour la taille : variation au bout de 2 ans ²	1,4 ± 0,1 (26) [1,1, 1,6]	1,8 ± 0,1 (26) [1,5, 2,0]	Différence = 0,4 [0,2, 0,7] Valeur <i>p</i> = 0,002
Écart type pour la taille : variation entre la taille initiale et la taille finale ²	1,4 ± 0,2 (19) [0,9, 1,8]	1,8 ± 0,2 (19) [1,4, 2,2]	Différence = 0,5 [0,0, 0,9] Valeur <i>p</i> = 0,045
Écart type pour la taille finale ¹	-1,8 ± 0,2 (19) [-2,2, -1,4]	-1,3 ± 0,2 (19) [-1,7, -0,9]	
Écart type pour la taille finale > -2	13/19 (68%)	11/19 (58%)	24/38 (63%)

¹Moyenne (méthode des moindres carrés) corrigée, fondée sur un modèle d'ANCOVA prenant en compte le traitement, le sexe, l'âge au début du traitement, l'âge osseux au début du traitement, l'écart type pour la taille initiale, la durée du traitement, le pic d'hormone de croissance après stimulation et l'IGF-1 initial.

²Moyenne (méthode des moindres carrés) corrigée, fondée sur un modèle d'ANCOVA prenant en compte le traitement, le sexe, l'âge au début du traitement, l'écart type pour la taille initiale et le stade pubertaire.

Étude 2

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité des deux doses de **Norditropin**[®] (0,033 mg/kg/jour et 0,067 mg/kg/jour) par rapport à l'absence de traitement (un an), d'après la variation de l'écart type pour la taille initiale pendant la 1^{re} année (52 semaines) de traitement chez des enfants de petite taille nés petits pour l'âge gestationnel. L'objectif secondaire était de comparer l'efficacité des deux doses d'après la variation de l'écart type pour la taille après deux années de traitement.

Dans cette étude à répartition aléatoire, 84 enfants japonais prépubères (de 3 à 8 ans) de petite taille non atteints d'un déficit en hormone de croissance, nés petits pour l'âge gestationnel et qui n'avaient pas rattrapé leur retard de croissance ont reçu pendant deux ans 0,033 ou 0,067 mg/kg/jour de **Norditropin**[®] par voie sous-cutanée, tous les jours au coucher, ou n'ont reçu aucun traitement pendant un an. Les critères d'inclusion supplémentaires comprenaient un écart type pour la taille et le poids à la naissance ≤ -2 ou < 10^e centile pour l'âge gestationnel, un écart type pour la taille pour l'âge chronologique ≤ -2 et un écart type pour la vitesse de croissance pour l'âge chronologique < 0 dans l'année précédant la visite 1. Les critères

d'exclusion comprenaient le diabète de type 2, des antécédents ou la présence d'un cancer évolutif, et une maladie concomitante grave.

Comme on le voit dans le tableau 2-4, pour les garçons et filles réunis, l'écart type pour la taille a augmenté en fonction de la dose pendant chaque année. L'augmentation de l'écart type pour la taille entre le début de l'étude et la fin de la deuxième année était significativement plus marquée avec la dose de 0,067 mg/kg/jour (0,8 avec 0,033 mg/kg/jour et 1,4 avec 0,067 mg/kg/jour). En outre, l'augmentation de l'écart type pour la taille pendant la 1^{re} année était significativement plus marquée dans les deux groupes de traitement actif que dans le groupe témoin non traité.

Tableau 2-4 : Variation de l'écart type pour la taille initiale pendant les deux années, par rapport à la norme nationale, après un traitement de courte durée par Norditropin[®] chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel

	Moyenne brute ± écart type (N)			
	Aucun traitement	0,033 mg/kg/jour	0,067 mg/kg/jour	Moyenne
Écart type pour la taille : au départ	-2,9 ± 0,5 (15)	-3,0 ± 0,6 (35)	-2,9 ± 0,7 (34)	-2,9 ± 0,6 (84)
Écart type pour la taille : après 1 an	-2,8 ± 0,5 (15)	-2,4 ± 0,6 (33)	-2,0 ± 0,8 (34)	-2,3 ± 0,7 (82)
Écart type pour la taille : après 2 ans	S.O.	-2,2 ± 0,7 (33)	-1,4 ± 0,7 (32)	-1,8 ± 0,8 (65)
Moyenne (méthode des moindres carrés) corrigée ± erreur type (N) et [intervalle de confiance à 95 %]				
Écart type pour la taille : variation pendant la 1 ^{re} année ¹	0,1 ± 0,1 (15) [-0,1, 0,2]	0,6 ± 0,1 (33) [0,5, 0,7]	0,9 ± 0,1 (34) [0,8, 1,0]	
	0,033 c. aucun traitement : différence = 0,5 [0,3, 0,7], <i>p</i> < 0,0001 0,067 c. aucun traitement : différence = 0,8 [0,6, 1,0], <i>p</i> < 0,0001 0,067 c. 0,033 : différence = 0,3 [0,2, 0,5], <i>p</i> < 0,0001			
Écart type pour la taille : variation entre le début de l'étude et la fin de la 2 ^e année ¹	S.O.	0,8 ± 0,1 (33) [0,7, 0,9]	1,4 ± 0,1 (32) [1,3, 1,6]	
	0,067 c. 0,033 : différence = 0,6 [0,5, 0,8], <i>p</i> < 0,0001			

¹Moyenne (méthode des moindres carrés) corrigée, fondée sur un modèle d'ANCOVA prenant en compte le traitement, le sexe, l'âge au début du traitement et l'écart type pour la taille initiale. Tous les enfants sont demeurés prépubères pendant l'étude.

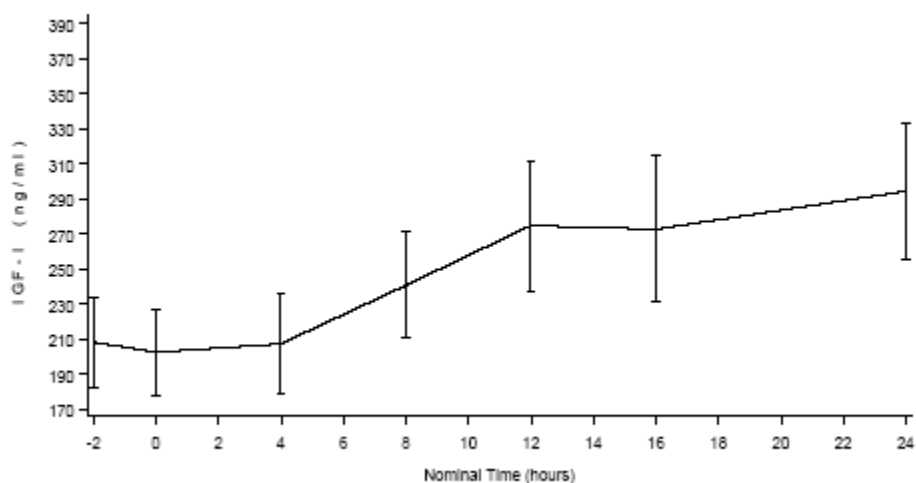
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

La somatropine exerce la plupart de ses effets en agissant sur l'IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), qui est produit partout dans l'organisme, mais surtout par le foie. Plus de 90 % de l'IGF-1 se fixe aux protéines de liaison (IGFBP), parmi lesquelles l'IGFBP-3 est la plus importante. C'est pourquoi la pharmacodynamique de **Norditropin**[®] (somatropine) a été évaluée principalement sur la base des réponses de l'IGF-1 et de l'IGFBP-3.

Les taux d'IGF-1 ont été mesurés chez des sujets en bonne santé après une dose unique sous-cutanée (0,085 mg/kg) de **Norditropin**[®]. La courbe de la concentration moyenne d'IGF-1 en fonction du temps est présentée dans la figure 2-1. En règle générale, les taux d'IGF-1 augmentaient au fil du temps après l'administration du composé. Les taux d'IGF-1 présentaient généralement une forme sigmoïde.

Figure 2-1 Taux moyen d'IGF-1 après une dose unique sous-cutanée de **Norditropin**[®] chez des sujets en bonne santé



Courbe de la présentation de **Norditropin**[®] dosée à 5 mg/1,5 mL (dose : 0,085 mg/kg)

La réponse de l'IGF-1 et de l'IGFBP-3 a également été étudiée. Après une dose unique par perfusion intraveineuse de **Norditropin**[®] chez des sujets en bonne santé (0,0009 à 0,009 mg/kg), les taux sériques d'IGF-1 affichaient une augmentation modeste mais statistiquement significative par rapport au départ. Le taux maximal de sécrétion d'IGF-1 (E_{max} : 241 ng/mL) et la faible concentration d'hormone de croissance à laquelle la sécrétion demi-maximale d'IGF-1 se produit (CE_{50} : 1,9 ng/mL) indiquaient une forte influence des taux d'hormone de croissance humaine sur le taux de production d'IGF-1. Les taux d'IGF-1 et le taux de production maximal d'IGF-1 étaient en corrélation positive avec la concentration d'IGFBP-3.

Pharmacocinétique

Absorption et concentrations plasmatiques

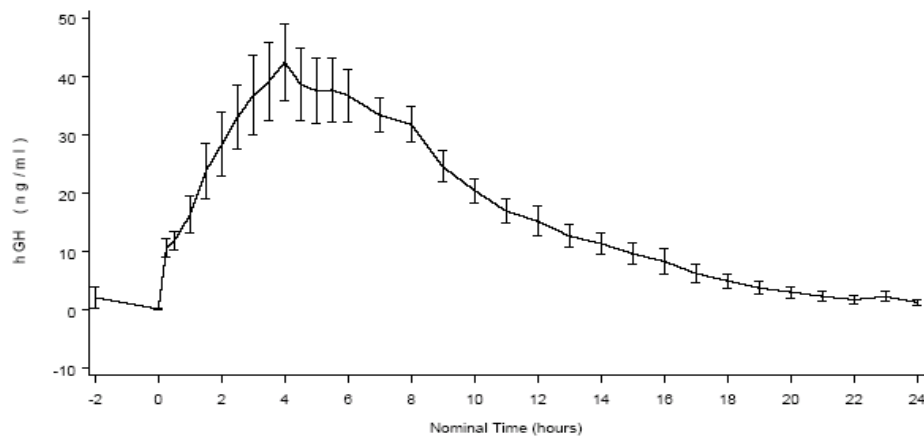
Norditropin[®] en administration sous-cutanée présente une cinétique dite « flip-flop ». Autrement dit, comme le processus d'absorption est plus lent que le processus d'élimination après l'administration sous-cutanée, la demi-vie est liée au taux d'absorption.

Après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de **Norditropin**[®] (2,5 mg/m² [0,085 mg/kg]) à des sujets en bonne santé (soumis à une suppression de la somatropine endogène par une perfusion continue de somatostatine), la concentration maximale de l'hormone de croissance humaine était de 42 à 46 ng/mL. L'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps pendant 24 heures après l'injection était de 397 à 408 ng/mL. La courbe de la concentration plasmatique moyenne de **Norditropin**[®] en fonction du temps après l'administration sous-cutanée d'une dose unique est présentée dans la figure 2-2.

Une injection sous-cutanée unique de 5 mg (0,054 à 0,082 mg/kg) chez des sujets en santé a produit une concentration maximale d'hormone de croissance humaine de 39 à 43 ng/mL. L'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps pendant 24 heures après l'injection était d'environ 396 à 433 ng/mL.

Après l'injection sous-cutanée de doses uniques allant de 0,05 à 0,1 mg/kg, le délai avant l'atteinte de la concentration sérique maximale (t_{max}) était de 4 à 6 heures.

Figure 2-2 Taux moyen d'hormone de croissance humaine après une dose unique sous-cutanée de Norditropin[®] chez des sujets en bonne santé



Courbe de la présentation de **Norditropin**[®] dosée à 5 mg/1,5 mL (dose : 0,085 mg/kg)

Distribution

La distribution après une dose unique intraveineuse (0,0009 à 0,009 mg/kg) de **Norditropin**[®] a été étudiée chez des sujets en bonne santé. Le volume de distribution (V) était de 0,063 L/kg et équivalait approximativement à la quantité de sang dans l'organisme humain, ce qui indique que **Norditropin**[®] était principalement distribué dans le sang.

Élimination

La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) et la clairance (Cl) après une dose unique intraveineuse (0,0009 à 0,009 mg/kg) de **Norditropin**[®] ont été étudiées chez des sujets en bonne santé. La clairance à faible dose (Cl_0) et à dose maximale (Cl_{max}) de **Norditropin**[®] était de 3,9 et de 1,2 mL/min/kg respectivement, ce qui indique que la clairance diminuait avec l'augmentation de la dose. La demi-vie ($t_{1/2}$) était de 13 et de 21 minutes respectivement, selon les estimations de deux modèles différents.

La demi-vie après l'administration d'une dose intraveineuse unique (0,05 mg/kg) à des sujets en bonne santé a été estimée à 39 minutes.

La demi-vie ($t_{1/2}$) après une dose sous-cutanée unique de **Norditropin**[®] a été calculée chez des sujets en bonne santé. La demi-vie ($t_{1/2}$) après une dose sous-cutanée unique était de 2,5 à 4,2 heures. La demi-vie beaucoup plus longue qui est observée avec l'administration sous-cutanée par rapport à l'administration intraveineuse reflète ce que l'on appelle la cinétique « flip-flop » de **Norditropin**[®] par voie sous-cutanée. Autrement dit, comme le processus d'absorption est plus lent que le processus d'élimination après l'administration sous-cutanée, la demi-vie terminale est liée au taux d'absorption.

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

La toxicité de l'administration intraveineuse (i.v.) et sous-cutanée (s.c.) d'une dose unique de **Norditropin**[®] (somatropine) ou **Norditropin SimpleXx**[®] (somatropine) a été évaluée dans quatre études menées sur des souris, trois études menées sur des rats et une étude menée sur des macaques de Buffon (voir le tableau 2-5). La dose la plus élevée administrée aux rats et aux souris était de 56 mg/kg (185 UI/kg). Les doses ont été bien tolérées et n'ont entraîné que des effets pharmacologiques exagérés. Une dose de 33 mg/kg (100 UI/kg) administrée par voie sous-cutanée à des macaques de Buffon a été tolérée sans signe de toxicité.

Toxicité de doses répétées

Des études sur la toxicité de doses sous-cutanées répétées ont été effectuées sur des périodes de 14 à 90 jours chez des rats et sur une période de 28 jours chez des macaques de Buffon (voir tableau 2-6). Les doses administrées allaient jusqu'à 9 mg/kg (26,9 UI/kg) chez le rat et jusqu'à environ 5 mg/kg (15 UI/kg) chez le singe. Deux études menées chez le rat ont comparé plus particulièrement les effets de l'hormone de croissance humaine biosynthétique dégradée à ceux

de l'hormone intacte de **Norditropin® SimpleXx®** pendant 28 jours et 90 jours, pour imiter les conditions de la fin de la durée de conservation.

Chez le rat, les effets les plus importants étaient une augmentation du gain pondéral, une augmentation du poids des organes et une hyperplasie de la glande mammaire. Dans les études de plus longue durée, des effets sur l'hématologie (légère diminution des globules rouges et de l'hémoglobine) et de légers effets sur la biochimie (enzymes hépatiques) ont été observés. Cependant, les valeurs biochimiques et hématologiques n'étaient pas considérées comme importantes sur le plan toxicologique, et aucune modification histopathologique n'a été observée.

Aucune différence dans les effets après le traitement par hormone de croissance humaine biosynthétique dégradée par rapport à ceux de l'hormone de croissance humaine biosynthétique intacte n'a été observée.

Dans l'étude de 4 semaines menée sur le singe, la seule constatation liée au traitement était une augmentation de l'activité de sécrétion de la glande mammaire chez les femelles, qui a été observée dans les examens cliniques et histopathologiques. Les effets observés chez les rats et les singes ont été considérés comme compatibles avec l'action pharmacologique de l'hormone de croissance humaine. Toutes les études de toxicité de doses répétées ont révélé un faible pouvoir toxique pour **Norditropin®**.

Génotoxicité

Une série d'études de génotoxicité comprenant le test d'Ames, un test de mutation de gènes de mammifères et le test du micronoyau chez la souris a démontré que le médicament était dépourvu d'activité mutagène (voir tableau 2-7).

Cancérogénicité

En raison de la nature endogène du médicament et de son utilisation comme traitement substitutif, aucune étude de cancérogénicité n'a été effectuée.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Des études sur la reproduction ont été effectuées chez le rat et comprenaient une étude sur deux générations (fécondité, toxicité embryofœtale et développement), une étude de toxicité embryofœtale et une étude pré- et post-natale (voir tableau 2-8). Les études de reproduction ont confirmé les effets pharmacologiques sur le poids corporel et l'activité accrue des organes reproducteurs. On a constaté une augmentation du nombre d'implantations, une augmentation du nombre de corps jaunes et une augmentation du poids des petits. Aucune des études effectuées n'a révélé d'effet néfaste du médicament sur la reproduction.

Tolérance locale

Une étude menée sur le lapin portait sur l'irritation locale potentielle après une injection intramusculaire (voir tableau 2-9). Une irritation légèrement plus marquée que celle provoquée

par du soluté salé a été observée. Aucune différence entre les effets de l'hormone de croissance humaine biosynthétique dégradée et ceux de l'hormone de croissance humaine biosynthétique intacte n'a été observée. Les effets locaux observés dans les études sur des doses répétées chez le rat ont été considérés comme se situant dans l'intervalle prévu pour l'injection sous-cutanée de protéines.

Tableau 2-5 : Études sur la toxicité d'une dose unique

Type d'étude	Espèce/ souche	Voie	Fréquence	Doses (mg/kg)	Sexe et nombre par groupe	Dose maximale non létale observée (mg/kg)	Constatations notables
Toxicité d'une dose unique							
Toxicité aiguë chez les souris ayant reçu par injection sous-cutanée l'hormone de croissance humaine biosynthétique à dégradation forcée	Souris, NMRI	s.c.	Une fois	0, 56 mg/kg	Groupe témoin : 5M + 5F Groupe de traitement : 10M + 10F	56 mg/kg	Aucun signe clinique n'a été observé, à l'exception d'une femelle qui est demeurée à plat ventre pendant une demi-heure après l'injection. Hyperplasie de la muqueuse utérine.
Toxicité aiguë chez les souris ayant reçu l'hormone de croissance humaine biosynthétique par voie sous-cutanée. Lot n° P6	Souris, NMRI	s.c.	Une fois	0, 92 et 185 UI/kg (0, 28 et 56 mg/kg)	Groupe témoin : 5M + 5F Groupes de traitement : 10M + 10F	56 mg/kg (185 UI/kg)	Aucun signe clinique n'a été observé. Une hyperplasie de la muqueuse utérine a été observée avec les deux doses.
Toxicité d'une dose sous-cutanée unique de 10 mg de Norditropin liquide à dégradation forcée chez la souris	Souris, NMRI	s.c.	Une fois	0, 67 et 133 mg/kg	5M + 5F	133 mg/kg	Aucune constatation notable liée au traitement.
Toxicité aiguë chez les souris ayant reçu l'hormone de croissance humaine biosynthétique par voie intraveineuse. Lot n° P6	Souris, NMRI	i.v.	Une fois	0, 92 et 185 UI/kg (0, 28 et 56 mg/kg)	Groupe témoin : 5M + 5F Groupes de traitement : 10M + 10F	56 mg/kg	Aucun signe clinique n'a été observé. Une hyperplasie de la muqueuse utérine a été observée avec les deux doses.
Toxicité aiguë de l'hormone de croissance humaine biosynthétique chez les rats, I. Lot n° P4	Rats, Wistar (Wist/Mol)	s.c.	Une fois	0, 50 et 100 UI/kg (0, 16,5 et 33 mg/kg)	Groupe témoin : 4M + 4F Groupes de traitement : 8M + 8F	100 UI/kg (33 mg/kg)	Une augmentation du gain pondéral et de la consommation alimentaire a été observée chez les mâles seulement, avec les deux doses.
Toxicité aiguë de l'hormone de croissance humaine biosynthétique chez les rats, II. Lots n° P7- 8-9	Rats, Wistar (Wist/Mol)	s.c.	Une fois	0, 90 et 180 UI/kg (0, 30 et 60 mg/kg)	Groupe témoin : 5M + 5F Groupes de traitement : 10M + 10F	180 UI/kg (60 mg/kg)	Une hyperplasie de la muqueuse utérine a été observée avec la dose de 180 UI/kg.

Type d'étude	Espèce/ souche	Voie	Fréquence	Doses (mg/kg)	Sexe et nombre par groupe	Dose maximale non létale observée (mg/kg)	Constatations notables
Toxicité aiguë chez les rats ayant reçu l'hormone de croissance humaine biosynthétique par injection intraveineuse, III. Lot n° P6.	Rats, Wistar (Wist/Mol)	i.v.	Une fois	0, 92 et 185 UI/kg (0, 28 et 56 mg/kg)	Groupe témoin : 5M + 5F Groupes de traitement : 10M + 10F	56 mg/kg	Une respiration superficielle rapide a été observée dans le groupe recevant la dose la plus élevée, immédiatement après l'injection. Une lumière utérine agrandie a été observée chez une rate recevant 28 mg/kg.
Étude de toxicité de l'hormone de croissance humaine biosynthétique (Norditropin) à dose unique par voie sous-cutanée chez des macaques de Buffon (lot 5002)	Macaques de Buffon	s.c.	Une fois	0, 100 UI/kg (0, 33 mg/kg)	2M + 2F	100 UI/kg (33 mg/kg)	Aucune constatation notable liée au traitement.

Tableau 2-6 : Études sur la toxicité de doses répétées

Type d'étude	Espèce/ souche	Voie	Fréquence	Doses (mg/kg)	Sexe et nombre par groupe	DSENO (mg/kg)
Toxicité de doses répétées						
Évaluation de la toxicité de l'hormone de croissance humaine biosynthétique (B-hGH) Nordisk chez les rats après 14 jours d'administration sous-cutanée	Rats, Wistar (Wist/Mol)	s.c.	Tous les jours pendant 14 jours	0, 0,4, 2,6 et 19,2 UI/kg (0, 0,1, 0,9 et 6 mg/kg)	6 mâles et 6 femelles	19,2 UI/kg (6 mg/kg)
	Breve conclusion : On a constaté une augmentation du gain pondéral, de la consommation alimentaire et de l'efficacité alimentaire avec les doses de 2,6 et de 19,2 UI/kg chez les femelles seulement et une hyperplasie de la glande mammaire chez les femelles seulement avec les doses de 2,6 et de 19,2 UI/kg de poids corporel/jour.					
Évaluation de la toxicité de l'hormone de croissance humaine biosynthétique (B-hGH) Nordisk chez les rats après 28 jours d'administration sous-cutanée	Rats, Wistar (Wist/Mol)	s.c.	Tous les jours pendant 28 jours	0,5, 3,6 et 26,9 UI/kg (0,17, 0,72 et 9 mg/kg)	Groupe témoin : 10M + 10F Groupes de traitement : 10M + 10F	15 UI/kg (5 mg/kg)
	Breve conclusion : On a constaté une augmentation du gain pondéral, de la consommation alimentaire avec les doses de 2 UI/kg (femelles seulement) et de 15 UI/kg, une augmentation du poids des organes à toutes les doses sans modification histopathologique correspondante et une hyperplasie de la glande mammaire chez les femelles, ainsi qu'une réaction déciduale utérine avec les doses de 2 et de 15 UI/kg.					
Comparaison entre la forme dégradée et la forme non dégradée de Norditropin® SimpleXx®. Étude de toxicité de 28 jours sur l'administration sous-cutanée chez le rat	Rats, Wistar (Wist/Mol)	s.c.	Tous les jours pendant 28 jours	0, 2,4 et 24 UI/kg (0, 0,8 et 8 mg/kg) dégradé et non dégradé	Groupe témoin : 10M + 10F Groupes de traitement : 10M + 10F	24 UI/kg (8 mg/kg)
	Breve conclusion : On a constaté une augmentation du gain pondéral et de la consommation alimentaire chez les deux sexes et à toutes les doses, une augmentation du poids des organes à toutes les doses sans modification histopathologique correspondante, une augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire dans la rate chez les deux sexes avec la dose de 24 UI/kg, une hyperplasie lobulaire et une activité de sécrétion des glandes mammaires à toutes les doses et chez les deux sexes, et une perturbation/interruption du cycle de reproduction et une mucification excessive de l'épithélium vaginal/cervical chez les femelles recevant 8 mg/kg/jour. Aucune différence entre les effets de la forme dégradée et ceux de la forme non dégradée de Norditropin® SimpleXx® n'a été observée.					

Étude de toxicité de 90 jours sur l'administration sous-cutanée chez les rats	Rats, Wistar (Wist/Mol)	s.c.	Tous les jours pendant 90 jours	0, 0,5, 3,3 et 25 UI/kg (0, 0,2, 1,2 et 8 mg/kg)	Groupe témoin : 10M + 10F Groupes de traitement : 10M + 10F (10M + 10F ont été ajoutés au groupe témoin et au groupe recevant la dose la plus élevée pour étudier le rétablissement).	25 UI/kg (8 mg/kg)
	<p>Brève conclusion : On a constaté une augmentation du gain pondéral et de la consommation alimentaire chez les animaux des deux sexes recevant 3,3 et 25 UI/kg, une augmentation de l'excrétion urinaire de calcium et de phosphore à la semaine 10 chez les mâles recevant 3,3 et 25 UI/kg et une augmentation de l'excrétion de calcium chez les femelles recevant 25 UI/kg, une augmentation du poids relatif des surrénales sans modification histopathologique correspondante (en fin de traitement seulement), une hématopoïèse extramédullaire chez les animaux des deux sexes recevant 25 UI/kg en fin de traitement seulement, une hyperplasie de la glande mammaire chez les animaux des deux sexes recevant 3,3 et 25 UI/kg, qui était encore observée à la fin de la période de rétablissement chez les animaux des deux sexes recevant 25 UI/kg (le groupe recevant 3,3 UI kg n'a pas été examiné) et une mucification de l'épithélium vaginal chez les femelles recevant 25 UI/kg à la fin de la période de traitement seulement. Comme il est à prévoir lorsque l'on administre un peptide humain à des rats, la plupart des animaux ont formé des anticorps dirigés contre le médicament pendant le traitement.</p>					
Norditropin 10 mg liquide, dégradé. Étude de toxicité de trois mois sur l'administration sous-cutanée chez des rats	Rats, Wistar (Wist/Mol)	s.c.	Tous les jours pendant 90 jours	0, 0,08, 0,8 et 8 mg/kg dégradé et 8 mg/kg non dégradé	Groupe témoin : 10M + 10F Groupes de traitement : 10M + 10F	25 UI/kg (8 mg/kg/jour)
	<p>Brève conclusion : Les effets du composé dégradé étaient comparables à ceux du composé non dégradé. On a constaté une augmentation du gain pondéral et de la consommation alimentaire chez les animaux des deux sexes recevant 8,0 mg/kg, une augmentation du poids de divers organes chez les animaux recevant 8,0 mg/kg sans modification histopathologique correspondante, une hyperplasie de la glande mammaire chez les animaux des deux sexes recevant 8,0 mg/kg; en outre, on a observé que toutes les femelles du groupe recevant 8,0 mg/kg étaient au même stade de leur cycle œstral (diœstrus) – (seuls les animaux du groupe recevant une dose élevée ont été examinés).</p>					
Étude de toxicité de l'hormone de croissance humaine biosynthétique (B-hGH) par voie sous-cutanée pendant 4 semaines chez des macaques de Buffon	Macaques de Buffon	s.c.	Tous les jours pendant 28 jours	0, 0,3 et 15 UI/kg (0, 0,1 et 5 mg/kg)	Groupe témoin : 4M + 4F Groupes de traitement : 4M + 4F	15 UI/kg (5 mg/kg)
	<p>Brève conclusion : Une activité de sécrétion/lactation dans les glandes mammaires a été observée chez les femelles recevant une dose élevée. Des anticorps antihormone de croissance ont été détectés chez trois des huit animaux recevant une dose élevée.</p>					

Tableau 2-7 : Études de génotoxicité

Type d'étude	Espèce/souche/nombre et sexe	Voie d'administration	Fréquence/moment du prélèvement	Doses (mg/kg)
Génotoxicité				
Test d'Ames (<i>Salmonella</i> /microsomes) pour la détection d'une mutagenicité bactérienne	<i>Salmonella typhimurium</i> TA 98, 100, 1535 et 1537	-	-	8, 40, 200, 1000 et 5000 µg/plaque
	Brève conclusion : Aucun signe de pouvoir mutagène de la B-hGH n'a été observé lors du test d'Ames avec ou sans activation métabolique.			
Évaluation de l'activité de l'hormone de croissance biosynthétique (B-hGH) Nordisk lors du test de mutation inverse sur <i>Escherichia coli</i> pour la détection d'une mutagenicité bactérienne	<i>Escherichia coli</i> , WP-2, WP-2 urvA et WP-2 uvrA pKM 101	-	-	8, 40, 200, 1000 et 5000 µg/plaque
	Brève conclusion : Aucun signe de pouvoir mutagène de la B-hGH n'a été observé lors du test de mutation inverse sur <i>E. coli</i> .			
Test <i>in vitro</i> de mutation de gènes de mammifères	Lymphoblastes humains (TK-6)	-	-	0,05, 0,1, 0,2 et 0,4 mg/ml
	Brève conclusion : Aucun signe de pouvoir mutagène de la B-hGH n'a été observé lors du test de mutation de gènes de mammifères.			
Évaluation de l'activité de l'hormone de croissance biosynthétique (B-hGH) Nordisk lors du test du micronoyau	Souris, NMRI	5M + 5F	s.c.	Une fois / prélèvements 24, 48 ou 72 heures après la dose
	Brève conclusion : Aucun signe de pouvoir génotoxique de la B-hGH n'a été observé lors du test du micronoyau chez la souris.			

Tableau 2-8 : Études de toxicité sur la reproduction et le développement

Type d'étude	Espèce/ souche	Voie d'administration	Période	Doses (mg/kg)	DSENO (mg/kg)
Toxicité sur la reproduction et le développement					
Étude de toxicité sur la reproduction, s'étendant sur deux générations de rats	Rats/Wistar (Wist/Mol)	s.c.	Femelles F0 seulement : Deux semaines avant l'accouplement et jusqu'au jour 7 de la gestation. Les mâles F0 n'ont pas été traités	0, 0,3, 1 et 3,3 UI/kg (0, 0,1, 0,33 et 1,1 mg/kg)	Mâles F0 : S.O. Femelles F0 : 0,3 UI/kg (0,1 mg/kg) Portées F1 : 3,3 UI/kg (1,1 mg/kg)
	<p>Brève conclusion : Le composé n'a pas entraîné d'effet néfaste sur la gestation ou sur le développement postnatal chez le rat. On a constaté une augmentation du gain pondéral chez les femelles F0 traitées pendant toute la gestation et l'allaitement, et une augmentation de la consommation alimentaire avec les doses de 1,0 et de 3,3 UI/kg. Chez les femelles F0 recevant des doses moyennes et élevées, l'accouplement a eu lieu à un taux réduit et, par conséquent, le taux de gestation était inférieur à ces doses. Le nombre total d'implantations a augmenté avec les doses de 1 et de 3,3 UI/kg, tout comme le nombre de corps jaunes. Le nombre de fœtus/portée et la taille des portées ont augmenté avec la dose de 1 UI/kg, alors qu'un nombre accru de résorptions précoces a été observé avec la dose de 3,3 UI/kg. Le poids corporel des petits F1 était augmenté avec la dose de 3,3 UI/kg. Le nombre de jours d'accouplement et le taux de gestation (F1) étaient comparables pour le groupe témoin et les groupes traités. Le développement postnatal physique et fonctionnel (F1) n'a pas été influencé par le traitement.</p>				
Étude embryofœtale chez le rat	Rats, Wistar (Wist/Mol)	s.c.	Aux jours 6 à 17 de la gestation Animaux F0 seulement	0, 0,3, 1 et 3,3 UI/kg (0, 0,1, 0,33 et 1,1 mg/kg)	Femelles F0 : 3,3 UI/kg (1,1 mg/kg) Portées F1 : 3,3 UI/kg (1,1 mg/kg)
	<p>Brève conclusion : Le composé n'a pas entraîné d'effet néfaste sur la gestation, sur le développement embryofœtal ou sur le développement postnatal chez le rat. Le gain pondéral était augmenté dans les groupes recevant 1 et 3,3 UI/kg. Aucun effet négatif évident n'a été observé dans les groupes traités sur les paramètres de la portée (taille de la portée, perte pré- et post-implantation, ratio mâles-femelles, poids de la portée et poids moyen des fœtus) ou sur le développement embryonnaire et fœtal (incidence de malformations et d'anomalies viscérales et squelettiques). Le poids du placenta (génération F0) des animaux recevant la dose la plus élevée était supérieur à celui du groupe témoin. Une incidence accrue de côtes ondulées a été observée pour toutes les doses; cependant, cette situation est réversible et n'est pas considérée comme indésirable. On a permis à une fraction des rates gravides de mettre bas; les signes cliniques, le développement physique et le développement fonctionnel post-nataux chez la génération F1 ont été évalués et aucun signe d'effet du traitement n'a été observé. La fertilité des animaux F1 n'a pas été affectée par le traitement de la mère et aucune modification liée au traitement n'a été constatée à l'autopsie des animaux F1 utilisés pour l'accouplement.</p>				

Étude pré- et post-natale chez le rat	Rats, Wistar (Wist/Mol)	s.c.	Du jour 17 de la gestation jusqu'au sevrage Animaux F0 seulement	0, 0,3, 1 et 3,3 UI/kg (0, 0,1, 0,33 et 1,1 mg/kg)	Femelles F0 : 3,3 UI/kg (1,1 mg/kg) Mâles F1 : 3,3 UI/kg (1,1 mg/kg) Femelles F1 : 3,3 UI/kg (1,1 mg/kg)
<p>Brève conclusion : Le composé n'a pas entraîné d'effet néfaste sur la gestation, sur le rendement pré-et post-natal, ou sur le développement de la progéniture chez le rat. Le gain pondéral était augmenté dans les groupes recevant 1 et 3,3 UI/kg. Aucun effet indésirable du traitement n'a été observé sur les paramètres de la portée (période de gestation, taille de la portée, croissance de la portée) ou sur le développement de la progéniture. Une augmentation du gain pondéral a été observée pendant la lactation chez la progéniture F1 de mères dans les groupes recevant 1 et 3,3 UI/kg. Le développement post-natal physique et fonctionnel n'a pas été influencé par le traitement et aucun signe clinique anormal n'a été observé depuis le sevrage et jusqu'à 20 jours de gestation. Le nombre de jours de gestation et le taux de gestation (F1) étaient comparables pour le groupe témoin et les groupes dont les mères avaient été exposées. Aucune modification liée au traitement n'a été constatée à l'autopsie des mâles et des femelles de génération F1 utilisés pour l'accouplement.</p>					

Tableau 2-9 : Étude de tolérance locale

Type d'étude	Espèce/souche	Voie d'administration	Fréquence	Doses (mg/kg)	Sexe et nombre par groupe
Tolérance locale					
Tolérance locale d'une dose unique chez le lapin	Lapins/NZW	i.m.	Une fois	1 mL/animal	Groupe 1 : 10 mâles recevant chlorure de sodium à 0,9 % Groupe 2 : 10 mâles recevant 10 mg de Norditropin [®] SimpleXx [®] Groupe 3 : 6 mâles recevant 10 mg de Norditropin [®] SimpleXx [®] et chlorure de sodium à 0,9 % du côté opposé
<p>Brève conclusion : Une injection de 10 mg (1 mL) de Norditropin[®] SimpleXx[®] a provoqué une hémorragie légère à modérée. De même, une hémorragie légère a été observée après l'injection de chlorure de sodium à 0,9 %. Au microscope, aucune différence entre les tissus injectés de 10 mg de Norditropin[®] SimpleXx[®] et ceux injectés de chlorure de sodium à 0,9 % n'a été observée. Aucune différence significative entre le groupe 1 et le groupe 2 n'a été observée relativement à l'épuisement de la créatine kinase.</p>					

RÉFÉRENCES

1. Albanese A, Stanhope R. GH treatment induces sustained catch-up growth in children with intrauterine growth retardation: 7-year results. *Horm Res.* 1997; 48(4):173-7.
2. Boonstra V, Van Pareren Y, Mulder P, Hokken-Koelega A. Puberty in growth hormone-treated children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec; 88(12):5753-8.
3. Chatelain P, Job JC, Blanchard J, Ducret JP, Oliver M, Sagnard L, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. *Belgian and French Pediatric Clinics and Sanofi-Choay (France). J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Jun; 78(6):1454-60.
4. Cohen P, Rogol A, Howard C, Bright G, Kappelgaard A, Rosenfeld R. Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jul; 92(7):2480-2486.
5. Cohen P, Bright G, Rogol A, Kappelgaard A, Rosenfeld R. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: Implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(1):90-98.
6. Coutant R, Carel JC, Letrait M, Bouvattier C, Chatelain P, Coste J, Chaussain JL. Short stature associated with intrauterine growth retardation: final height of untreated and growth hormone-treated children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Apr; 83(4):1070-4.
7. de Waal WJ, Hokken-Koelega A, Th Stijnen, SMPF de Muinck Keizer-Schrama, SLS Drop, and the Dutch Working Group on Growth Hormone. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH secretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation (IUGR). *Clin Endocrinol* 1994; 41:621-630.
8. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, Chatelain P, Chaussain JL, Lofstrom A, Jonsson B, Rosenfeld RG. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug; 85(8):2816-21.
9. de Zegher F, Du Caju MV, Heinrichs C, Maes M, De Schepper J, Craen M, Vanweser K, Malvaux P, Rosenfeld RG. Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 May; 84(5):1558-61.

10. de Zegher F, Maes M, Gargosky SE, Heinrichs C, Du Caju MV, Thiry G, De Schepper J, Craen M, Breyssem L, Lofstrom A, Jonsson P, Bourguignon JP, Malvaux P, Rosenfeld RG. High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 May; 81(5):1887-92.
11. Hokken-Koelega A, Van Pareren Y, Sas T, Arends N. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormonetreated short children small for gestational age. *Horm Res.* 2003; 60 Suppl 3:113-4.
12. Hokken-Koelega et al. Small for gestational age: Endocrine and metabolic consequences and effects of growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004 Mar; 17 Suppl 3:463-9.
13. Job JC, Chaussain JL, Job B, Ducret JP, Maes M, Olivier M, Ponte C, Rochiccioli P, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Chatelain P. Follow-up of three years of treatment with growth hormone and of one post-treatment year, in children with severe growth retardation of intrauterine onset. *Pediatr Res.* 1996 Feb; 39 (2):354-9.
14. Sas T, De Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M and Hokken-Koelega ACS. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, doubleblind, dose- response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(9): 3064-3070.
15. Sas T, Gerver WJ, De Bruin R, Mulder PG, Cole TJ, De Waal W and Hokken-Koelega ACS. Body proportions during 6 years of GH treatment in children with short stature born small for gestational age participating in a randomised, double-blind, dose-response trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53(6):675-681.
16. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10): 3786-3792.
17. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reser M. Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomised, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug; 88(8):3584-90.
18. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reser M. Hokken-Koelega A. Effect of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan; 88(1):347-53.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **Norditropin® SimpleXx®**
Somatropine injectable

Pr **Norditropin NordiFlex®**
Somatropine injectable

Le présent feuillet d'information constitue la troisième et dernière partie de la « monographie » publiée lorsque la mise en marché de **Norditropin®** a été approuvée au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements sur **Norditropin®**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Enfants :

- **Norditropin®** est utilisé pour le traitement de longue durée des enfants présentant un retard de croissance dû à une incapacité à produire suffisamment d'hormone de croissance.
- **Norditropin®** est également utilisé pour le traitement des enfants de petite taille, nés petits pour l'âge gestationnel, qui n'ont pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 2 ans.

Effets de ce médicament :

Norditropin® fournit une hormone de croissance aux enfants incapables de produire assez d'hormone de croissance naturellement.

Norditropin® peut stimuler une croissance osseuse chez les enfants dont les extrémités des os longs ne sont pas encore solidifiées. **Norditropin®** a de nombreux effets sur la croissance et le métabolisme.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce produit :

- Si l'enfant présente un état critique aigu à cause de complications d'une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou abdominale, de multiples traumatismes ou d'une insuffisance respiratoire aiguë.
- Si les zones de croissance des os de l'enfant se sont soudées (épiphyes soudées) et qu'elles ne peuvent plus grandir.
- Si l'enfant est atteint d'un cancer actif ou de tumeurs. Les tumeurs doivent être stables et le traitement antitumoral doit être terminé avant l'instauration du traitement par **Norditropin®**. Le traitement par **Norditropin®** doit être arrêté si des signes de cancer apparaissent.
- **Norditropin®** ne doit pas s'employer pour le traitement à long terme d'un retard de croissance lié à la présence génétiquement confirmée du syndrome de Prader-Willi.
- Des cas de décès ont été signalés chez des enfants présentant le syndrome de Prader-Willi auxquels on avait administré l'hormone de croissance; ces patients présentaient aussi un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité grave, problèmes respiratoires, rhumes et infections pulmonaires.
- Si l'enfant est hypersensible à ce médicament, à l'un de ses

ingrédients ou à tout composant du contenant.

Ingrédient médicamenteux :

Somatropine (hormone de croissance humaine recombinante)

Ingrédients non médicamenteux :

histidine, mannitol, phénol, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables

Formes posologiques :

La cartouche **Norditropin® SimpleXx®** se présente en 3 concentrations (5 mg/1,5 mL, 10 mg/1,5 mL et 15 mg/1,5 mL) et doit s'utiliser avec le dispositif d'injection **NordiPen®**.

Le stylo prérempli jetable **Norditropin NordiFlex®** se présente en 3 concentrations chromocodées :

- stylo de 5 mg/1,5 mL avec un capuchon et un bouton-poussoir orange
- stylo de 10 mg/1,5 mL avec un capuchon et un bouton-poussoir bleus
- stylo de 15 mg/1,5 mL avec un capuchon et un bouton-poussoir verts

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Un traitement par **Norditropin®** doit être effectué sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'un déficit en hormone de croissance.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser **Norditropin®** si :

- L'enfant est atteint du syndrome de Prader-Willi et de problèmes respiratoires ou d'apnée du sommeil (arrêt respiratoire pendant le sommeil), de ronflements ou d'une infection des voies respiratoires.
- L'enfant est atteint de diabète ou a des antécédents familiaux de diabète. Si l'enfant reçoit de l'insuline, la dose pourrait devoir être ajustée, car **Norditropin®** peut affecter la réponse de l'organisme à l'insuline.
- L'enfant éprouve des maux de tête, des nausées, des troubles visuels ou des vomissements. Ces symptômes sont ceux d'une affection appelée hypertension intracrânienne.
- L'enfant a des antécédents de lésions ou de tumeur au cerveau.
- L'enfant a des antécédents d'hypothyroïdie (faible taux d'hormones thyroïdiennes), car **Norditropin®** peut réduire les taux d'hormones thyroïdiennes dans l'organisme.
- L'enfant a des antécédents de scoliose (une maladie touchant la colonne vertébrale). Étant donné que l'hormone de croissance augmente le taux de croissance, les patients ayant des antécédents de scoliose qui sont traités par **Norditropin®** doivent être surveillés en cas de progression de la scoliose.

Si l'enfant présente l'un ou l'autre de ces symptômes pendant le traitement par **Norditropin®**, veuillez en aviser votre médecin immédiatement.

Cette information vous aidera, vous et votre médecin, à prendre une décision concernant l'utilisation de **Norditropin**[®] et la prudence supplémentaire qui pourrait s'imposer pendant que l'enfant reçoit le médicament.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Norditropin[®] peut généralement être pris sans danger avec d'autres médicaments. Vous devez cependant communiquer à votre médecin les noms de tous les médicaments que l'enfant prend, y compris ceux obtenus sans ordonnance.

Les corticostéroïdes (stéroïdes) peuvent diminuer les effets de **Norditropin**[®]. Si l'enfant reçoit un stéroïde, communiquez avec votre médecin. La dose du stéroïde pourrait devoir être ajustée.

Norditropin[®] peut également influencer la réponse de l'organisme à l'insuline. Dites-le à votre médecin si votre enfant prend de l'insuline. Il pourrait être nécessaire d'en ajuster la dose.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin a prescrit **Norditropin**[®] à votre enfant après avoir étudié son cas attentivement. D'autres personnes pourraient ne pas bénéficier du médicament, même si leur cas ressemble à celui de votre enfant.

Dose habituelle :

Le médecin calcule la dose de **Norditropin**[®] la plus appropriée pour l'enfant, en fonction de son poids corporel.

Surdosage :

Communiquez **immédiatement** avec votre médecin si votre enfant a pris une dose de **Norditropin**[®] supérieure à celle qui lui a été prescrite.

Dose oubliée :

L'oubli de doses peut nuire à l'efficacité du médicament. Parlez-en avec le médecin de l'enfant si cela se produit. Si vous oubliez une dose, il est recommandé de ne pas doubler la dose suivante. Administrez la dose régulière suivante au moment prévu.

Il est important de changer régulièrement de point d'injection afin de réduire au minimum le risque de lipoatrophie.

Si votre enfant utilise le stylo **Norditropin NordiFlex**[®], veuillez consulter la section « **RENSEIGNEMENTS SUR L'UTILISATION DE NORDITROPIN NORDIFLEX**[®] » à la fin de ce feuillet.

Si votre enfant utilise la cartouche **Norditropin SimpleXx**[®], veuillez consulter le guide de l'utilisateur qui est fourni avec le stylo **NordiPen**[®].

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Des effets indésirables sont possibles avec tous les médicaments. Si vous ne vous sentez pas bien pendant que vous recevez un

traitement par **Norditropin**[®], informez-en votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien dès que possible.

Les effets secondaires suivants peuvent se produire pendant le traitement par **Norditropin**[®] :

- Une rougeur et une démangeaison peuvent apparaître au point d'injection. Si cela est particulièrement inconfortable ou si le point d'injection devient douloureux, vous devez en parler au médecin de votre enfant.
- Une hormone de croissance comme **Norditropin**[®] peut mener à une insulino-résistance. Une insulino-résistance est une incapacité de l'organisme à faire bon usage de l'insuline qu'il produit. Cela entraîne une élévation des taux de glucose dans le sang. Il est important de vérifier la glycémie de votre enfant si ce dernier est atteint de diabète ou a des antécédents familiaux de diabète.
- Nausées, vomissements, maux de tête ou troubles visuels. Si votre enfant présente de tels effets secondaires, avisez-en votre médecin.
- Problèmes respiratoires chez des patients atteints du syndrome de Prader-Willi. Si votre enfant est atteint du syndrome de Prader-Willi et présente des signes de problèmes respiratoires ou d'apnée du sommeil (arrêt respiratoire pendant le sommeil), ou si l'enfant commence à ronfler ou le ronflement existant s'aggrave, communiquez avec le médecin de votre enfant.
- Si l'enfant présente une claudication inexplicable ou se plaint d'une douleur à la hanche ou au genou, veuillez en aviser le médecin de votre enfant.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par **Norditropin**[®], communiquez avec votre médecin.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, au numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

Remarque : Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER NORDITROPIN®

Modes d'entreposage

Norditropin® SimpleXx® ou Norditropin Nordiflex®	Avant l'utilisation	Pendant l'utilisation (après la première injection)	
	Mode d'entreposage exigé	1 ^{er} mode d'entreposage (au réfrigérateur)	2 ^e mode d'entreposage (à la température ambiante)
5 mg/1,5 mL	2 à 8 °C jusqu'à la date de péremption	2 à 8 °C pendant 4 semaines	jusqu'à 25 °C pendant 3 semaines
10 mg/1,5 mL			
15 mg/1,5 mL			

INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE

On peut obtenir le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.novonordisk.ca> ou en communiquant avec Novo Nordisk Canada Inc., au 1-800-465-4334

Ce feuillet d'information a été préparé par Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : janvier 2015

Les marques déposées **Norditropin® SimpleXx®**, **Norditropin Nordiflex®**, **NordiPen®**, **NovoFine®** et **NovoTwist®**

appartiennent à Novo Nordisk A/S et Novo Nordisk Health Care AG et sont utilisées sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

© Novo Nordisk Canada Inc. 2015

RENSEIGNEMENTS SUR L'UTILISATION DE NORDITROPIN NORDIFLEX®

Introduction

Norditropin NordiFlex® est un stylo multi-dose prérempli de solution injectable d'hormone de croissance humaine. La dose est exprimée en milligrammes (mg).

Votre professionnel de la santé détermine la dose adéquate.

Si vous utilisez le stylo **Norditropin NordiFlex®** dosé à 5 mg/1,5 mL, vous pouvez utiliser le sélecteur de dose pour sélectionner une dose de 0,025 à 1,50 mg.

Si vous utilisez le stylo **Norditropin NordiFlex®** dosé à 10 mg/1,5 mL, vous pouvez utiliser le sélecteur de dose pour sélectionner une dose de 0,05 à 3,00 mg.

Si vous utilisez le stylo **Norditropin NordiFlex®** dosé à 15 mg/1,5 mL, vous pouvez utiliser le sélecteur de dose pour sélectionner une dose de 0,075 à 4,50 mg.

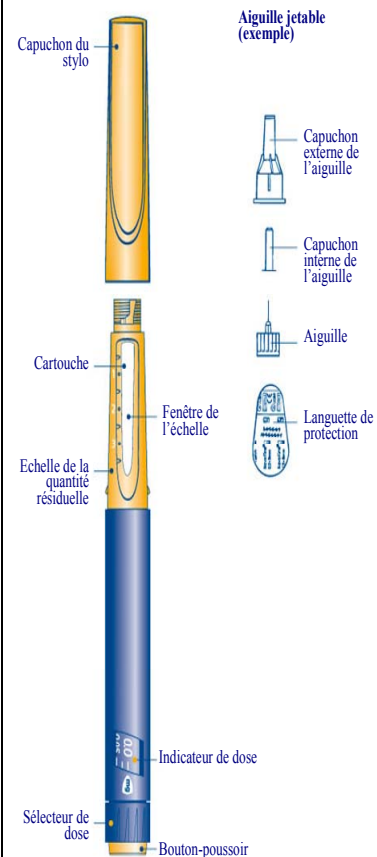
Norditropin NordiFlex® est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables **NovoFine®**, **NovoFine® Plus** ou **NovoTwist®** d'une longueur allant jusqu'à 8 mm.

Évitez de partager le stylo **Norditropin NordiFlex®** avec qui que ce soit.

Avant tout contact avec le stylo **Norditropin NordiFlex®**, lavez-vous soigneusement les mains avec du savon et de l'eau.

Le stylo **Norditropin NordiFlex®** ne doit jamais être agité vigoureusement.

Veillez lire attentivement les instructions ci-dessous avant d'utiliser **Norditropin NordiFlex®**.

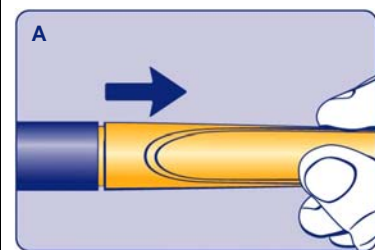


1. Vérifiez la solution

Enlevez le capuchon du stylo [A].

Vérifiez la solution dans le stylo en le tournant à l'envers une fois ou deux.

La solution à l'intérieur du stylo **Norditropin NordiFlex®** doit absolument être limpide et incolore pour en justifier l'emploi.



2. Fixez l'aiguille

Utilisez toujours une nouvelle aiguille jetable lors de chaque injection afin de prévenir les erreurs de dose et la contamination.

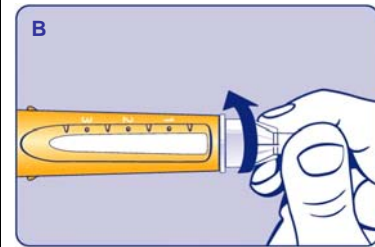
Retirez la languette de protection d'une aiguille neuve.

Vissez solidement l'aiguille au stylo d'injection **[B]**.

L'aiguille est munie de deux capuchons. Il vous faut les retirer tous les deux.

Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour la mise au rebut de l'aiguille usagée plus tard.

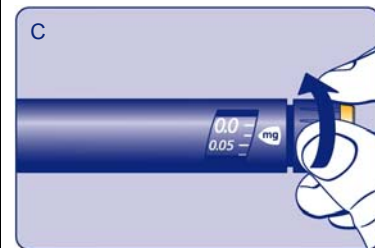
Retirez le capuchon interne de l'aiguille en tirant l'embout central et jetez-le.



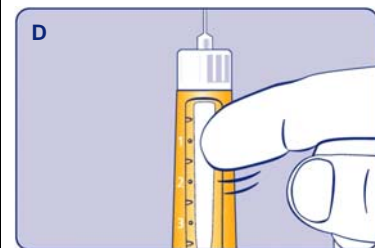
3. Vérifiez l'écoulement

Avant d'utiliser un stylo neuf pour la première fois, il vous faut vérifier l'écoulement (amorcer le stylo) pour vous assurer d'administrer une dose correcte et pour éviter toute injection d'air **[C]**.

- Si vous utilisez le stylo **Norditropin NordiFlex[®]** dosé à 5 mg/1,5 mL, **sélectionnez 0,025 mg**. C'est le premier clic du sélecteur de dose après 0,0.
- Si vous utilisez le stylo **Norditropin NordiFlex[®]** dosé à 10 mg/1,5 mL, **sélectionnez 0,05 mg**. C'est le premier clic du sélecteur de dose après 0,0.
- Si vous utilisez le stylo **Norditropin NordiFlex[®]** dosé à 15 mg/1,5 mL, **sélectionnez 0,075 mg**. C'est le premier clic du sélecteur de dose après 0,0.



Tenez votre stylo **Norditropin NordiFlex[®]** avec l'aiguille pointée vers le haut et tapotez doucement la cartouche avec votre doigt à quelques reprises **[D]**.

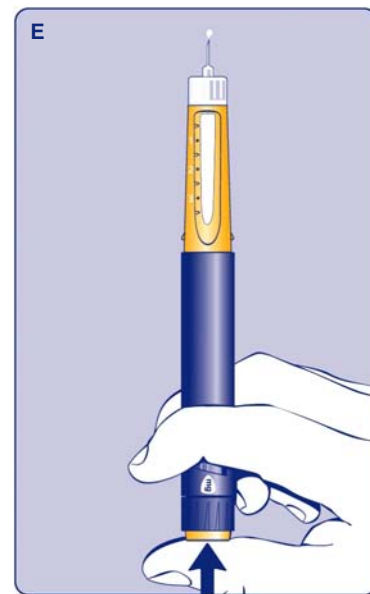


En tenant toujours le stylo **Norditropin NordiFlex®** verticalement, appuyez sur le bouton-poussoir à la base du stylo jusqu'à ce qu'il soit complètement enfoncé **[E]**.

Répétez les étapes C à E jusqu'à ce qu'une goutte de la solution d'hormone de croissance apparaisse à la pointe de l'aiguille.

N'utilisez pas le stylo Norditropin NordiFlex® si aucune goutte de solution n'apparaît.

Vérifiez toujours l'écoulement (amorcez toujours le stylo) avant la première injection avec un stylo **Norditropin NordiFlex®** neuf. Revérifiez l'écoulement si vous avez échappé le stylo, s'il a heurté une surface dure ou si vous doutez de son bon fonctionnement.



4. Sélectionnez la dose

Vérifiez que le sélecteur de dose est en position 0.0. Sélectionnez le nombre de mg que votre médecin vous a recommandé **[F]**.

Vous pouvez augmenter ou réduire la dose en tournant le sélecteur de dose dans l'une ou l'autre direction. Lorsque vous tournez le sélecteur de dose, veillez à ne pas enfoncer le bouton-poussoir, car un peu de l'hormone de croissance pourrait s'échapper. Vous ne pouvez pas sélectionner une dose supérieure à la quantité de solution restant dans le stylo.



5. Injectez la solution

Utilisez la technique d'injection qui vous a été recommandée. Votre médecin ou votre infirmière vous enseignera comment trouver un point d'injection approprié. Il est très important que vous changiez de point d'injection chaque fois que vous administrez le médicament.

Préparez le point d'injection en le nettoyant à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.

Faites pénétrer l'aiguille dans la peau. Injectez la dose en appuyant sur le bouton-poussoir jusqu'à ce qu'il soit complètement enfoncé. N'appuyez sur le bouton-poussoir qu'au moment de l'injection **[G]**.

Après l'injection, maintenez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes, puis retirez-la. Maintenez le bouton-poussoir complètement enfoncé jusqu'à ce que l'aiguille soit retirée de la peau afin de vous assurer de recevoir la dose complète.



6. Retirez l'aiguille

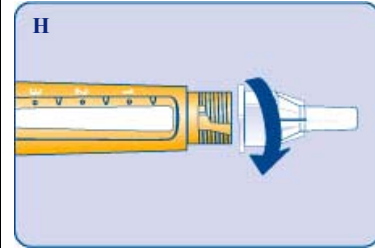
Remettez le capuchon externe de l'aiguille, puis dévissez celle-ci [H]. Jetez l'aiguille avec précaution.

Utilisez toujours une aiguille neuve pour chaque injection et retirez toujours l'aiguille usagée immédiatement après l'injection. Si vous ne retirez pas l'aiguille immédiatement, de l'air peut entrer dans la cartouche, ce qui peut causer une erreur de dose lors de la prochaine injection.

Les aidants doivent manipuler les aiguilles usagées avec soin afin d'éviter de se piquer.

Lorsque le stylo **Norditropin NordiFlex**[®] est vide, jetez-le de façon sécuritaire sans qu'une aiguille y soit fixée.

Renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé sur la façon de mettre au rebut les aiguilles usagées et les stylos **Norditropin NordiFlex**[®] vides.



7. Entretien

Prenez soin de votre stylo **Norditropin NordiFlex**[®] pour qu'il continue à fonctionner avec précision et en toute sécurité.

Le stylo **Norditropin NordiFlex**[®] doit être manipulé avec soin. Évitez les situations où le stylo **Norditropin NordiFlex**[®] risquerait d'être endommagé.

Protégez le stylo **Norditropin NordiFlex**[®] de la poussière, de la saleté et de la lumière directe du soleil.

Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre stylo **Norditropin NordiFlex**[®] à l'aide d'un tampon de coton imbibé d'alcool.

Pour éviter d'endommager le stylo **Norditropin NordiFlex**[®], ne le trempez pas dans de l'alcool, ne le lavez pas et ne le lubrifiez pas.