

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrNorditropin® FlexPro™
Somatropine injection
Stylo prérempli jetable
5 mg / 1,5 mL, 10 mg / 1,5 mL et 15 mg / 1,5 mL
Solution pour administration sous-cutanée

PrNorditropin® NordiFlex®
Somatropine injection
Stylo prérempli jetable
5 mg / 1,5 mL, 10 mg / 1,5 mL et 15 mg / 1,5 mL
Solution pour administration sous-cutanée

Hormone de croissance

Novo Nordisk Canada Inc.
101-2476 Argentia Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6M1 Canada

Date d'approbation initiale :
01 octobre 2009

Date de révision :
13 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 279948

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Administration	[07/2022]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	[01/2024]

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Allaitement	18
7.1.3 Enfants	19
7.1.4 Personnes âgées	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES	19
8.1 Aperçu des effets indésirables	19
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	20
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques - enfants	20
Essais cliniques sur le déficit en hormone de croissance (DHC) chez des sujets pédiatriques	20
Essais cliniques chez des enfants nés petits pour l'âge gestationnel	22
Essais cliniques chez les enfants atteints du syndrome de Turner (ST)	24
Essais cliniques chez les enfants atteints du syndrome de Noonan	30
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	31
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	32
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	33
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	33
9.4 Interactions médicament-médicament	34
9.5 Interactions médicament-aliment	34
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	34
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	34

10	MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	34
10.1	Mode d’action	34
10.2	Pharmacodynamie	35
10.3	Pharmacocinétique.....	37
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	38
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	39
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		40
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	40
14	ESSAIS CLINIQUES.....	41
14.1	Essais cliniques par indication.....	41
	Essais cliniques sur le déficit en hormone de croissance (DHC) chez des sujets pédiatriques.....	41
	Essais cliniques chez des enfants nés petits pour l’âge gestationnel.....	43
	Essais cliniques chez les enfants atteints du syndrome de Turner (ST).....	47
	Essais cliniques chez les enfants atteints du syndrome de Noonan (SN)	50
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	51
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		60

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Norditropin® (somatropine injection) est indiqué 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 inférieur 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.
- Le traitement des enfants dont la petite taille est liée au syndrome de Turner. L'étude clinique principale n'incluait pas d'enfants de moins de 2 ans.
- Le traitement des enfants dont la petite taille est liée au syndrome de Noonan. L'étude clinique principale n'incluait pas d'enfants de moins de 3 ans.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Selon les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Norditropin® chez les patients pédiatriques ont été établies pour les indications ci-dessus.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune donnée n'a été fournie à Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population gériatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Norditropin® est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou à l'un des composants du récipient. Pour la liste complète, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- La somatropine est contre-indiquée chez les patients présentant le syndrome de Prader-Willi qui sont atteints d'obésité ou d'insuffisance respiratoire grave 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 [3 ENCADRÉ « 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. L'administration de l'hormone de croissance doit être interrompue en présence de signes de récurrence tumorale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Carcinogénèse et mutagenèse).
- Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives, 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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Carcinogénèse et mutagenèse).
- 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 (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).
- Il faut éviter d'administrer l'hormone de croissance chez les patients atteints de rétinopathie diabétique proliférante ou préproliférante.
- Il faut interrompre le traitement par Norditropin® lors d'une greffe rénale.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- 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 passage à un autre produit 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Troubles congénitaux).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Un traitement par Norditropin® (somatropine injection) 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, à un retard de croissance intra-utérin, au syndrome de Turner ou au syndrome de Noonan.
- Il faut évaluer soigneusement les antécédents de réactions d'hypersensibilité chez le patient

avant d'effectuer l'injection (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Réactions allergiques).

- La posologie de Norditropin® et le schéma d'administration doivent être individualisés en fonction du poids corporel et de la réponse de croissance de chaque patient.
- 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.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

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

Patients pédiatriques nés petits pour l'âge gestationnel :

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

Des publications récentes ont recommandé que le traitement initial comporte des doses plus élevées de somatropine (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 plus 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.

Patients pédiatriques dont la petite taille est liée au syndrome de Turner :

Une dose allant de 0,045 à 0,067 mg/kg/jour est recommandée.

Patients pédiatriques dont la petite taille est liée au syndrome de Noonan :

Une dose de 0,033 mg/kg/jour à 0,066 mg/kg/jour est recommandée.

4.4 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.

Norditropin® FlexPro™ et Norditropin NordiFlex® sont des stylos préremplis conçus pour être utilisés avec les aiguilles NovoFine® ou NovoFine® Plus (de 8 mm et de calibre 30 ou moins). Le produit est destiné à plusieurs utilisations chez un seul patient. Des instructions détaillées sur l'injection à l'aide des stylos Norditropin® FlexPro™ et Norditropin NordiFlex® sont incluses dans la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#) de la monographie de produit et dans les feuillets d'information de Norditropin® FlexPro™ et Norditropin NordiFlex®, respectivement. Il faut conseiller aux patients de lire ces instructions très attentivement.

4.5 Dose oubliée

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

5 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 et/ou d'acromégalie conformément aux effets connus d'un excès d'hormone de croissance.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution dans un stylo prérempli : 5 mg/1,5 mL, 10 mg/1,5 mL et 15 mg/1,5 mL	Histidine, HCl/NaOH, mannitol, phénol, poloxamère 188 et eau pour injection

Norditropin® FlexPro™ et Norditropin NordiFlex® sont des stylos préremplis conçus pour être utilisés avec les aiguilles NovoFine® ou NovoFine® Plus (de 8 mm et de calibre 30 ou moins).

Des instructions détaillées sur l'injection à l'aide des stylos Norditropin® FlexPro™ et Norditropin NordiFlex® sont incluses dans la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#) de la monographie de produit et dans les feuillets d'information de Norditropin® FlexPro™ et Norditropin NordiFlex®. Il faut conseiller aux patients de lire ces instructions très attentivement.

Conditionnement

Les stylos préremplis Norditropin® FlexPro™ (5 mg/1,5 mL, 10 mg/1,5 mL et 15 mg/1,5 mL) sont emballés individuellement dans une boîte.

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.

DESCRIPTION

Norditropin® contient de la somatropine, une hormone polypeptidique produite par génie génétique. Cette hormone est synthétisée par une souche spéciale de la bactérie *Escherichia 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.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

- Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée (voir [4 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 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 stylos préremplis Norditropin® FlexPro™ et Norditropin NordiFlex® ne doivent pas être utilisés par plus d'une personne.
- Pour des instructions sur l'utilisation appropriée de Norditropin®, consulter la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#) de la monographie.

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 la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#) de la monographie de produit).

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 [2 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 par la somatropine contre les risques possibles dans le cas des patients en état critique aigu.

Cancérogenèse 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 accru d'apparition de nouveaux cancers primitifs chez les patients traités par la somatropine. Chez les patients en rémission complète de tumeurs ou d'une affection maligne, le traitement par la somatropine n'a pas été associé à une augmentation du taux de récurrence.

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 obtenu une rémission complète d'une affection maligne, afin de déceler tout signe de récurrence après le début du traitement par la somatropine. Il faut interrompre le traitement par la somatropine dans les cas d'apparition ou de réapparition d'une affection maligne.

Apparition d'une nouvelle tumeur pendant le traitement

Étant donné que les patients pédiatriques de petite taille atteints de certaines maladies génétiques rares ont un risque accru d'apparition de tumeurs, il convient d'évaluer

attentivement les bienfaits et les risques de l'instauration d'un traitement par Norditropin® chez ces patients. Si le traitement par Norditropin® est instauré, les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler l'apparition de néoplasmes.

Tous les patients qui reçoivent Norditropin® doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout signe de croissance accrue ou d'éventuels changements au niveau des nævi préexistants. On conseille aux patients et aux aidants de signaler les changements de comportement marqués, l'apparition de maux de tête, les troubles de la vue et/ou tout changement quant à la pigmentation de la peau ou à l'apparence des nævi préexistants.

Appareil cardiovasculaire

Une rétention hydrique (œdème, arthralgie, syndrome du canal carpien) peut se produire (voir [8 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 (SPW)

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 par l'hormone de croissance, 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. Norditropin® n'est pas indiqué dans le traitement des patients pédiatriques ayant un retard de croissance lié à la présence génétiquement confirmée du syndrome de Prader-Willi (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

Syndrome de Turner

Les sujets atteints du syndrome de Turner peuvent être associés à un risque accru de présenter une hypertension intracrânienne; par conséquent, ces sujets doivent être évalués pour déceler tout signe et symptôme d'hypertension intracrânienne, et traités de façon énergique avant

d'instaurer un traitement par l'hormone de croissance (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hypertension intracrânienne et Surveillance et tests de laboratoire).

Les sujets atteints du syndrome de Turner doivent être examinés attentivement pour déceler la présence d'une otite moyenne et d'autres troubles de l'oreille, puisque ces sujets présentent un risque accru de troubles de l'oreille ou de l'audition. Le traitement par la somatropine peut augmenter la fréquence d'otites moyennes chez les sujets atteints du syndrome de Turner (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire et [Essais cliniques chez les enfants atteints du syndrome de Turner \[ST\]](#)). En présence d'une infection de l'oreille ou de troubles de l'audition, ces sujets doivent recevoir un traitement approprié.

Les patients atteints du syndrome de Turner sont susceptibles de présenter des troubles cardiovasculaires (p. ex. AVC, anévrisme/dissection aortique, hypertension); ces troubles doivent être étroitement surveillés avant et pendant le traitement par l'hormone de croissance (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire).

Les sujets atteints du syndrome de Turner sont associés à un risque inhérent accru de présenter une maladie thyroïdienne auto-immune. Par conséquent, ces sujets doivent subir régulièrement des tests de la fonction thyroïdienne et ils doivent recevoir un traitement approprié (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Système endocrinien/métabolisme et Surveillance et tests de laboratoire).

Note : Des anomalies squelettiques, notamment une scoliose, sont fréquemment observées chez les sujets atteints du syndrome de Turner quand cette maladie n'est pas traitée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Généralités).

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 voir se produire des effets défavorables et cliniquement significatifs sur leur état de santé (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Norditropin® n'affecte pas l'utilisation de machines ni la capacité à conduire en toute sécurité.

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 ou du CYP3A4 (p. ex., corticoïdes, stéroïdes sexuels, anticonvulsivants, cyclosporine) (voir [9 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 ou du CYP3A4.

L'administration concomitante d'une glucocorticoïdothérapie peut inhiber l'effet stimulant 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 un déficit en 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Renseignements à l'intention du patient et [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)).

Systeme endocrinien/métabolisme

Le traitement par la somatropine peut réduire la sensibilité à l'insuline, en particulier chez les patients recevant de fortes doses. On a signalé l'apparition d'un diabète de type 2 chez les patients recevant de la somatropine. Une intolérance au glucose non diagnostiquée précédemment et un diabète sucré latent peuvent être révélés pendant le traitement par la somatropine. Par conséquent, la glycémie doit être vérifiée régulièrement chez tous les patients traités par la somatropine, particulièrement chez ceux qui présentent des facteurs de risque de diabète sucré, comme les sujets atteints d'obésité, du syndrome de Turner ou ceux ayant des antécédents familiaux de diabète sucré. Les patients atteints de diabète de type 1 ou de diabète de type 2 préexistant, ou ceux qui présentent une intolérance au glucose doivent être étroitement surveillés durant le traitement par la somatropine. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster les doses des agents antihyperglycémiant (c.-à-d., l'insuline ou les médicaments oraux/injectables) lors de l'instauration du traitement par la somatropine chez ces patients.

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire).

Il peut arriver qu'une hypothyroïdie survienne pendant le traitement par l'hormone de croissance (voir [8 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire).

Les sujets atteints du syndrome de Turner sont associés à un risque inhérent accru de présenter une maladie thyroïdienne auto-immune et une hypothyroïdie primaire. 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.

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 de la dose administrée en cas de stress après l'instauration du traitement par somatropine; 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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire).
- 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 un déficit jusqu'alors insoupçonné en 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.

Systeme 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 [8 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 [2 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Des cas d'allergie généralisée graves, notamment une réaction anaphylactique, peuvent mettre la vie en danger (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). En cas de 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 produits à base d'hormone de croissance pourraient présenter une réaction allergique à Norditropin® (voir [8 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire).

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 [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)).

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 [7.1 Populations particulières](#) et [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)).

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.

Une 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 apparaissent 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 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 régulièrement au cours du traitement. Si un œdème papillaire est confirmé par l'ophtalmoscopie, il faut arrêter le traitement par l'hormone de croissance. Les sujets atteints du syndrome de Turner peuvent être associés à un risque accru de présenter une hypertension intracrânienne (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Troubles congénitaux, Syndrome de Turner et Surveillance et tests de laboratoire).

Surveillance et tests de laboratoire

Chez les enfants atteints du syndrome de Turner ou 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, il faut envisager de réduire la dose pour atteindre des taux situés dans les limites normales.

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 par l'hormone de croissance, 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.

Les sujets atteints du syndrome de Turner doivent être examinés attentivement pour déceler la présence d'une otite moyenne et d'autres troubles de l'oreille, puisque ces sujets présentent un risque accru de troubles de l'oreille ou de l'audition. Le traitement par Norditropin® peut être associé à une fréquence accrue d'otites moyennes chez les sujets atteints du syndrome de Turner (voir [Essais cliniques chez les enfants atteints du syndrome de Turner \[ST\]](#)).

Les sujets atteints du syndrome de Turner sont susceptibles de présenter des troubles cardiovasculaires (p. ex. AVC, anévrisme/dissection aortique, hypertension), et ces troubles doivent être étroitement surveillés.

Les sujets atteints du syndrome de Turner sont associés à un risque inhérent accru de présenter une maladie thyroïdienne auto-immune. Par conséquent, ces sujets doivent subir régulièrement des tests de la fonction thyroïdienne et ils doivent recevoir un traitement approprié (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Système endocrinien/métabolisme).

On recommande de surveiller la croissance des mains et des pieds chez les sujets atteints du syndrome de Turner traités par l'hormone de croissance. Il faut envisager de réduire la posologie à la dose la plus faible de l'intervalle posologique en cas de croissance excessive.

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 enfants atteints du syndrome de Turner ou nés petits pour l'âge gestationnel, on recommande de mesurer le taux d'insuline et la glycémie à jeun avant l'instauration du traitement, puis de le faire une fois par an. Les patients présentant un risque accru de diabète sucré (p. ex. antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, acanthosis nigricans) doivent subir une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale. En cas de diabète sucré patent, la somatropine ne doit pas être administrée.

Les patients recevant un traitement par la somatropine présentant ou susceptibles de présenter un hypopituitarisme peuvent être exposés à un risque de réduction des taux sériques de cortisol et/ou d'hyporéactivité surrénalienne centrale (secondaire) non diagnostiquée. 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 des doses administrées en cas de stress après l'instauration du traitement par

Norditropin®. Il faut surveiller les patients pour déceler une réduction des taux sériques de cortisol et/ou la nécessité d'une augmentation de la dose de glucocorticoïdes chez ceux présentant une hyposécrétion surrénalienne confirmée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Système endocrinien/métabolisme).

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 un néoplasme se développe.

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 en partie 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. Il pourra être réinstauré à une dose inférieure une fois que l'hypertension intracrânienne idiopathique se sera estompée, ce qui survient rapidement une fois le traitement interrompu. 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.

Appareil musculo-squelettique

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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Ces symptômes peuvent s'estomper spontanément, sous l'effet d'un traitement analgésique ou après une réduction de la dose (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Il arrive parfois que le syndrome du canal carpien survienne pendant le traitement par l'hormone de croissance (voir [8 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.

Une épiphysiolyse fémorale supérieure survient plus fréquemment chez des sujets présentant

des troubles endocriniens, notamment un déficit en hormone de croissance et un syndrome de Turner. Tout enfant présentant soudainement 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 examiné (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et tests de laboratoire).

Pancréatite chez les enfants

Le risque de pancréatite serait plus élevé chez les enfants traités par l'hormone de croissance que chez les adultes. La documentation publiée indique que les filles atteintes du syndrome de Turner peuvent généralement présenter un risque supérieur comparativement aux autres enfants traités par l'hormone de croissance. Bien qu'elle soit rare, il faut songer à la possibilité d'une pancréatite chez les enfants présentant des douleurs abdominales intenses 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.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

7.1 Populations particulières

7.1.1 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. 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. 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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) pour connaître les effets observés lors des études sur la reproduction menées chez des animaux.

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

7.1.2 Allaitement

On ignore si les hormones de croissance sont excrétées dans le lait maternel chez l'humain. L'administration d'hormones de croissance chez des femmes qui allaitent 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. Puisque de nombreux autres médicaments sont excrétés dans le lait humain, la prudence est de mise lorsque l'hormone de croissance est administrée à une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants

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 examiné.

7.1.4 Personnes âgées

Norditropin® n'est pas indiqué chez les adultes. 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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.

Dans le cadre de deux études cliniques où des enfants atteints du syndrome de Turner ont reçu différentes doses de Norditropin® jusqu'à l'atteinte de la taille finale, les manifestations indésirables signalées le plus fréquemment étaient des maladies communes de l'enfance comme une maladie d'allure grippale, une otite moyenne, une infection des voies respiratoires supérieures, une otite externe, une gastro-entérite et de l'eczéma.

Dans une étude clinique menée chez des enfants atteints du syndrome de Noonan traités par Norditropin®, les manifestations indésirables les plus fréquemment observées étaient des maladies communes de l'enfance comme une infection générale, une infection des voies respiratoires, une gastro-entérite, une otite moyenne, de l'eczéma et de la pyrexie.

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.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques - enfants

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

L'innocuité de la somatropine a été évaluée chez 697 enfants 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](#).

Tableau 1 Résumé des effets indésirables (possiblement ou probablement liés au traitement) survenus à une fréquence $\geq 1\%$ 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	Administration de l'IGF-1 [-0,5 à +0,5]	Administration 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)	-	-	-
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 2](#).

Tableau 2 Résumé des effets indésirables (possiblement ou probablement liés au traitement) survenus à une fréquence ≥ 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 (%)
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)
Cédème 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)

	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 (%)
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 exacte 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.

Essais cliniques chez les enfants atteints du syndrome de Turner (ST)

L'innocuité a été évaluée chez 87 enfants atteints du syndrome de Turner dans le cadre de deux études cliniques. Dans les deux études, les sujets ont été traités jusqu'à l'atteinte de la taille finale. Une liste des manifestations indésirables est présentée dans le [Tableau 3](#).

Tableau 3 Résumé des manifestations indésirables survenues à une fréquence $\geq 1\%$ chez les sujets atteints du syndrome de Turner (population en ITT)

	* Étude 1 (Total – Doses A, B, C)			# Étude 2 (Total – Doses A, B)		
	n	%	M	n	%	M
N^{bre} de patients	68			19		
Manifestations indésirables	68	100,0	1 526	18	94,7	103
Troubles du sang et du système lymphatique	7	10,3	9	1	5,3	1
Anémie	4	5,9	5	-	-	-
Coagulopathie	1	1,5	1	-	-	-
Lymphadénite	-	-	-	1	5,3	1
Lymphadénopathie	1	1,5	1	-	-	-
Splénomégalie	1	1,5	2	-	-	-
Troubles cardiaques	6	8,8	11	-	-	-
Sténose aortique	1	1,5	1	-	-	-
Trouble cardiaque	1	1,5	3	-	-	-
Insuffisance cardiaque	1	1,5	1	-	-	-
Cardiopathie valvulaire	1	1,5	1	-	-	-
Palpitations	1	1,5	3	-	-	-
Tachycardie	2	2,9	2	-	-	-
Troubles congénitaux, héréditaires et génétiques	15	22,1	21	-	-	-
Bec-de-lièvre	1	1,5	1	-	-	-
Anomalie congénitale	3	4,4	3	-	-	-
Malformation congénitale de la main	1	1,5	1	-	-	-
Malformation congénitale articulaire	2	2,9	2	-	-	-
Anomalie congénitale de l'appareil locomoteur	2	2,9	2	-	-	-
Nævus épidermique	2	2,9	3	-	-	-
Nævus pigmentaire	1	1,5	1	-	-	-
Ptérygion du cou	2	2,9	2	-	-	-
Malformation de la colonne vertébrale	6	8,8	6	-	-	-
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	26	38,2	37	4	21,1	4
Trouble de l'oreille	10	14,7	12	1	5,3	1
Douleur aux oreilles	11	16,2	13	2	10,5	2
Déficience auditive	3	4,4	3	-	-	-
Hypoacousie	8	11,8	8	1	5,3	1
Perforation de la membrane tympanique	1	1,5	1	-	-	-
Troubles endocriniens	3	4,4	4	-	-	-
Hypothyroïdie	2	2,9	2	-	-	-
Trouble thyroïdien	2	2,9	2	-	-	-
Troubles de la vue	21	30,9	30	1	5,3	1
Amblyopie	2	2,9	2	-	-	-
Blépharite	3	4,4	3	-	-	-
Conjonctivite	5	7,4	6	-	-	-
Dacryosténose acquise	1	1,5	1	-	-	-
Trouble oculaire	-	-	-	1	5,3	1
Irritation oculaire	1	1,5	1	-	-	-
Ptosis	1	1,5	1	-	-	-
Myopie	8	11,8	8	-	-	-
Œdème papillaire	1	1,5	1	-	-	-
Strabisme	2	2,9	2	-	-	-

	* Étude 1 (Total – Doses A, B, C)			# Étude 2 (Total – Doses A, B)		
	n	%	M	n	%	M
Acuité visuelle réduite	2	2,9	2	-	-	-
Trouble de la vision	3	4,4	3	-	-	-
Troubles gastro-intestinaux	26	38,2	47	3	15,8	3
Malaise abdominal	2	2,9	2	-	-	-
Douleur abdominale	9	13,2	10	-	-	-
Douleur dans la partie inférieure de l'abdomen	-	-	-	1	5,3	1
Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen	1	1,5	1	-	-	-
Symptôme abdominal	1	1,5	1	-	-	-
Stomatite aphteuse	2	2,9	3	-	-	-
Constipation	2	2,9	3	-	-	-
Diarrhée	8	11,8	8	-	-	-
Dyspepsie	1	1,5	1	-	-	-
Entérite	1	1,5	1	-	-	-
Hyperplasie gingivale	1	1,5	1	-	-	-
Gingivite	1	1,5	1	-	-	-
Hémorroïdes	1	1,5	1	-	-	-
Syndrome du côlon irritable	1	1,5	1	-	-	-
Nausées	1	1,5	1	-	-	-
Éruption touchant la muqueuse buccale	1	1,5	1	-	-	-
Hyperplasie de la glande parotide	1	1,5	1	-	-	-
Trouble dentaire	2	2,9	2	-	-	-
Vomissements	4	5,9	8	2	10,5	2
Troubles généraux et liés au point d'administration	57	83,8	152	14	73,7	18
Manifestation indésirable	1	1,5	1	-	-	-
Douleur thoracique	1	1,5	1	-	-	-
Kyste	2	2,9	2	-	-	-
Fatigue	5	7,4	5	-	-	-
Maladie d'allure grippale	54	79,4	125	10	52,6	12
Hématome au point d'injection	-	-	-	1	5,3	1
Réaction au point d'injection	-	-	-	1	5,3	1
Malaise	2	2,9	3	-	-	-
Œdème	1	1,5	1	-	-	-
Œdème périphérique	6	8,8	6	2	10,5	2
Douleur	5	7,4	5	1	5,3	1
Pyrexie	1	1,5	1	1	5,3	1
Enflure	1	1,5	2	-	-	-
Troubles hépatobiliaires	1	1,5	1	-	-	-
Jaunisse	1	1,5	1	-	-	-
Troubles du système immunitaire	4	5,9	5	-	-	-
Hypersensibilité	4	5,9	4	-	-	-
Allergie saisonnière	1	1,5	1	-	-	-

	* Étude 1 (Total – Doses A, B, C)			# Étude 2 (Total – Doses A, B)		
	n	%	M	n	%	M
Infections et infestations	66	97,1	777	14	73,7	47
Infection bactérienne	10	14,7	13	1	5,3	1
Bronchite	21	30,9	34	4	21,1	4
Candidose	1	1,5	2	-	-	-
Laryngotrachéite aiguë infectieuse	1	1,5	1	-	-	-
Cystite	8	11,8	10	-	-	-
Dermatite infectée	1	1,5	1	-	-	-
Érysipèle	1	1,5	1	-	-	-
Infection oculaire	1	1,5	1	-	-	-
Folliculite	-	-	-	1	5,3	1
Infection fongique	6	8,8	10	-	-	-
Furoncle	2	2,9	3	1	5,3	1
Gastro-entérite	28	41,2	40	4	21,1	4
Herpès	2	2,9	2	-	-	-
Zona	1	1,5	1	1	5,3	1
Infection	11	16,2	12	1	5,3	1
Onychomycose	1	1,5	1	-	-	-
Otite externe	29	42,6	66	4	21,1	4
Otite moyenne	53	77,9	346	9	47,4	16
Périorionyx	1	1,5	1	-	-	-
Pharyngite	24	35,3	39	-	-	-
Pneumonie	1	1,5	1	-	-	-
Rhinite	8	11,8	10	-	-	-
Sinusite	17	25,0	25	1	5,3	1
Infection cutanée	4	5,9	14	2	10,5	2
Amygdalite	20	29,4	23	1	5,3	2
Infection des voies respiratoires supérieures	39	57,4	96	3	15,8	9
Infection urinaire	5	7,4	5	-	-	-
Vaginite	1	1,5	1	-	-	-
Infection virale	15	22,1	17	-	-	-
Vulvovaginite	1	1,5	1	-	-	-
Blessure, empoisonnement et complications de l'administration	19	27,9	26	3	15,8	3
Fracture	5	7,4	5	-	-	-
Blessure	15	22,1	20	3	15,8	3
Fracture du tibia	1	1,5	1	-	-	-
Examens	5	7,4	5	-	-	-
Temps de saignement prolongé	1	1,5	1	-	-	-
Diminution du taux d'hémoglobine	3	4,4	3	-	-	-
Gain de poids	1	1,5	1	-	-	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1	1,5	1	-	-	-
Hypocalcémie	1	1,5	1	-	-	-

	* Étude 1 (Total – Doses A, B, C)			# Étude 2 (Total – Doses A, B)		
	n	%	M	n	%	M
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	34	50,0	58	1	5,3	1
Arthralgie	5	7,4	6	-	-	-
Arthropathie	1	1,5	1	-	-	-
Dorsalgie	8	11,8	10	-	-	-
Développement osseux anormal	7	10,3	15	1	5,3	1
Trouble osseux	9	13,2	10	-	-	-
Épiphysiolyse	1	1,5	1	-	-	-
Enflure des articulations	1	1,5	1	-	-	-
Myalgie	2	2,9	2	-	-	-
Cervicalgie	1	1,5	1	-	-	-
Arthrose	1	1,5	2	-	-	-
Ostéoporose	1	1,5	1	-	-	-
Fracture pathologique	1	1,5	1	-	-	-
Scoliose	2	2,9	2	-	-	-
Trouble des tendons	4	5,9	4	-	-	-
Tendinite	1	1,5	1	-	-	-
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	8	11,8	11	3	15,8	4
Cholestéatome	1	1,5	1	-	-	-
Tumeur bénigne du follicule pileux	1	1,5	2	-	-	-
Nævus mélanique	-	-	-	2	10,5	3
Tumeur	2	2,9	2	-	-	-
Pseudolymphome	1	1,5	1	-	-	-
Papillome cutané	4	5,9	5	1	5,3	1
Troubles du système nerveux	27	39,7	59	3	15,8	3
Autisme	1	1,5	1	-	-	-
Perturbation de l'attention	1	1,5	1	-	-	-
Étourdissements	4	5,9	4	1	5,3	1
Épilepsie	1	1,5	7	1	5,3	1
Maux de tête	19	27,9	38	1	5,3	1
Perte de conscience	1	1,5	1	-	-	-
Migraine	3	4,4	3	-	-	-
Nystagmus	1	1,5	1	-	-	-
Paresthésie	1	1,5	1	-	-	-
Hyperactivité psychomotrice	1	1,5	2	-	-	-
Troubles psychiatriques	7	10,3	8	-	-	-
Dépression	1	1,5	2	-	-	-
Insomnie	1	1,5	1	-	-	-
Trouble de la personnalité	2	2,9	2	-	-	-
Trouble psychotique	1	1,5	1	-	-	-
Trouble du sommeil	2	2,9	2	-	-	-
Troubles rénaux et urinaires	7	10,3	9	-	-	-
Dysurie	1	1,5	1	-	-	-
Énurésie	3	4,4	3	-	-	-
Hypercalciurie	1	1,5	2	-	-	-
Nycturie	1	1,5	1	-	-	-
Trouble rénal	1	1,5	1	-	-	-
Incontinence urinaire	1	1,5	1	-	-	-
Troubles de l'appareil génital et des seins	3	4,4	3	1	5,3	1
Douleur aux seins	1	1,5	1	-	-	-
Prurit génital chez la femme	1	1,5	1	-	-	-
Pertes vaginales	1	1,5	1	-	-	-
Hémorragie vaginale	-	-	-	1	5,3	1

	* Étude 1 (Total – Doses A, B, C)			# Étude 2 (Total – Doses A, B)		
	n	%	M	n	%	M
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	11	16,2	24	3	15,8	3
Asthme	1	1,5	1	-	-	-
Toux	3	4,4	4	2	10,5	2
Épistaxis	4	5,9	9	1	5,3	1
Hyperventilation	1	1,5	1	-	-	-
Œdème laryngé	2	2,9	3	-	-	-
Laryngospasme	1	1,5	1	-	-	-
Douleur pharyngolaryngée	2	2,9	2	-	-	-
Hypertension pulmonaire	1	1,5	1	-	-	-
Rhinite allergique	1	1,5	2	-	-	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	37	54,4	81	8	42,1	13
Acné	1	1,5	1	-	-	-
Alopécie	3	4,4	4	-	-	-
Dermatite	3	4,4	3	-	-	-
Dermatite allergique	1	1,5	1	-	-	-
Peau sèche	-	-	-	1	5,3	1
Eczéma	21	30,9	40	6	31,6	8
Érythème	1	1,5	1	-	-	-
Érythème polymorphe	1	1,5	1	-	-	-
Exanthème	2	2,9	2	-	-	-
Hyperhidrose	3	4,4	3	-	-	-
Cicatrice chéloïde	3	4,4	4	-	-	-
Mélanose	-	-	-	1	5,3	1
Trouble des ongles	1	1,5	1	-	-	-
Trouble de la pigmentation	2	2,9	2	-	-	-
Psoriasis	1	1,5	1	2	10,5	2
Éruption cutanée	2	2,9	2	-	-	-
Dépigmentation cutanée	2	2,9	2	-	-	-
Décoloration cutanée	-	-	-	1	5,3	1
Trouble cutané	5	7,4	6	-	-	-
Strie cutanée	2	2,9	2	-	-	-
Gonflement du visage	1	1,5	2	-	-	-
Vitiligo	3	4,4	3	-	-	-
Actes médicaux et chirurgicaux	46	67,6	136	-	-	-
Adénoïdectomie	10	14,7	11	-	-	-
Adéno-amygdalectomie	6	8,8	6	-	-	-
Retrait de plâtre	1	1,5	1	-	-	-
Opération de l'oreille	3	4,4	4	-	-	-
Pose d'un aérateur transtympanique	23	33,8	57	-	-	-
Retrait d'aérateur transtympanique	3	4,4	3	-	-	-
Opération du muscle de l'œil	1	1,5	1	-	-	-
Opération du visage	3	4,4	3	-	-	-
Opération gingivale	1	1,5	1	-	-	-
Réparation de la valvule mitrale	1	1,5	1	-	-	-
Myringoplastie	1	1,5	1	-	-	-
Opération d'ongle	1	1,5	4	-	-	-
Aspiration nasale	2	2,9	2	-	-	-
Drainage du sinus nasal	1	1,5	1	-	-	-
Intervention orthodontique	9	13,2	11	-	-	-
Intervention orthopédique	1	1,5	3	-	-	-
Chirurgie plastique	1	1,5	1	-	-	-
Chirurgie plastique du visage	1	1,5	1	-	-	-
Polypectomie	4	5,9	5	-	-	-
Exérèse de tumeur cutanée	7	10,3	8	-	-	-
Intervention chirurgicale	1	1,5	1	-	-	-
Exérèse d'une lésion de la gaine tendineuse	1	1,5	1	-	-	-

	* Étude 1 (Total – Doses A, B, C)			# Étude 2 (Total – Doses A, B)		
	n	%	M	n	%	M
Amygdalectomie	4	5,9	4	-	-	-
Extraction dentaire	3	4,4	3	-	-	-
Réparation dentaire	1	1,5	1	-	-	-
Exérèse d'une verrue	1	1,5	1	-	-	-
Troubles vasculaires	8	11,8	11	1	5,3	1
Angiopathie	1	1,5	1	-	-	-
Dissection aortique	1	1,5	1	-	-	-
Bouffée vasomotrice	-	-	-	1	5,3	1
Hypertension	2	2,9	2	-	-	-
Lymphœdème	4	5,9	6	-	-	-
Hypotension orthostatique	1	1,5	1	-	-	-

n = nombre de sujets présentant une manifestation indésirable; % = fréquence de sujets présentant une manifestation indésirable; M = nombre de manifestations indésirables.

* Étude 1 : Dose A = 0,045 mg/kg/jour; dose B = 0,045-0,067 mg/kg/jour; dose C = 0,045-0,067-0,090 mg/kg/jour

Étude 2 : Dose A = 0,067 mg/kg/jour le soir; dose B = 0,022 mg/kg/jour le matin et 0,045 mg/kg/jour le soir (0,067 mg/kg/jour)

Dans le cadre de deux études cliniques où des enfants atteints du syndrome de Turner ont reçu différentes doses de Norditropin® jusqu'à l'atteinte de la taille finale, les manifestations indésirables signalées le plus fréquemment étaient des maladies communes de l'enfance comme une maladie d'allure grippale, une otite moyenne, une infection des voies respiratoires supérieures, une otite externe, une gastro-entérite et de l'eczéma. Les manifestations indésirables liées à l'otite moyenne survenues lors de l'étude 1 étaient plus fréquentes dans les groupes recevant les doses les plus élevées (86,4 % dans le groupe recevant 0,045-0,067-0,090 mg/kg/jour p/r à 78,3 % dans le groupe recevant 0,045-0,067 mg/kg/jour et à 69,6 % dans le groupe recevant 0,045 mg/kg/jour), ce qui laisse entendre une possible relation dose-réponse. Il convient de noter qu'environ 40-50 % de ces manifestations indésirables liées à l'otite moyenne ont été désignées comme étant « graves » (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Troubles congénitaux, Syndrome de Turner).

Aucun cas clair et apparent de diabète sucré n'est apparu chez les patients prenant part à l'une ou l'autre des études. Cependant, au cours de l'étude 1, les cas de glycémie à jeun anormale au mois 48 étaient plus fréquents chez les patients du groupe recevant la dose de 0,045-0,067 mg/kg/jour (n = 4/18) que chez les patients du groupe recevant la dose de 0,045 mg/kg/jour (n = 1/20). Au cours des deux études, les épisodes passagers de glycémie à jeun situés entre 5,6 et 7,0 mmol/L (100 et 126 mg/dL) et, à l'occasion, dépassant 7,0 mmol/L étaient également plus fréquents avec les doses plus élevées de Norditropin® (voir [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives](#), et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Système endocrinien/métabolisme).

Trois patients des deux groupes de l'étude 1 qui recevaient la dose élevée ont abandonné l'étude en raison de préoccupations liées à une croissance excessive des mains ou des pieds. De plus, au cours de l'étude 1, l'exacerbation d'une scoliose préexistante a été désignée comme un effet indésirable grave chez deux patients du groupe recevant la dose de 0,045 mg/kg/jour (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Troubles congénitaux, Syndrome de Turner).

Essais cliniques chez les enfants atteints du syndrome de Noonan

L'innocuité a été évaluée chez des enfants atteints du syndrome de Noonan dans le cadre d'une étude clinique menée au Japon auprès de 51 enfants de petite taille. Une liste des effets indésirables est présentée dans le [Tableau 4](#).

Tableau 4 Résumé des effets indésirables (possiblement ou probablement liés au traitement) survenus à une fréquence de ≥ 1 % chez les enfants atteints du syndrome de Noonan

	Étude 1			
	0,033 mg/kg/jour		0,066 mg/kg/jour	
	n (%)	M	n (%)	M
Nombre de sujets	25		26	
Effets indésirables	8 (32,0)	14	11 (42,3)	12
Troubles du métabolisme et de la nutrition	-	-	4 (15,4)	4
Hyperinsulinémie	-	-	2 (7,7)	2
Intolérance au glucose	-	-	1 (3,8)	1
Insulinorésistance	-	-	1 (3,8)	1
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	1 (4,0)	1	3 (11,5)	3
Arthralgie	-	-	1 (3,8)	1
Développement osseux anormal	-	-	-	-
Polymyosite	-	-	1 (3,8)	1
Scoliose	-	-	1 (3,8)	1
Maladie de Sever	1 (4,0)	1	-	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3 (12,0)	3	1 (3,8)	1
Asthme	-	-	1 (3,8)	1
Polypes nasaux	1 (4,0)	1	-	-
Rhinorrhée	1 (4,0)	1	-	-
Hypertrophie des amygdales	1 (4,0)	1	-	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2 (8,0)	2	1 (3,8)	1
Eczéma	-	-	1 (3,8)	1
Hémorragie sous-cutanée	1 (4,0)	1	-	-
Urticaire	1 (4,0)	1	-	-
Troubles généraux et liés au point d'administration	1 (4,0)	2	1 (3,8)	1
Ecchymose au point d'administration	-	-	1 (3,8)	1
Douleur thoracique	1 (4,0)	1	-	-
Prurit au point d'injection	-	-	-	-
Œdème périphérique	1 (4,0)	1	-	-
Troubles congénitaux, héréditaires et génétiques	1 (4,0)	1	-	-
Nævus congénital	1 (4,0)	1	-	-
Troubles endocriniens	1 (4,0)	1	-	-
Thyroïdite auto-immune	1 (4,0)	1	-	-
Infections et infestations	1 (4,0)	2	-	-
Infection cutanée	1 (4,0)	2	-	-
Infection des voies respiratoires supérieures	-	-	-	-
Troubles du système nerveux	1 (4,0)	1	-	-
Céphalées	1 (4,0)	1	-	-
Troubles rénaux et urinaires	-	-	1 (3,8)	1
Protéinurie	-	-	1 (3,8)	1
Troubles psychiatriques	-	-	-	-

	Étude 1			
	0,033 mg/kg/jour		0,066 mg/kg/jour	
	n (%)	M	n (%)	M
Dépression	-	-	-	-
Réaction panique	-	-	-	-
Idées d'automutilation	-	-	-	-
Troubles de l'appareil génital et des seins	-	-	1 (3,8)	1
Gonflement des seins	-	-	1 (3,8)	1
Troubles vasculaires	1 (4,0)	1	-	-
Veines superficielles proéminentes	1 (4,0)	1	-	-

n = nombre de sujets présentant un effet indésirable; % = fréquence de sujets présentant un effet indésirable;
M = nombre d'effets indésirables.

Étude 1

La proportion d'enfants présentant des manifestations indésirables était semblable dans les deux groupes posologiques. Les manifestations indésirables les plus fréquentes étaient les signes et symptômes généralement observés chez les enfants comme une infection générale, une infection des voies respiratoires, une otite moyenne, de l'eczéma et de la pyrexie. La majorité des manifestations indésirables étaient peu graves, c'est-à-dire d'intensité faible ou modérée, et étaient considérées comme peu susceptibles d'être liées au produit évalué. L'effet indésirable le plus fréquent (possiblement ou probablement lié au traitement) était une hyperinsulinémie (7,7 %), que l'on a observée dans le groupe recevant la dose de 0,066 mg/kg/jour (Tableau 4).

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Déficit en hormone de croissance et retard de croissance intra-utérin

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 en fonction de la dose, les augmentations les plus importantes étant associées aux doses les plus élevées.

Syndrome de Turner

Au cours des deux études cliniques, le métabolisme du glucose a été surveillé; cette surveillance a révélé des valeurs accrues pour l'ASC de l'insuline durant le traitement par Norditropin®. Bien que la tendance moyenne sur le plan de la sécrétion d'insuline reflète probablement l'antagonisme connu de l'hormone de croissance sur l'action de l'insuline, la majorité des sujets ont conservé une réponse compensatoire de sécrétion d'insuline qui a maintenu l'ASC de la glycémie dans les limites normales. On n'a constaté aucune variation

significative des taux d'HbA_{1c} moyens dans l'ensemble ou dans chacun des groupes de traitement (voir [Essais cliniques chez les enfants atteints du syndrome de Turner \[ST\]](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Système endocrinien/métabolisme).

Syndrome de Noonan

Dans l'étude clinique, aucun changement cliniquement pertinent n'a été observé dans le métabolisme du glucose (taux d'HbA_{1c} moyen et profils du glucose).

Dans l'étude 1, des augmentations du taux moyen et de l'écart type de l'IGF-1 ont été observées pendant la période de traitement, les augmentations se révélant plus importantes avec la dose de 0,066 mg/kg/jour qu'avec celle de 0,033 mg/kg/jour. Les valeurs moyennes estimées de l'écart type de l'IGF-1 se situaient dans la fourchette normale dans les deux groupes après 208 semaines de traitement.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 de manière fiable 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, comme 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Système endocrinien/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 1 000).

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.

Autre : Les autres effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation appropriée de la somatropine : céphalées, gynécomastie, pancréatite et augmentation de la taille ou du nombre de nævi cutanés.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration concomitante d'une glucocorticoïdothérapie inhibe les effets stimulants 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 un déficit en 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 de la dose administrée en cas de stress.

Le traitement par l'hormone de croissance pourrait augmenter la clairance de l'antipyrine médiée par le cytochrome P450 et 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 P450 (p. ex., corticoïdes, stéroïdes sexuels, anticonvulsivants, cyclosporine) pourrait être 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 5 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	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 d'entretien ou des doses administrées 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 stimulants 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 et/ou hypoglycémiant oraux	Diminution possible de l'efficacité de l'insuline et/ou des hypoglycémiant	L'ajustement de la dose d'insuline et/ou d'un agent oral peut s'avérer nécessaire lors de l'instauration du traitement par la somatropine.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

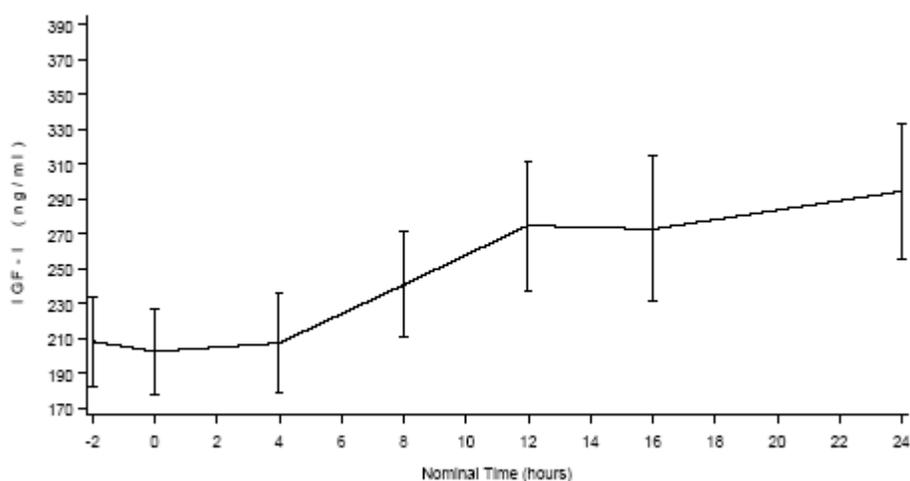
10.1 Mode d'action

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).

10.2 Pharmacodynamie

La somatropine exerce la plupart de ses effets en agissant sur l'IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), qui est produit dans les tissus 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 pharmacodynamie de Norditropin® (somatropine injection) 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 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.



Courbe présentée pour la formulation de Norditropin® dosée à 5 mg/1,5 mL (dose : 0,085 mg/kg)

Figure 1 Taux moyens d'IGF-1 après une dose unique sous-cutanée de Norditropin® chez des sujets en bonne santé

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.

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.

10.3 Pharmacocinétique

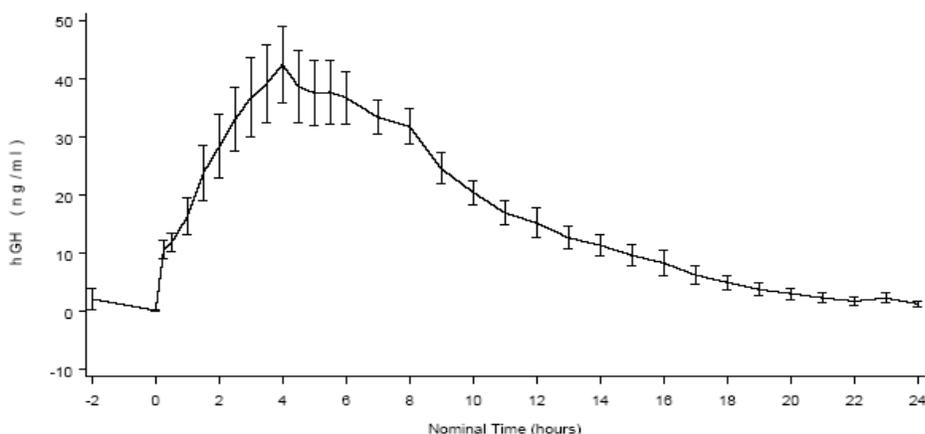
Absorption et concentrations plasmatiques

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, la demi-vie terminale après l'administration sous-cutanée 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](#).

Après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de Norditropin® de 5 mg (0,054 à 0,082 mg/kg) à 23 sujets en bonne santé, la concentration maximale de l'hormone de croissance humaine était 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.



Courbe présentée pour la formulation de Norditropin® dosée à 5 mg/1,5 mL (dose : 0,085 mg/kg)

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

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, la demi-vie terminale après l'administration sous-cutanée est liée au taux d'absorption.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : 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 caucasiens. 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'indice de masse corporelle (IMC) n'a été observée. La concentration de l'hormone de croissance humaine 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 caucasiens respectivement.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les stylos préremplis Norditropin® FlexPro™ et Norditropin NordiFlex® inutilisés doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ne pas les congeler ou les conserver près d'un élément réfrigérant dans le réfrigérateur. Éviter la lumière directe.

Après la première injection, les stylos préremplis Norditropin® FlexPro™ et Norditropin NordiFlex® peuvent être **SOIT** conservés au réfrigérateur (à une température entre 2 et 8 °C) et utilisés dans les 4 semaines, **SOIT** conservés pendant un maximum de 3 semaines à une température n'excédant pas 25 °C. Ne pas les congeler ou les conserver près d'un élément réfrigérant dans le réfrigérateur. Jeter toute portion inutilisée.

Tableau 6 Modes d'entreposage

Norditropin® FlexPro™ 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			

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les stylos Norditropin® FlexPro™ et Norditropin NordiFlex® ne doivent jamais être agités vigoureusement.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

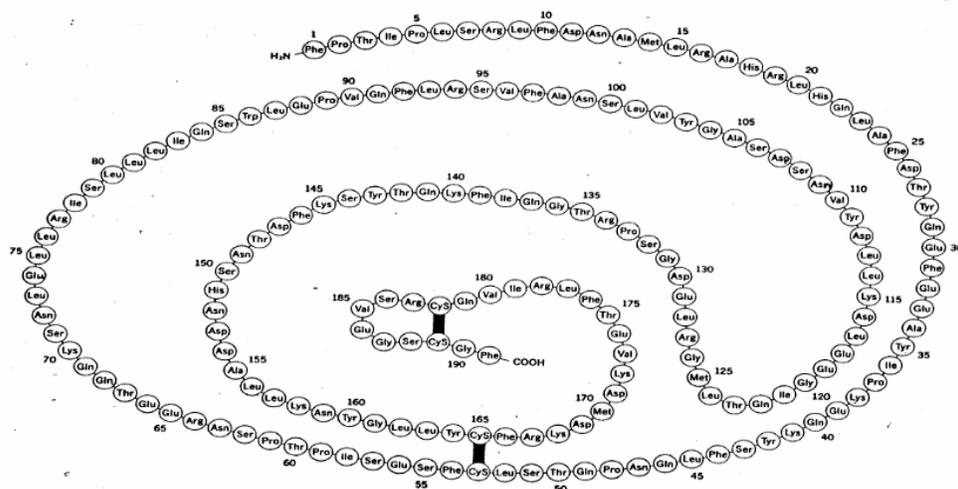
Substance pharmaceutique

Nom propre : Norditropin®

Nom chimique : somatropine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$ (22 125 Da)

Formule de structure :



Propriétés physico-chimiques : La somatropine, 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 somatropine 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 somatropine est une protéine composée de quatre hélices regroupées en paires. La structure contient deux ponts disulfures, Cys53-Cys165 et Cys182-Cys189.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

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

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 7 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour le déficit en hormone de croissance (DHC)

N° d'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	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 doses 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 été répartis de façon aléatoire (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, de -3,1 et de -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, de -1,65 et de -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, de 1,57 et de 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 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 de la taille par rapport à la valeur 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, de -2,7 et de -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, de -1,23 et de -0,77 dans les groupes de traitement habituel, RRC1 et RRC2. 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, de 1,39 et de 1,85 dans les groupes de traitement habituel, RRC1 et RRC2 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 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

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 8 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques regroupant des sujets nés petits pour l'âge gestationnel

N° d'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude 1	Essai multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et à deux groupes de traitement	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	33 ou 67 µg/kg/jour Jusqu'à 2 ans Injection sous-cutanée	98 sujets répartis de façon aléatoire 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 de petite taille, nés petits pour l'âge gestationnel. Les objectifs secondaires comprenaient notamment l'évaluation des effets supplémentaires 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 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](#) , 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](#)) 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 9 Écart type pour la taille finale et variation de l'écart type pour la taille entre la taille initiale et 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 p = 0,002

Écart type pour la taille : variation entre la taille initiale et la taille finale ¹	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 %)

¹ Moyenne (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.

² Moyenne (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 sucré, des antécédents ou la présence d'un cancer évolutif, et une maladie concomitante grave.

Comme on le voit dans le [Tableau](#) , 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 10 Variation de l'écart type pour la taille par rapport à la valeur 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 p/r à aucun traitement : différence = 0,5 [0,3; 0,7], $p < 0,0001$ 0,067 p/r à aucun traitement : différence = 0,8 [0,6; 1,0], $p < 0,0001$ 0,067 p/r à 0,033 : différence = 0,3 [0,2; 0,5], $p < 0,0001$			
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 p/r à 0,033 : différence = 0,6 [0,5; 0,8], $p < 0,0001$			

¹ Moyenne (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.

Essais cliniques chez les enfants atteints du syndrome de Turner (ST)

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 11 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour le syndrome de Turner

N° d'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen	Sexe
Étude 1	Essai ouvert, prospectif, à répartition aléatoire, à trois groupes parallèles. Après 4 ans de traitement par Norditropin®, les sujets ont reçu du 17β-estradiol (5 à 10 µg/kg/jour) dans les cas où il n'y avait aucun signe clinique de puberté spontanée à l'âge de 12 ans.	<u>Dose A</u> 0,045 mg/kg/jour jusqu'à l'atteinte de la TF.	23	6,5	Filles
		<u>Dose B</u> 0,045 mg/kg/jour, 1 ^{re} année. 0,067 mg/kg/jour jusqu'à l'atteinte de la TF.	25		
		<u>Dose C</u> 0,045 mg/kg/jour, 1 ^{re} année. 0,067 mg/kg/jour, 2 ^e année. 0,090 mg/kg/jour jusqu'à l'atteinte de la TF. Injection sous-cutanée Le traitement prenait fin à l'atteinte de la TF (durée maximale du traitement : 13 ans)	23		
Étude 2	Essai ouvert, prospectif, comparatif, à répartition aléatoire, à deux groupes parallèles. Tous les sujets ont reçu de l'éthinyl estradiol (0,05 µg/kg/jour pendant les 2 premières années, puis 0,1 µg/kg/jour jusqu'à la TF). Les sujets ont également reçu de 5 à 10 mg/jour de dydrogestérone par voie orale (14 premiers jours du mois) à partir de la 2 ^e année.	<u>Dose A</u> 0,067 mg/kg/jour le soir <u>Dose B</u> 0,067 mg/kg/jour : 0,022 mg le matin et 0,045 mg le soir Injection sous-cutanée Le traitement prenait fin à l'atteinte de la TF (durée maximale du traitement : 57 mois)	9 10	13,6	Filles

TF = taille finale

Lors de l'étude 1, 68 des 71 patients répartis de façon aléatoire ont été exposés à Norditropin®. Des trois patients qui ont été répartis de façon aléatoire, mais qui n'ont pas été exposés : un sujet avait émigré et les deux autres ont décidé de ne pas participer à l'essai.

Résultats de l'étude (syndrome de Turner)

Deux études multicentriques, ouvertes, à groupes parallèles et à répartition aléatoire ont été menées aux Pays-Bas afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Norditropin® pour le traitement des enfants dont la petite taille est liée au syndrome de Turner. Dans les deux études, les patients étaient traités jusqu'à l'atteinte de la taille finale (vitesse de croissance [VC] < 2 cm/an). Les variations sur le plan de la taille étaient exprimées sous forme d'écart type en utilisant les données de référence pour les sujets atteints du syndrome de Turner qui n'étaient pas traités ainsi que les données pour la population nationale des Pays-Bas.

Étude 1

Au cours de l'étude 1 (l'étude principale), 71 patients caucasiens, en situation d'euthyroïdie et stratifiés en fonction de l'âge et de l'écart type pour la taille initiale ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1:1 en vue de recevoir trois schémas thérapeutiques différents de Norditropin®, comme indiqué dans le [Tableau 12](#). Les sujets ont aussi reçu une œstrogénothérapie après l'âge de 12 ans et après quatre ans de traitement par Norditropin® s'ils ne présentaient aucun signe de puberté spontanée. Pour les 68 sujets traités par Norditropin®, au début de l'étude, l'âge moyen était de 6,5 ans, l'écart type pour la taille moyenne (norme nationale) était de -2,7 et la VC moyenne au cours de l'année précédente était de 6,5 cm/an. La durée moyenne du traitement a été de 8,4 ans pour ces sujets. Quarante-trois sujets ont terminé l'étude et 46 sujets ont été traités jusqu'à l'atteinte de la taille finale. Vingt-cinq sujets ont interrompu le traitement par Norditropin®, y compris 17 sujets qui l'ont interrompu, car ils avaient atteint une taille satisfaisante. Etant donné que seulement deux tiers des sujets répartis de façon aléatoire ont reçu le traitement jusqu'à l'atteinte de la taille finale, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence.

Tableau 12 Résultats liés à la taille finale des 46 sujets atteints du syndrome de Turner traités par Norditropin® jusqu'à l'atteinte de la taille finale au cours d'une étude à répartition aléatoire avec augmentation de la dose (n = 71)

	Dose A 0,045 mg/kg/jour	Dose B jusqu'à 0,067 mg/kg/jour	Dose C jusqu'à 0,090 mg/kg/jour
	(n = 19)	(n = 15)	(n = 12)
Taille initiale (cm)	105 (12)	108 (12,7)	107 (11,7)
Taille finale (cm)	157 (6,7)	163 (6,0)	163 (4,9)
Nombre (%) de sujets atteignant une taille normale (É.T. pour la taille > -2 en utilisant la norme nationale)	10 (53 %)	12 (80 %)	10 (83 %)
É.T. pour la taille (norme de Turner)¹			
Taille finale [IC à 95 %]	1,7 [1,4; 2,0]	2,5 [2,1; 2,8]	2,5 [2,1; 2,9]
Variation par rapport au départ [IC à 95 %]	1,5 [1,2; 1,8]	2,2 [1,9; 2,5]	2,2 [1,9; 2,6]

É.T. pour la taille (norme nationale)¹			
Taille finale [IC à 95 %]	-1,9 [-2,2; -1,6]	-1,2 [-1,5; -0,9]	-1,2 [-1,6; -0,8]
Variation par rapport au départ [IC à 95 %]	0,7 [0,4; 1,0]	1,4 [1,1; 1,7]	1,4 [1,1; 1,8]

Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne (É.T.), à moins d'indication contraire. É.T. : écart type.

¹ Moyennes (méthode des moindres carrés) corrigées, fondées sur un modèle ANCOVA prenant en compte le traitement, la durée du traitement, l'âge au début du traitement, l'âge osseux au début du traitement, l'É.T. pour la taille initiale, l'âge à l'apparition de la puberté et l'É.T. pour la taille moyenne cible des parents.

Les variations moyennes entre la taille initiale et la taille finale en écart type pour la taille (norme de Turner) indiquées dans le [Tableau 12](#) correspondent à des gains moyens sur le plan de la taille de 9,4, de 14,1 et de 14,4 cm après le traitement par les doses A, B et C, respectivement. Les variations moyennes entre la taille initiale et la taille finale en écart type pour la taille (norme nationale) indiquées dans le [Tableau 12](#) correspondent à des gains moyens sur le plan de la taille de 4,5, de 9,1 et de 9,4 cm après le traitement par les doses A, B et C, respectivement. Dans chaque groupe de traitement, la VC maximale a été observée durant la première année de traitement, puis la VC a diminué graduellement chaque année; au cours de la quatrième année, la VC était inférieure à celle observée avant le traitement. Cependant, entre la deuxième année et la sixième année, une VC supérieure a été observée au sein des deux groupes soumis à des doses croissantes comparativement au groupe soumis à la dose de 0,045 mg/kg/jour.

Étude 2

Au cours de l'étude 2 (une étude de soutien), 19 sujets caucasiens, en situation d'euthyroïdie (âge osseux \leq 13,9 ans) ont été répartis de façon aléatoire en vue de recevoir un traitement par 0,067 mg/kg/jour de Norditropin® en une seule dose administrée le soir par voie sous-cutanée ou en deux doses (1/3 le matin et 2/3 le soir). Tous les sujets ont reçu de l'éthinyl estradiol en concomitance. Dans l'ensemble, au début de l'étude, l'âge moyen des sujets était de 13,6 ans, l'écart type pour la taille moyenne (norme nationale) était de -3,5 et la VC moyenne au cours de l'année précédente était de 4,3 cm/an. Les sujets ont été traités pendant une période moyenne de 3,6 ans. Puisqu'aucune variation significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement pour l'une ou l'autre des variables de croissance linéaire, les données de tous les sujets ont été regroupées. Dans l'ensemble, la taille finale moyenne était de 155 cm chez les 17 enfants qui ont atteint la taille finale. L'écart type pour la taille moyenne est passé de -3,5 au début de l'étude à -2,4 à l'atteinte de la taille finale (norme nationale) et de 0,7 au départ à 1,3 à l'atteinte de la taille finale (norme de Turner).

Essais cliniques chez les enfants atteints du syndrome de Noonan (SN)

Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 13 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour le syndrome de Noonan

N° d'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen	Sexe
Étude 1	Essai de phase III, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles, portant sur l'efficacité et l'innocuité	0,033 mg/kg/jour 0,066 mg/kg/jour Injection sous-cutanée Durée de l'étude : 104 semaines	25 26	6,3	19 filles et 32 garçons

Étude 1

L'étude 1 était un essai multicentrique, à répartition aléatoire (1:1), mené à double insu, avec groupes parallèles, portant sur l'efficacité et l'innocuité à long terme de deux doses de Norditropin® (0,033 et 0,066 mg/kg/jour) chez des enfants japonais de petite taille causée par le syndrome de Noonan. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité de cette étude était la différence dans la variation de l'écart type de la taille par rapport à la valeur initiale évaluée à la semaine 104. Les critères d'inclusion comprenaient un écart type de la taille < -2. Les critères d'exclusion comprenaient la présence d'un diabète sucré ou la prise des médicaments suivants deux ans avant la sélection : hormones thyroïdiennes (à l'exception d'une hormonothérapie substitutive), hormones anti-thyroïdiennes, androgènes, œstrogènes, progestérone, stéroïdes anabolisants, corticostéroïdes (période de traitement d'une durée ≥ 13 semaines), dérivés de la gonadolibérine et somatomédine C (IGF-1).

Au total, 51 enfants japonais âgés de 3 à < 11 ans de petite taille en raison du syndrome de Noonan ont été répartis aléatoirement : 25 ont reçu la dose de Norditropin® de 0,033 mg/kg/jour et 26 ont reçu la dose de Norditropin® de 0,066 mg/kg/jour.

Tableau 1 Résultats finaux liés à la taille de 51 patients atteints du syndrome de Noonan traités par Norditropin®

	NN-220 0,033 mg/kg/jour (n = 25)	NN-220 0,066 mg/kg/jour (n = 26)
Taille moyenne (É.T.) initiale (cm)	100,27 (13,48)	97,66 (12,55)
Taille moyenne (É.T.) à la semaine 104 (cm)	114,22 (13,00)	115,40 (12,45)
Écart type de la taille moyenne (É.T.) initiale	-3,24 (0,76)	-3,25 (0,71)
Écart type de la taille moyenne estimée (ET) à la semaine 104*	-2,41 (0,09) [IC à 95 % : -2,59; -2,23]	-1,78 (0,09) [IC à 95 % : -1,95; -1,60]
Écart type (national) de la variation moyenne estimée (ET) de la taille entre les valeurs initiales et 104 semaines de traitement*	0,84 (0,09) [IC à 95 % : 0,66; 1,02]	1,47 (0,09) [IC à 95 % : 1,29; 1,64]
Différence moyenne estimée du traitement à 104 semaines (NN-220 0,066 mg/kg/jour – NN-220 0,033 mg/kg/jour)*	0,63 [IC à 95 % : 0,38; 0,88] ($p < 0,0001$)	

n : nombre de sujets contribuant à l'analyse, IC : intervalle de confiance, É.T. : écart type, ET : erreur type de la moyenne.

* La réponse et la variation par rapport aux valeurs initiales de la réponse après 104 semaines de traitement sont analysées à l'aide d'une méthode ANCOVA avec le traitement comme effet fixe et la réponse initiale comme covariable. Les données manquantes ont été imputées selon la méthode de la dernière observation rapportée.

La vitesse de croissance moyenne et l'écart type pour la vitesse de croissance ont fortement augmenté par rapport au départ pendant la première année du traitement, l'augmentation étant plus importante avec la dose de 0,066 mg/kg/jour qu'avec celle de 0,033 mg/kg/jour. L'écart type moyen pour la vitesse de croissance s'est maintenu au-dessus de 0 dans les deux groupes après deux années de traitement, de même qu'après quatre années de traitement dans le groupe 0,066 mg/kg/jour. L'écart type pour la vitesse de croissance a été plus élevé avec la dose de 0,066 mg/kg/jour qu'avec celle de 0,033 mg/kg/jour tout au long de la période de l'essai.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité d'une dose unique

La toxicité de l'administration intraveineuse (i.v.) et sous-cutanée (s.c.) d'une dose unique de Norditropin® (somatotropine) 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](#)). 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 le [Tableau](#)). 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® 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 longue durée, des effets sur l'hématologie (légère diminution des globules rouges et de l'hémoglobine) et de légers effets sur la biochimie clinique (enzymes hépatiques) ont été observés. Cependant, les valeurs biochimiques cliniques 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 le [Tableau](#)).

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 pour 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 postnatale (voir le [Tableau](#)). 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 le [Tableau](#)). 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 15 Études sur la toxicité d'une dose unique

Type d'étude	Espèce/ souche	Voie d'administration	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 s.c. l'hormone de croissance humaine biosynthétique à dégradation forcée	Souris, NMRI	s.c.	Une fois	0; 56 mg/kg	Groupe témoin : 5 M + 5 F Groupe de traitement : 10 M + 10 F	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 injection s.c.	Souris, NMRI	s.c.	Une fois	0; 92 et 185 UI/kg (0; 28 et 56 mg/kg)	Groupe témoin : 5 M + 5 F Groupes de traitement : 10 M + 10 F	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 s.c. 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	5 M + 5 F	133 mg/kg	Aucune constatation notable liée au traitement.
Toxicité aiguë chez les souris ayant reçu l'hormone de croissance humaine biosynthétique par injection i.v.	Souris, NMRI	i.v.	Une fois	0; 92 et 185 UI/kg (0; 28 et 56 mg/kg)	Groupe témoin : 5 M + 5 F Groupes de traitement : 10 M + 10 F	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.	Rats, Wistar (Wist/Mol)	s.c.	Une fois	0; 50 et 100 UI/kg (0; 16,5 et 33 mg/kg)	Groupe témoin : 4 M + 4 F Groupes de traitement : 8 M + 8 F	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.	Rats, Wistar (Wist/Mol)	s.c.	Une fois	0; 90 et 180 UI/kg (0; 30 et 60 mg/kg)	Groupe témoin : 5 M + 5 F Groupes de traitement : 10 M + 10 F	180 UI/kg (60 mg/kg)	Une hyperplasie de la muqueuse utérine a été observée avec la dose de 180 UI/kg.
Toxicité aiguë chez les rats ayant reçu l'hormone de croissance humaine biosynthétique par injection i.v., III.	Rats, Wistar (Wist/Mol)	i.v.	Une fois	0; 92 et 185 UI/kg (0; 28 et 56 mg/kg)	Groupe témoin : 5 M + 5 F Groupes de traitement : 10 M + 10 F	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 évaluant une dose unique administrée par voie s.c. à des macaques de Buffon	Macaques de Buffon	s.c.	Une fois	0; 100 UI/kg (0; 33 mg/kg)	2 M + 2 F	100 UI/kg (33 mg/kg)	Aucune constatation notable liée au traitement.

Tableau 16 Études sur la toxicité de doses répétées

Type d'étude	Espèce/ souche	Voie d'administration	Fréquence	Doses (mg/kg)	Sexe et nombre par groupe	Dose sans effet nocif observable (DSENO) (mg/kg)
Toxicité de doses répétées						
Évaluation de la toxicité de l'hormone de croissance humaine biosynthétique chez les rats après 14 jours d'injection s.c.	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)
	Brève 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 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 : 10 M + 10 F Groupes de traitement : 10 M + 10 F	15 UI/kg (5 mg/kg)
	Brève conclusion : On a constaté une augmentation du gain pondéral et 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®. Étude de toxicité de 28 jours sur l'administration s.c. 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 : 10 M + 10 F Groupes de traitement : 10 M + 10 F	24 UI/kg (8 mg/kg)
	Brève 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® n'a été observée.					

Étude de toxicité de 90 jours sur l'administration s.c. 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 : 10 M + 10 F Groupes de traitement : 10 M + 10 F (10 M + 10 F 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 contre le médicament pendant le traitement.</p>					
Norditropin® à 10 mg, liquide, dégradé. Étude de toxicité de trois mois sur l'administration s.c. 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 : 10 M + 10 F Groupes de traitement : 10 M + 10 F	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 par voie s.c. 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 : 4 M + 4 F Groupes de traitement : 4 M + 4 F	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 humaine ont été détectés chez trois des huit animaux recevant une dose élevée.</p>					

Tableau 17 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, 1 000 et 5 000 µg/plaque
	Breve 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 humaine biosynthétique (B-hGH) 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, 1 000 et 5 000 µg/plaque
	Breve 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
	Breve 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 humaine biosynthétique (B-hGH) lors du test du micronoyau	Souris, NMRI	5 M + 5 F	s.c.	33 UI/kg (100 mg/kg)
	Une fois / prélèvements 24, 48 ou 72 heures après la dose			
Breve conclusion : Aucun signe de pouvoir génotoxique de la B-hGH n'a été observé lors du test du micronoyau chez la souris.				

Tableau 18 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 postnataux 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 postnatale 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 postnatal, 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 postnatal 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 19 Études 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 du chlorure de sodium à 0,9 % Groupe 2 : 10 mâles recevant 10 mg de Norditropin® Groupe 3 : 6 mâles recevant 10 mg de Norditropin® et du chlorure de sodium à 0,9 % du côté opposé
<p>Brève conclusion : Une injection de 10 mg (1 mL) de Norditropin® 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® 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>					

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rNorditropin[®] FlexPro[™]
P^rNorditropin NordiFlex[®]
Somatropine injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre Norditropin[®] et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Norditropin[®].

Mises en garde et précautions importantes

- 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 trouble de croissance.
- Des cas de décès ont été signalés chez des enfants présentant le syndrome de Prader-Willi auxquels on avait administré de l'hormone de croissance; ces patients présentaient aussi un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité grave, problèmes respiratoires, rhumes et infections pulmonaires.

Pour quoi Norditropin[®] est-il utilisé?

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 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.
- Norditropin[®] est utilisé pour le traitement des enfants de petite taille qui sont atteints du syndrome de Turner.
- Norditropin[®] est utilisé pour le traitement des enfants de petite taille qui sont atteints du syndrome de Noonan.

Comment Norditropin[®] agit-il?

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.

Quels sont les ingrédients de Norditropin[®]?

Ingrédient médicamenteux : somatropine (hormone de croissance humaine recombinante).

Ingrédients non médicamenteux : histidine, mannitol, phénol, poloxamère 188 et eau pour préparations injectables.

Norditropin[®] est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Les stylos préremplis jetables Norditropin NordiFlex[®]/Norditropin[®] FlexPro[™] se présentent 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

Ne pas utiliser Norditropin[®] si :

- L'enfant présente un état critique aigu à cause de complications d'une intervention chirurgicale à cœur ouvert ou abdominale, de blessures graves ou d'une insuffisance respiratoire aiguë. Dans de telles circonstances, le traitement par l'hormone de croissance peut augmenter le risque de décès.
- Les zones de croissance des os de l'enfant se sont soudées (épiphysses soudées) et ne peuvent plus grandir.
- L'enfant est atteint d'un cancer ou de tumeurs actifs. Le traitement anticancéreux doit être terminé avant l'instauration du traitement par Norditropin[®]. Le traitement par Norditropin[®] doit être arrêté si des signes de cancer apparaissent.
- L'enfant est atteint d'un syndrome de Prader-Willi. Des cas de décès ont été signalés chez des enfants présentant le syndrome de Prader-Willi auxquels on avait administré de l'hormone de croissance; ces patients présentaient aussi un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité grave, problèmes respiratoires, rhumes et infections pulmonaires.
- L'enfant est allergique à l'un des ingrédients de Norditropin[®] (voir **Quels sont les ingrédients de Norditropin[®]?**) ou à tout composant du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de donner Norditropin[®] à votre enfant, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les problèmes de santé de votre enfant, notamment dans les cas suivants :

- 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'utilisation de Norditropin[®] n'est pas approuvée chez les enfants atteints du syndrome de Prader-Willi.
- 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 présente 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 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 pour déceler toute progression de la scoliose.
- L'enfant a déjà été atteint d'un cancer ou de troubles cardiovasculaires (AVC, anévrisme aortique [dilatation anormale de la paroi de l'aorte], dissection aortique [rupture au niveau des artères principales] et hypertension).

Communiquez avec votre professionnel de la santé si votre adolescente devient enceinte ou est sexuellement active, car on ne sait pas si Norditropin[®] peut nuire à un enfant à naître ou s'il

passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde à connaître :

Dans de rares cas, l'injection sous-cutanée de préparations d'hormone de croissance peut entraîner une perte et un amincissement du tissu graisseux (lipoatrophie), ainsi qu'une augmentation du volume ou un épaississement du tissu graisseux (lipohypertrophie) à l'endroit de l'injection. Il faut conseiller aux patients de consulter leur professionnel de la santé s'ils remarquent l'un de ces symptômes.

Il existe un risque accru d'aggravation d'un cancer ou de croissance d'une tumeur préexistante et de réapparition d'un cancer ou d'une tumeur chez les patients traités par radiothérapie crânienne ou cérébrale durant l'enfance et ayant présenté un déficit en hormone de croissance. Votre professionnel de la santé devra surveiller votre enfant pour déceler toute réapparition d'un cancer ou d'une tumeur. Consultez votre professionnel de la santé si vous constatez l'apparition de maux de tête ou de changements de comportement chez votre enfant, ou s'il présente des troubles de la vision, des changements au niveau des grains de beauté, des taches de vin ou de la coloration de la peau.

Chez les enfants atteints du syndrome de Turner, on a observé des cas de croissance des mains ou des pieds excessive par rapport à la taille.

Le traitement par Norditropin® peut réduire les taux d'hormones thyroïdiennes. Une réduction des taux d'hormones thyroïdiennes peut avoir une incidence sur l'efficacité de Norditropin®. Votre professionnel de la santé effectuera une analyse sanguine pour vérifier les taux d'hormones thyroïdiennes de votre enfant.

Le traitement par Norditropin® peut réduire les taux d'une hormone appelée cortisol. Informez votre professionnel de la santé si votre enfant présente un brunissement de la peau, une fatigue intense, des étourdissements, une faiblesse ou une perte de poids. Le professionnel de la santé effectuera une analyse sanguine pour vérifier les taux de cortisol de votre enfant.

Le traitement par Norditropin® peut entraîner une augmentation des taux sanguins de phosphore, de phosphatase alcaline et de parathormone. Votre professionnel de la santé fera subir à votre enfant des analyses sanguines pour vérifier ces taux.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que prend votre enfant, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Norditropin® :

- Corticostéroïdes (stéroïdes) : Les stéroïdes peuvent diminuer les effets de Norditropin®. La dose du stéroïde pourrait devoir être ajustée.
- Insuline : Norditropin® peut influencer la réponse de l'organisme à l'insuline. Il pourrait s'avérer nécessaire d'ajuster la dose d'insuline de votre enfant.

Comment prendre Norditropin® :

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 trouble de croissance.

Dose habituelle :

Le médecin calcule la dose de Norditropin® la plus appropriée pour votre enfant, en fonction de son poids corporel.

Surdosage :

Si votre enfant a pris trop de Norditropin®, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même s'il ne présente aucun symptôme.

Un surdosage à court terme peut entraîner initialement un faible taux de glucose dans le sang, suivi d'un taux élevé de glucose dans le sang. De plus, une surdose est susceptible de causer une rétention d'eau.

Un surdosage à long terme peut entraîner une croissance anormale et un épaississement des traits du visage.

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 votre enfant oublie une dose, il est recommandé de ne pas doubler la dose suivante. Administrer la dose normale suivante au moment prévu dans la posologie établie.

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

Veuillez consulter la section « **RENSEIGNEMENTS SUR L'UTILISATION DE NORDITROPIN NORDIFLEX®** »/« **RENSEIGNEMENTS SUR L'UTILISATION DE NORDITROPIN® FLEXPRO™** » à la fin de ce feuillet.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Norditropin®?

En prenant Norditropin®, votre enfant pourrait ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Réactions allergiques graves. Obtenez immédiatement des soins médicaux si votre enfant présente les symptômes suivants : une enflure du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, des problèmes respiratoires, une respiration sifflante, des démangeaisons intenses, des éruptions cutanées, une rougeur ou une enflure, des étourdissements ou un évanouissement, des battements cardiaques rapides ou très forts, des sueurs.
- Une rougeur et une démangeaison peuvent apparaître au point d'injection. Si cela est particulièrement incommodant 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 (glycémie). 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 le médecin de votre enfant.
- 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 inexpliquée ou se plaint d'une douleur à la hanche ou au genou (épiphysiolyse fémorale supérieure), avisez le médecin de votre enfant.
- Une infection de l'oreille moyenne, des troubles de l'oreille ou de l'audition chez les enfants atteints du syndrome de Turner. Si votre enfant présente de tels effets secondaires, avisez-en votre médecin.
- Lors de l'instauration du traitement par Norditropin[®], une rétention d'eau s'accompagnant d'une enflure des mains et des pieds peut survenir. Des douleurs articulaires et musculaires légères, ainsi qu'un engourdissement ou une sensation de picotement dans les mains et les pieds peuvent également survenir, mais ces symptômes disparaissent généralement sans traitement.
- Gonflement des seins (gynécomastie).
- Dans de rares cas, le traitement par l'hormone de croissance peut provoquer une inflammation du pancréas, ce qui cause une douleur intense à l'abdomen et au dos. Communiquez avec votre médecin si votre enfant présente des maux d'estomac intenses après avoir pris Norditropin[®].

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Infections des voies respiratoires : Toux, éternuement, congestion nasale, écoulement nasal, fièvre, picotements dans la gorge ou mal de gorge.	✓		
Infections de l'oreille : Douleur aux oreilles, fièvre, écoulement épais et jaune ou sanglant provenant de l'oreille, perte d'appétit, vomissements et comportement grincheux, difficulté à dormir.	✓		
Infections cutanées : Rougeur de la peau et éruption cutanée, démangeaisons, douleur et sensibilité.	✓		
Infection touchant l'intestin grêle : Gaz, ballonnement, diarrhée, douleur abdominale ou spasmes, constipation.	✓		
COURANT			
Aggravation de la déviation de la colonne vertébrale (scoliose) : Douleurs au dos, omoplate plus haute que l'autre ou plus proéminente que l'autre, hanches asymétriques.	✓		
Douleurs articulaires	✓		
Asthme : Essoufflement, oppression ou douleur thoracique, toux ou respiration sifflante.		✓	✓
Enflure des adénoïdes : Nez bouché, congestion nasale, problèmes aux oreilles, troubles du sommeil, mal de gorge, difficulté à avaler, ganglions enflés dans le cou.	✓		
Constipation : Fréquence d'évacuation des selles inférieure à trois fois par semaine, selles dures, difficiles à évacuer, sensation de ne pas évacuer complètement les selles du rectum.	✓		
Apnée du sommeil : Arrêts respiratoires silencieux, étouffement ou émission de sons pendant le sommeil, somnolence pendant la journée ou fatigue.		✓	✓
PEU COURANT			
Problèmes cardiaques : Difficulté à respirer, essoufflement, douleur ou oppression thoracique, sensation de battements cardiaques forts et intenses, évanouissement.		✓	✓
Jaunisse : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux.		✓	
Convulsions : Perte de conscience, spasmes musculaires incontrôlés, écoulement de bave ou d'écume au bord des lèvres, goût étrange dans la bouche, serrement des dents, morsure de la langue, mouvements oculaires rapides et soudains.		✓	✓
Convulsions fébriles : Difficulté à respirer, contraction des muscles du visage, des membres et du tronc, fièvre.		✓	✓
Dépression, agressivité	✓		

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire empêchant votre enfant de vaquer à ses occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Avant la première utilisation des stylos Norditropin NordiFlex[®]/Norditropin[®] FlexPro[™] :

- Conservez votre nouveau stylo Norditropin[®] non utilisé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.
- Ne congelez pas Norditropin[®] et ne l'exposez pas à la chaleur. Ne le conservez pas près de l'élément réfrigérant dans le réfrigérateur. Ne l'utilisez pas s'il a été congelé.
- N'utilisez pas Norditropin[®] après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le stylo.

S'il reste une quantité de médicament à l'intérieur des stylos Norditropin NordiFlex[®]/Norditropin[®] FlexPro[™] après utilisation :

- Le stylo utilisé Norditropin[®] doit être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et être utilisé dans les 4 semaines, ou
- il doit être conservé à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) et être utilisé dans les 3 semaines.
- N'utilisez pas Norditropin[®] s'il a été congelé ou exposé à des températures excessives.

Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Norditropin[®] :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.novonordisk.ca>), ou en communiquant avec Novo Nordisk Canada Inc. au : 1-800-465-4334.

Le présent dépliant a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

Norditropin NordiFlex® et Norditropin® sont des marques déposées de Novo Nordisk Health Care AG, et sont utilisées sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

Norditropin® est une marque déposée de Novo Nordisk Health Care AG, et est utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc. FlexPro™ est une marque de Novo Nordisk Health Care AG, et est utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

NovoFine® est une marque déposée de Novo Nordisk A/S et est utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.

© 2024
Novo Nordisk Canada Inc.

Dernière révision : 2024

Introduction

Lisez attentivement les instructions ci-après avant d'utiliser Norditropin NordiFlex®.

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

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, par paliers de 0,025 mg. Votre médecin décidera quelle dose vous convient.

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, par paliers de 0,050 mg. Votre médecin décidera quelle dose vous convient.

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, par paliers de 0,075 mg. Votre médecin décidera quelle dose vous convient.

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

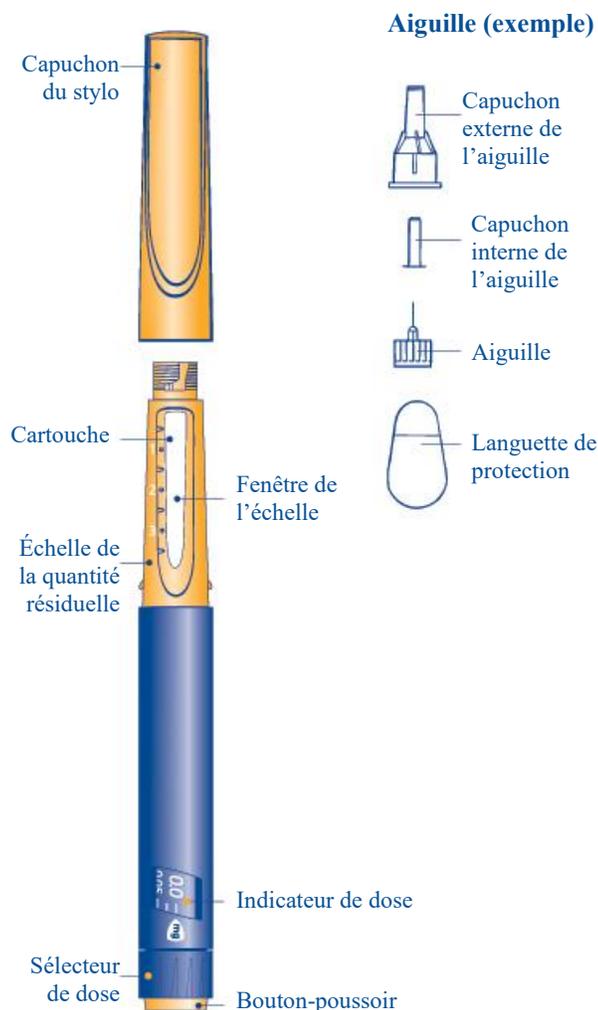
Ne prêtez jamais les aiguilles ou votre stylo Norditropin NordiFlex® à une autre personne, même si l'aiguille a été changée. Ne réutilisez pas les aiguilles et ne les partagez pas avec une autre personne (y compris un membre de votre famille). Vous éviterez ainsi la transmission d'infections.

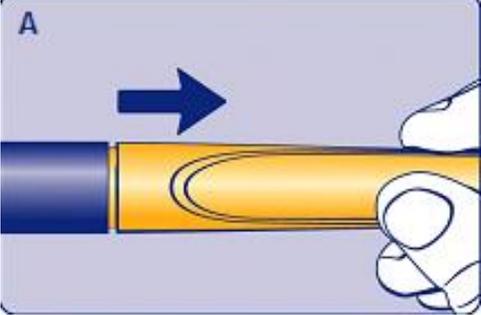
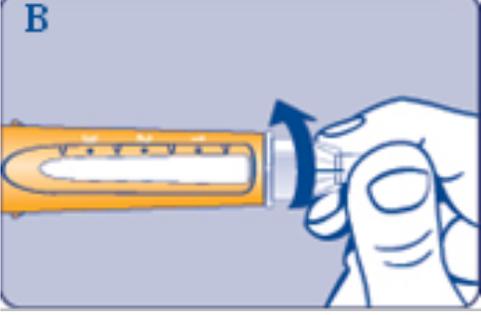
Avant tout contact avec le stylo Norditropin NordiFlex®, lavez-vous soigneusement les mains avec du savon et de l'eau.

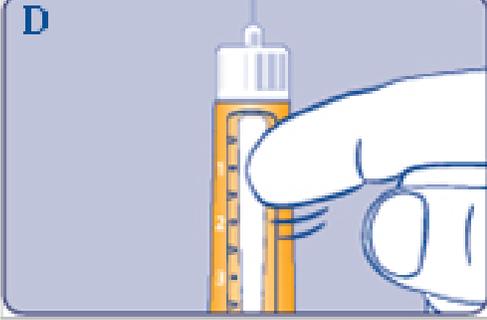
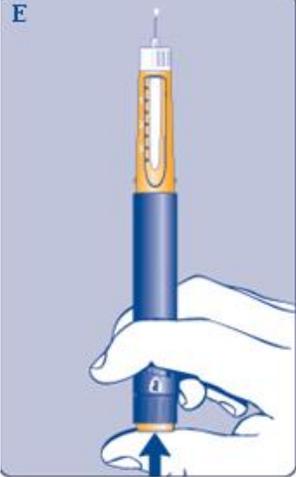
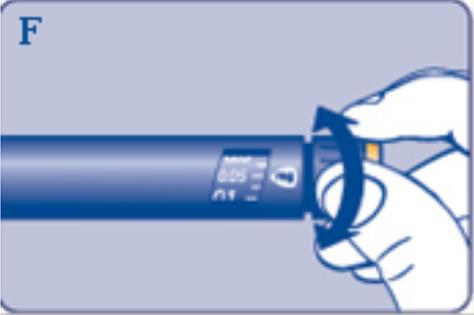
Utilisez toujours une aiguille neuve pour chaque injection.

Avant de faire la première injection avec un stylo neuf, vérifiez toujours l'écoulement – voir l'étape 3. Vérifiez l'écoulement.

Gardez toujours votre stylo et les aiguilles hors de la vue et de la portée des enfants.



<p>Les aidants doivent manipuler les aiguilles usagées avec beaucoup de soin afin de réduire le risque de piqûres accidentelles et d'infections croisées.</p> <p>Le stylo Norditropin NordiFlex® ne doit jamais être agité vigoureusement.</p>	
<p>1. Vérifiez le stylo</p> <p>Vérifiez le nom, la concentration et l'étiquette de couleur de votre stylo Norditropin NordiFlex® pour vous assurer qu'il contient la concentration d'hormone de croissance dont vous avez besoin.</p> <p>Enlevez le capuchon du stylo [A].</p> <p>Vérifiez que la solution dans la cartouche est limpide et incolore en tournant le stylo à l'envers une fois ou deux.</p> <p>N'utilisez pas le stylo si la solution dans la cartouche est trouble ou opaque.</p>	
<p>2. Fixez l'aiguille</p> <p>Utilisez toujours une aiguille jetable neuve pour chaque injection. Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite de solution, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte. Évitez de courber ou d'endommager l'aiguille.</p> <p>Retirez la languette de protection de l'aiguille.</p> <p>Vissez l'aiguille solidement sur le stylo en la tenant bien droite [B].</p> <p>L'aiguille est munie de deux capuchons. Il vous faut les retirer tous les deux.</p> <p>Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour retirer adéquatement l'aiguille du stylo après l'injection.</p> <p>Retirez le capuchon interne de l'aiguille en tirant l'embout central et jetez-le.</p>	
<p>3. Vérifiez l'écoulement</p> <p>Avant de faire la première injection avec un stylo neuf, il vous faut vérifier l'écoulement pour vous assurer d'administrer une dose correcte et pour éviter toute injection d'air.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si vous utilisez le stylo Norditropin NordiFlex® dosé à 5 mg/1,5 mL, sélectionnez 0,025 mg [C]. C'est le premier clic du sélecteur de dose après « 0.0 ». 	

<ul style="list-style-type: none"> • Si vous utilisez le stylo Norditropin NordiFlex® dosé à 10 mg/1,5 mL, sélectionnez 0,05 mg [C]. 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]. C'est le premier clic du sélecteur de dose après « 0.0 ». 	
<p>Tenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut et tapotez la partie supérieure du stylo avec votre doigt à quelques reprises pour faire remonter les bulles d'air [D].</p>	
<p>En tenant toujours le stylo verticalement avec l'aiguille pointée vers le haut, appuyez sur le bouton-poussoir à la base du stylo jusqu'à ce qu'il soit complètement enfoncé [E]. Une goutte de solution apparaîtra au bout de l'aiguille.</p> <p>Si aucune goutte n'apparaît, répétez les étapes [C] à [E] un maximum de 6 fois jusqu'à ce qu'une goutte apparaisse. Si vous ne voyez toujours pas apparaître une goutte, changez l'aiguille et répétez les étapes [C] à [E] une fois de plus.</p> <p>N'utilisez pas le stylo si aucune goutte n'apparaît. Utilisez un stylo neuf.</p> <p>Vérifiez toujours l'écoulement avant de faire la première injection avec un stylo neuf. Revérifiez l'écoulement si vous avez échappé le stylo, s'il a heurté une surface dure ou si vous pensez qu'il est défectueux.</p>	
<p>4. Sélectionnez la dose</p> <p>Vérifiez que le sélecteur de dose est en position « 0.0 ». Sélectionnez le nombre de milligrammes que votre médecin vous a prescrit [F].</p> <p>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 vers l'arrière, veillez à ne pas enfoncer le bouton-poussoir, car un peu de solution pourrait s'échapper. Vous ne pouvez pas sélectionner une dose supérieure au nombre de milligrammes restant dans le stylo.</p>	

5. Injectez la dose

Utilisez la méthode d'injection qui vous a été montrée par votre médecin ou votre infirmière. 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].

Maintenez le bouton-poussoir complètement enfoncé et laissez l'aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes afin de vous assurer que la totalité de la dose a été administrée.



6. Retirez l'aiguille

Remettez prudemment le capuchon externe sur l'aiguille sans toucher celle-ci. Dévissez l'aiguille et jetez-la avec précaution, conformément aux directives de votre médecin ou de votre infirmière [H].

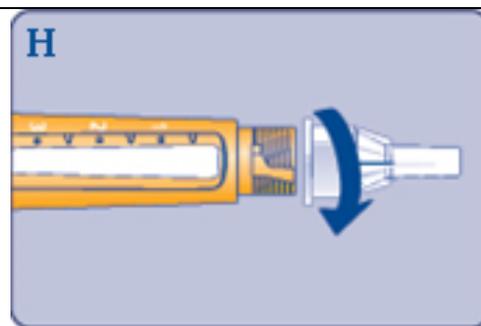
Ne remettez jamais le capuchon interne de l'aiguille après l'avoir enlevé. Vous pourriez vous piquer accidentellement avec l'aiguille.

Remettez le capuchon du stylo en place après chaque injection.

Retirez et jetez toujours l'aiguille après chaque injection, puis rangez le stylo sans qu'une aiguille y soit fixée. Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite de solution, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte.

Lorsque le stylo est vide, jetez-le sans qu'une aiguille y soit fixée, conformément aux directives de votre médecin ou de votre infirmière.

Les aidants doivent manipuler les aiguilles usagées avec beaucoup de soin afin de réduire le risque de piqûres accidentelles et d'infections croisées.



7. Entretien

Votre stylo Norditropin NordiFlex® doit être manipulé avec soin.

Évitez les situations où le stylo Norditropin NordiFlex® risquerait d'être endommagé.

Évitez d'échapper le stylo ou de le frapper contre une surface dure. Si vous l'échappez ou soupçonnez qu'il est défectueux, vissez-y une aiguille et vérifiez l'écoulement avant d'effectuer l'injection.

N'essayez pas de remplir le stylo de nouveau – il s'agit d'un produit prérempli.

N'essayez pas de réparer le stylo ou de le démonter.

Protégez votre stylo de la poussière, de la saleté, du gel et de la lumière directe du soleil.

N'essayez pas de laver, de submerger ou de lubrifier le stylo. Si nécessaire, nettoyez-le à l'aide d'un chiffon humecté d'un détergent doux.

Ne congelez pas votre stylo et ne le conservez pas près d'un élément réfrigérant (p. ex. conservez-le loin de l'élément réfrigérant dans un réfrigérateur).

Consultez la section « Entreposage » du présent feuillet pour savoir comment entreposer votre stylo.

Instructions sur l'utilisation de Norditropin® FlexPro™

Lisez attentivement les instructions ci-après avant d'utiliser votre stylo Norditropin® FlexPro™. **Commencez par vérifier le nom, la concentration et l'étiquette de couleur** de votre stylo Norditropin® FlexPro™ pour vous assurer qu'il contient la concentration d'hormone de croissance dont vous avez besoin.

Poursuivez votre lecture pour en savoir plus sur :

Préparation de votre stylo Norditropin® FlexPro™

Vérification de l'écoulement de l'hormone de croissance de chaque stylo neuf

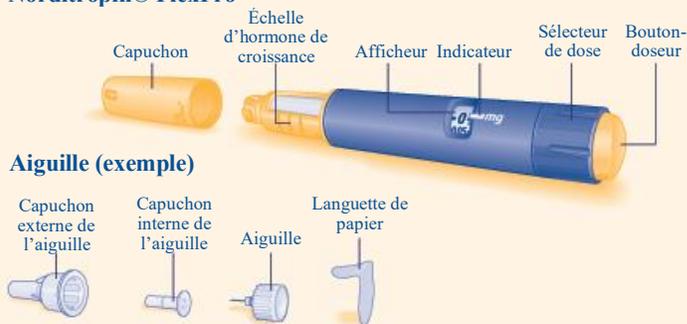
Sélection de votre dose

Injection de votre dose

Entretien de votre stylo Norditropin® FlexPro™

Remarque importante

Norditropin® FlexPro™



Votre stylo Norditropin® FlexPro™ est un stylo prérempli d'hormone de croissance.

Si vous utilisez le stylo Norditropin® FlexPro™ dosé à 5 mg/1,5 mL, le stylo contient 5 mg d'hormone de croissance humaine et administrez des doses de 0,025 mg à 2,0 mg, par paliers de 0,025 mg.

Si vous utilisez le stylo Norditropin® FlexPro™ dosé à 10 mg/1,5 mL, le stylo contient 10 mg d'hormone de croissance humaine et administrez des doses de 0,05 mg à 4,0 mg, par paliers de 0,05 mg.

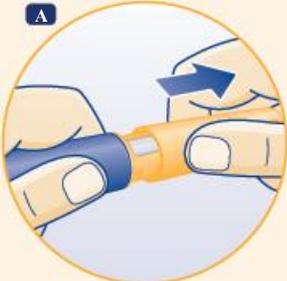
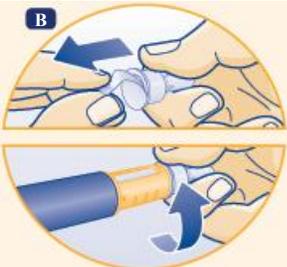
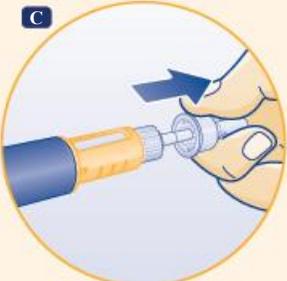
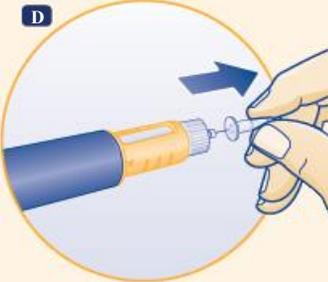
Si vous utilisez le stylo Norditropin® FlexPro™ dosé à 15 mg/1,5 mL, le stylo contient 15 mg d'hormone de croissance humaine et administrez des doses de 0,1 mg à 8,0 mg, par paliers de 0,1 mg.

Norditropin® FlexPro™ est conçu pour être utilisé avec les aiguilles jetables NovoFine® ou NovoFine® Plus d'une longueur maximale de 8 mm.

Préparation de votre stylo Norditropin® FlexPro™

Vérifiez le nom, la concentration et l'étiquette de couleur de votre stylo

Norditropin® FlexPro™ pour vous assurer qu'il contient la concentration d'hormone de croissance dont vous avez besoin.

<p>A. Retirez le capuchon du stylo.</p> <p>Vérifiez que la solution d'hormone de croissance dans le stylo est limpide et incolore en tournant le stylo à l'envers une fois ou deux. Si la solution est trouble ou opaque, n'utilisez pas le stylo.</p>	
<p>B. Prenez une nouvelle aiguille jetable. Retirez la languette de papier et vissez l'aiguille solidement sur le stylo en la tenant bien droite.</p>	
<p> Utilisez toujours une aiguille neuve à chaque injection. Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'hormone de croissance, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte.</p> <p> Évitez de courber ou d'endommager l'aiguille.</p>	
<p>C. Retirez le capuchon externe de l'aiguille et mettez-le de côté.</p> <p>Vous en aurez besoin pour enlever l'aiguille du stylo adéquatement après l'injection.</p>	
<p>D. Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.</p> <p>Si vous essayez de le remettre en place, vous pourriez vous piquer accidentellement avec l'aiguille.</p> <p>Il est possible qu'une goutte d'hormone de croissance apparaisse au bout de l'aiguille. C'est normal.</p>	
<p>Vérification de l'écoulement de l'hormone de croissance de chaque stylo neuf Assurez-vous de recevoir votre dose complète en vérifiant l'écoulement de l'hormone de croissance avant de sélectionner et d'injecter votre première dose avec chaque stylo neuf.</p>	

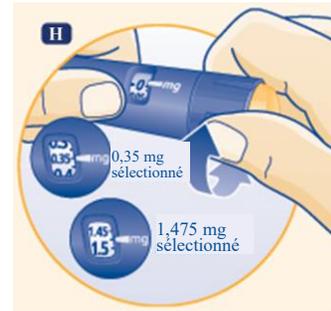
<p>E. Si vous utilisez le stylo Norditropin® FlexPro™ dosé à 5 mg/1,5 mL, tournez le sélecteur de dose pour sélectionner la dose minimale de 0,025 mg.</p> <p>Si vous utilisez le stylo Norditropin® FlexPro™ dosé à 10 mg/1,5 mL, tournez le sélecteur de dose pour sélectionner la dose minimale de 0,05 mg.</p> <p>Si vous utilisez le stylo Norditropin® FlexPro™ dosé à 15 mg/1,5 mL, tournez le sélecteur de dose pour sélectionner la dose minimale de 0,1 mg.</p>	
<p>F. Tenez le stylo en position verticale, l'aiguille pointée vers le haut.</p> <p>Tapotez la partie supérieure du stylo quelques fois pour faire remonter les bulles d'air.</p>	
<p>G. Appuyez sur le bouton-doseur jusqu'à ce que le « 0 » de l'afficheur s'aligne avec l'indicateur et qu'une goutte d'hormone de croissance apparaisse au bout de l'aiguille.</p> <p>Si aucune goutte n'apparaît, refaites les étapes E à G jusqu'à six fois. Si vous ne voyez toujours pas apparaître une goutte d'hormone de croissance après ces nouveaux essais, changez l'aiguille et refaites les étapes E à G une fois de plus.</p> <p>Si vous n'observez toujours pas une goutte d'hormone de croissance au bout de l'aiguille, n'utilisez pas le stylo.</p>	
<p> Il faut toujours voir apparaître une goutte au bout de l'aiguille avant d'injecter votre première dose avec chaque stylo neuf.</p>	
<p>Sélection de votre dose</p> <p>Si vous utilisez le stylo Norditropin® FlexPro™ dosé à 5 mg/1,5 mL, utilisez le sélecteur de dose de votre stylo Norditropin® FlexPro™ pour sélectionner jusqu'à 2,0 mg par dose.</p> <p>Si vous utilisez le stylo Norditropin® FlexPro™ dosé à 10 mg/1,5 mL, utilisez le sélecteur de dose de votre stylo Norditropin® FlexPro™ pour sélectionner jusqu'à 4,0 mg par dose.</p> <p>Si vous utilisez le stylo Norditropin® FlexPro™ dosé à 15 mg/1,5 mL, utilisez le sélecteur de dose de votre stylo Norditropin® FlexPro® pour sélectionner jusqu'à 8,0 mg par dose.</p>	

H. Sélectionnez ou ajustez la dose dont vous avez besoin en tournant le sélecteur de dose vers l'avant ou vers l'arrière jusqu'à ce que le bon nombre de milligrammes (mg) s'aligne avec l'indicateur.

Si vous utilisez le stylo Norditropin® FlexPro™ dosé à 5 mg/1,5 mL, lorsque le stylo contient moins de 2,0 mg, le sélecteur de dose s'arrête au nombre de mg restants.

Si vous utilisez le stylo Norditropin® FlexPro™ dosé à 10 mg/1,5 mL, lorsque le stylo contient moins de 4,0 mg, le sélecteur de dose s'arrête au nombre de mg restants.

Si vous utilisez le stylo Norditropin® FlexPro™ dosé à 15 mg/1,5 mL, lorsque le stylo contient moins de 8,0 mg, le sélecteur de dose s'arrête au nombre de mg restants.



i Le sélecteur de dose fait un « clic » différent lorsque vous le tournez vers l'avant, vers l'arrière ou que vous dépassez le nombre de mg restants.

i **Quelle quantité d'hormone de croissance reste-t-il?**

Vous pouvez utiliser l'échelle d'hormone de croissance pour déterminer la quantité approximative restante dans le stylo.

Si vous utilisez le stylo Norditropin® FlexPro™ dosé à 5 mg/1,5 mL, vous pouvez utiliser le sélecteur de dose pour voir exactement la quantité d'hormone de croissance restante. Si le stylo contient moins de 2,0 mg :

Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce qu'il s'arrête. Le nombre qui s'aligne avec l'indicateur indique la quantité restante de mg.

Si vous utilisez le stylo Norditropin® FlexPro™ dosé à 10 mg/1,5 mL, vous pouvez utiliser le sélecteur de dose pour voir exactement la quantité d'hormone de croissance restante. Si le stylo contient moins de 4,0 mg :

Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce qu'il s'arrête. Le nombre qui s'aligne avec l'indicateur indique la quantité restante de mg.

Si vous utilisez le stylo Norditropin® FlexPro™ dosé à 15 mg/1,5 mL, vous pouvez utiliser le sélecteur de dose pour voir exactement la quantité d'hormone de croissance restante. Si le stylo contient moins de 8,0 mg :

Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce qu'il s'arrête. Le nombre qui s'aligne avec l'indicateur indique la quantité restante de mg.

Si vous avez besoin d'une plus grande quantité d'hormone de croissance que la quantité restante dans votre stylo, vous pouvez utiliser un stylo neuf ou répartir votre dose entre votre stylo actuel et le stylo neuf.

⚠ N'utilisez jamais les « clics » du stylo pour compter le nombre de mg que vous sélectionnez. Seuls l'afficheur et l'indicateur indiqueront le nombre exact de mg.

⚠ N'utilisez jamais l'échelle d'hormone de croissance pour mesurer la quantité d'hormone de croissance à injecter.

Seuls l'afficheur et l'indicateur indiqueront le nombre exact de mg.	
Injection de votre dose Utilisez la technique d'injection appropriée pour vous assurer de recevoir la dose complète.	
<p>I. Insérez l'aiguille dans votre peau comme vous l'a montré votre médecin ou votre infirmière. Appuyez sur le bouton-doseur pour injecter le produit jusqu'à ce que le « 0 » de l'afficheur s'aligne avec l'indicateur.</p> <p>Pendant cette étape, vous pourriez entendre ou percevoir un « clic ».</p> <p>Laissez l'aiguille dans la peau pendant au moins 6 secondes afin de vous assurer que la totalité de la dose a été injectée.</p> <p>Vous pouvez relâcher le bouton-doseur pendant que vous attendez.</p>	
<p>J. Retirez l'aiguille de la peau.</p> <p>Il se peut qu'une goutte d'hormone de croissance soit visible au bout de l'aiguille. Une telle situation est normale et ne change pas la dose injectée.</p>	
<p>⚠ N'utilisez jamais les « clics » du stylo pour compter le nombre de mg que vous injectez. Seuls l'afficheur et l'indicateur indiqueront le nombre exact de mg.</p> <p>⚠ Ne touchez jamais l'afficheur pendant l'injection, car cela pourrait bloquer l'injection.</p>	
<p>K. Remettez prudemment le capuchon externe en place sans toucher l'aiguille. Dévissez l'aiguille et mettez-la au rebut de façon sécuritaire, en suivant les directives fournies par votre médecin ou votre infirmière.</p> <p>Remettez le capuchon du stylo en place après chaque injection.</p> <p>Une fois le stylo vide, jetez-le en vous assurant qu'aucune aiguille n'y soit fixée, conformément aux directives de votre médecin ou votre infirmière et des autorités locales.</p>	
<p>⚠ Ne remettez jamais le capuchon interne de l'aiguille après l'avoir enlevé. Vous pourriez vous piquer accidentellement avec l'aiguille.</p> <p>⚠ Rangez toujours le stylo sans qu'une aiguille y soit fixée. Cette mesure de précaution réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'hormone de croissance, d'obstruction de l'aiguille et de dose inexacte.</p>	

Entretien de votre stylo Norditropin® FlexPro™

Prenez soin de votre stylo Norditropin® FlexPro™ :

- Évitez d'échapper le stylo ou de le frapper sur une surface dure. Si vous l'échappez ou soupçonnez qu'il est défectueux, vissez-y une nouvelle aiguille jetable et vérifiez l'écoulement de l'hormone de croissance avant d'effectuer l'injection.
- N'essayez pas de remplir le stylo de nouveau – il s'agit d'un produit prérempli.
- N'essayez pas de réparer le stylo ou de le démonter.
- Protégez le stylo de la poussière, de la saleté, des liquides et de la lumière directe.
- N'essayez pas de laver, de submerger ou de lubrifier le stylo. Au besoin, nettoyez-le à l'aide d'un chiffon humecté d'un détergent doux.
- Ne congelez pas votre stylo et ne le conservez pas près d'un élément réfrigérant (p. ex. conservez-le loin de l'élément réfrigérant dans un réfrigérateur).
- Consultez la section « **Entreposage** » du présent feuillet pour de plus amples renseignements sur la façon d'entreposer votre stylo.



Remarque importante

- Gardez toujours votre stylo et vos aiguilles hors de portée des autres, surtout des enfants.
- **Ne partagez jamais** votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres. Un tel partage pourrait entraîner des infections croisées.
- Les aidants doivent **faire très attention en manipulant les aiguilles usagées** pour réduire le risque de blessures et d'infections croisées.



Remarque importante

Portez une attention particulière à ces remarques, car elles sont importantes pour assurer l'utilisation sécuritaire du stylo.



Renseignements complémentaires

Norditropin® FlexPro™
5 mg/1,5 mL
Somatropine

Norditropin® FlexPro™
10 mg/1,5 mL
Somatropine

Norditropin® FlexPro™
15 mg/1,5 mL
Somatropine