

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juillet 2015

GENOTONORM 12 mg, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 cartouche de 12 mg et de 1 ml de solvant (CIP : 34009 341 996 9 1)

B/1 cartouche à double compartiment et insérée dans 1 stylo pré-rempli GoQuick (CIP : 34009 497 420 7 3)

B/5 cartouches à double compartiment et insérée dans 1 stylo pré-rempli GoQuick (CIP : 34009 497 421 3 4)

GENOTONORM 5,3 mg, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 cartouche de 5,3 mg de poudre et 1 ml de solvant (CIP : 34009 349 755 0 9)

B/1 cartouches à double compartiment et insérée dans 1 stylo pré-rempli GoQuick (CIP : 34009 497 418 2 3)

B/5 cartouches à double compartiment et insérée dans 1 stylo pré-rempli GoQuick (CIP : 34009 497 419 9 1)

GENOTONORM MINIQUEICK 0,6 mg, poudre et solvant pour solution injectable

B/7 cartouches de 0,6 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 844 1 7)

GENOTONORM MINIQUEICK 0,8 mg, poudre et solvant pour solution injectable

B/7 cartouches de 0,8 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 845 8 5)

GENOTONORM MINIQUEICK 1 mg, poudre et solvant pour solution injectable

B/7 cartouches de 1 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 846 4 6)

GENOTONORM MINIQUEICK 1,2 mg, poudre et solvant pour solution injectable

B/7 cartouches de 1,2 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 847 0 7)

GENOTONORM MINIQUEICK 1,4 mg, poudre et solvant pour solution injectable

B/7 cartouches de 1,4 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 848 7 5)

GENOTONORM MINIQUEICK 1,6 mg, poudre et solvant pour solution injectable

B/7 cartouches de 1,6 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 849 3 6)

GENOTONORM MINIQUEICK 1,8 mg, poudre et solvant pour solution injectable

B/7 cartouches de 1,8 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 850 1 8)

GENOTONORM MINIQUEICK 2 mg, poudre et solvant pour solution injectable

B/7 cartouches de 2 mg et de 0,25 ml avec seringues (CIP : 34009 343 851 8 6)

DCI	somatropine
Code ATC (2013)	H01AC01 (Hormones de l'antéhypophyse et analogues)
Motifs de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation du SMR suite à la saisine de la DGS en application de l'article R-163-19 du Code de la Sécurité Sociale Dépôt de résultats d'une étude post-inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Chez l'enfant</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retard de croissance lié à un déficit somatotrope. • Retard de croissance lié à un syndrome de Turner. • Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique. • Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille parentale ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus. • Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié. <p><u>Chez l'adulte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère. • Déficit acquis à l'âge adulte : Les patients qui présentent un déficit somatotrope sévère associé à des déficits hormonaux multiples résultant d'une pathologie hypothalamique ou hypophysaire connue et ayant au moins un autre déficit hormonal hypophysaire, excepté la prolactine. Un test dynamique approprié sera pratiqué afin de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en hormone de croissance. • Déficit acquis dans l'enfance : Chez les patients qui présentent un déficit somatotrope acquis dans l'enfance d'origine congénitale, génétique, acquise ou idiopathique. La capacité de sécrétion en hormone de croissance doit être réévaluée chez les patients ayant un déficit acquis dans l'enfance une fois leur croissance staturale achevée. Chez les patients présentant une forte probabilité de déficit somatotrope persistant, c'est-à-dire d'origine congénitale ou secondaire à une pathologie hypothalamo-hypophysaire ou un traumatisme hypothalamo-hypophysaire, un dosage d'Insulin-like growth factor (IGF-I) < -2 DS, mesuré au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance, doit être considéré comme une preuve suffisante d'un déficit somatotrope sévère. Tous les autres patients auront besoin d'un dosage d'IGF-1 et d'un test de stimulation à l'hormone de croissance. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (Nationale)	Date initiale (11 mars 1991) ; GENOTONORM 5,3 mg : 11 mars 1991 GENOTONORM 12 mg : 18 novembre 1992 GENOTONORM MINIQICK: 9 juillet 1997
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle est réservée aux spécialistes en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques exerçant dans les services spécialisés en pédiatrie et/ou en endocrinologie et maladies métaboliques. Médicament d'exception
Classement ATC	2014 H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H01 Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues H01A Hormones de l'antéhypophyse et analogues H01AC Somatropine et analogues H01AC01 Somatropine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 29/01/2010.

Le 7 décembre 2011, la Commission a réévalué le SMR et l'ASMR de l'ensemble des spécialités à base de somatropine (hormone de croissance recombinante humaine, rh-GH) indiquées chez l'enfant non déficitaire en hormone de croissance (petite taille liée à un syndrome de Turner, à une insuffisance rénale chronique, à un syndrome de Prader Willi, à un déficit en gène SHOX ou chez l'enfant né petit pour l'âge gestationnel), sur la base du rapport de la HAS intitulé « L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire »¹.

Par la suite, le 3 octobre 2012, à l'occasion du renouvellement de l'inscription de l'ensemble des hormones de croissance, la Commission a donné son avis dans les autres indications du déficit en GH chez l'adulte et chez l'enfant et a par ailleurs confirmé l'évaluation de décembre 2011 concernant les indications chez l'enfant non déficitaire.

Au total, dans ses avis du 7 décembre 2011 et du 3 octobre 2012, la Commission a considéré que le SMR de GENOTONORM était

- important dans le syndrome de Turner, le syndrome de Prader-Willi, l'insuffisance rénale chronique et chez les enfants ayant un déficit en GH
- modéré chez les adultes ayant un déficit en GH
- faible chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < - 2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance

¹HAS [Internet]. L'hormone de croissance chez l'enfant non déficitaire, évaluation du service rendu à la collectivité. [Publié en Décembre 2011. Consulté en Janvier 2015] Disponible en : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1173766/fr/lhormone-de-croissance-chez-lenfant-non-deficitaire-evaluation-du-service-rendu-a-la-collectivite

< 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus et dont le retard de croissance (taille actuelle) est inférieur ou égal à - 3 DS et taille parentale ajustée < -1 DS.

A la suite des évaluations de GENOTONORM dans l'indication chez le sujet adulte et dans l'indication dans le retard de croissance chez l'enfant SGA, la Commission a demandé au laboratoire de mettre en place 2 études post-inscription dont les rapports finaux ont été déposés avec ce dossier.

Par ailleurs, la Direction Générale de la Santé (DGS) a saisi la HAS pour réévaluer le SMR des hormones de croissance à la lumière des nouvelles données de tolérance publiées en août 2014 par une équipe française et évoquant un surcroît d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans une cohorte d'adultes ayant utilisé l'hormone de croissance dans l'enfance².

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Chez l'enfant

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope.
- Retard de croissance lié à un syndrome de Turner.
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique.
- Retard de croissance (taille actuelle < -2,5 DS et taille parentale ajustée < -1 DS) chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < -2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus.
- Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle. Le diagnostic de SPW doit être confirmé par le test génétique approprié.

Chez l'adulte

- Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère.

Déficit acquis à l'âge adulte : Les patients qui présentent un déficit somatotrope sévère associé à des déficits hormonaux multiples résultant d'une pathologie hypothalamique ou hypophysaire connue et ayant au moins un autre déficit hormonal hypophysaire, excepté la prolactine. Un test dynamique approprié sera pratiqué afin de diagnostiquer ou d'exclure un déficit en hormone de croissance.

Déficit acquis dans l'enfance : Chez les patients qui présentent un déficit somatotrope acquis dans l'enfance d'origine congénitale, génétique, acquise ou idiopathique. La capacité de sécrétion en hormone de croissance doit être réévaluée chez les patients ayant un déficit acquis dans l'enfance une fois leur croissance staturale achevée. Chez les patients présentant une forte probabilité de déficit somatotrope persistant, c'est-à-dire d'origine congénitale ou secondaire à une pathologie hypothalamo-hypophysaire ou un traumatisme hypothalamo-hypophysaire, un dosage d'Insulin-like growth factor (IGF-I) < -2 DS, mesuré au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par hormone de croissance, doit être considéré comme une preuve suffisante d'un déficit somatotrope sévère.

Tous les autres patients auront besoin d'un dosage d'IGF-1 et d'un test de stimulation à l'hormone de croissance.»

03.2 Posologie

Cf. RCP

² Poidvin A. *et al.* Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood. *Neurology* 2014;83:780-86

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Efficacité chez l'adulte déficitaire en GH

4.1.1.1 Observatoire des adultes traités par GENOTONORM (Etude KIMS)

La Commission de la Transparence dans son avis du 31 mai 2000 a demandé qu'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte traité par GENOTONORM soit mis en place dès l'instauration du traitement, en collaboration avec l'observatoire national des prescriptions et de la consommation des médicaments.

Le laboratoire a ainsi mis en place un observatoire des adultes traités par GENOTONORM avec un cahier de recueil de données développé en commun avec les autres laboratoires commercialisant les spécialités à base de rh-GH. Dans le cas de GENOTONORM, le recueil de données a été réalisé dans le cadre de l'étude internationale KIMS.

Méthodologie

Schéma

Etude de cohorte non comparative, multicentrique, prospective et longitudinale dont le suivi a été à 5 ans.

Objectifs.

Le but de cet observatoire a été de fournir un recueil de données, systématique et national pour l'Observatoire national des prescriptions et consommations des médicaments et la Commission de la Transparence.

Les objectifs de ce suivi ont été de :

- caractériser les patients traités ;
- décrire le traitement mis en place ;
- relever les événements intercurrents survenant au cours de ce traitement.

Critères de sélection

Patients présentant un déficit en hormone de croissance et traités par GENOTONORM au moment de l'inclusion.

Calendrier de l'étude

L'étude a été mise en place dans l'ensemble des centres traitant des patients adultes par GENOTONORM pour déficit en GH entre 2003 et 2006. La date de fin du suivi a été fixée à juin 2011.

Résultats

Population incluse

La population incluse a consisté en 340 patients adultes recrutés dans 83 centres d'endocrinologie hospitaliers français sur une période de 5 ans. Les patients ont été classés selon l'âge d'acquisition du déficit comme il suit :

- déficit somatotrope acquis pendant l'enfance (35,3% ; n=120) ;
- déficit somatotrope acquis à l'âge adulte (58,2% ; n=198) ;
- l'information manquante (6,47% ; n=22).

Toutefois, on ignore l'effectif total de patients traités par GENOTONORM en France, l'exhaustivité des inclusions est donc inconnue.

Le traitement par GENOTONORM à l'âge adulte a été débuté à l'inclusion pour 80,3% des patients soit 272 patients (patients incidents). Les patients restants (patients prévalents) avaient un traitement en cours à l'inclusion et leur 1^{ère} mise sous traitement avait été réalisée en médiane 2,0 ans (Q1=1 ; Q3=9) auparavant. Le nombre de mois de traitement cumulé médian était de 19 mois (Q1=7 ; Q3=36, étendue= 2-114 mois) de traitement.

Les caractéristiques démographiques à l'inclusion et les résultats de l'examen clinique figurent dans le tableau 1 ci-dessous. Il est à noter que 25% des patients était âgé de 53-73 ans lors du diagnostic du déficit en GH et donc chez une partie l'instauration du traitement a été injustifiée car âgée de plus de 60 ans. Sur les 158 patients incidents dont le déficit en GH est apparu à l'âge adulte, 145 (91,8%) remplissaient le critère d'âge de la FIT (< 60 ans) au moment de l'instauration du traitement.

L'information concernant les valeurs d'IGF-1 au diagnostic était disponible chez 308 patients soit 90,6% des patients inclus. Le taux médian d'IGF1 en score de déviation standard (SDS) a été de -1,94 SDS (de -7,85 à 2,76).

	Déficit apparu pendant l'enfance	Déficit apparu à l'âge adulte	Total
	N=120	N=198	N=340
Age médian à l'inclusion dans le registre (Min; Max)	22,0 (13 ; 59) N=120	48,0 (18 ; 75) N=198	41,0 (13 ; 75) N=340
Age médian au diagnostic du déficit en GH (Min ; Max)	12,0 (0 ; 59) N=120	45,0 (16 ; 73) N=198	37 (0 ; 73) N=340
Age médian à la mise sous traitement (patients incidents) (Min; Max)	22 (13; 59) N=95	48 (18 ; 75) N=158	41 (13 ; 75) N=273
Sexe, H (%)	64 (53,3%)	80 (40,4%)	154 (45,3%)
Taille Médiane (cm) (Min; Max)	165 (137 ; 181)	165 (138 ; 192);	165 (137 ; 192)
Poids Médian (Kg) (Min; Max)	69,9 (32,0 ; 156,0) N=118	73,5 (41,5 ; 150,0) N=188	73,0 (32,0 ; 156,0) N=328
Indice de masse corporelle médian (Kg/m ²) (Min; Max)	25,4 (15,3 ; 49,8) N=118	27,05 (16,2 ; 53,00) N=184	26,60 (15,30 ; 53,00) N=323
Rapport taille / hanches médian (Min; Max)	0,92 (0,75 ; 1,08) N=60	0,93 (0,76 ; 1,16) N=104	0,92 (0,75, 1,16) N=177

Parmi les 340 patients inclus dans l'observatoire, 317 (93,2%) avaient au moins un autre déficit hypophysaire associé. Il s'agissait pour 82,6% des patients d'un déficit gonadotrope, pour 82,4% des patients d'un déficit en TSH (hormone thyroïdo-stimulante), pour 75,9% des patients un déficit en ACTH (hormone adrénocorticotrope) et pour 28,2% des patients un déficit en ADH (hormone antidiurétique).

Les patients dont le déficit est apparu à l'âge adulte présentaient au moins un autre déficit associé dans 97,5% des cas. Au total, 53,0 % des patients dont le déficit est apparu à l'âge adulte avaient au moins trois autres déficits hormonaux diagnostiqués.

Test de stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance

Chez l'ensemble des patients inclus (N=340) la réalisation de test a été répartie de la manière suivante :

- 1,2% des patients n'ont eu aucun test ;
- 55,6% des patients ont eu seulement 1 test, (avec ou sans résultats disponibles) ;
- 43,2% des patients ont eu 2 tests (avec ou sans résultats disponibles).

Chez l'ensemble de patients inclus, un total de 483 tests a été effectué. Un peu plus de la moitié (274 soit 56,7%) des tests étaient des tests d'hypoglycémie insulinique. Le nombre de patients avec un déficit confirmé par des tests autres que l'hypoglycémie insulinique n'a pas été renseigné.

Au total, 75,3% des patients inclus ont eu un test d'hypoglycémie insulinique réalisé et 46,5% des patients inclus (158 patients) ont eu un test d'hypoglycémie insulinique réalisé et validé (glycémie minimale obtenue $\leq 0,4\text{g/l}$ ou $2,2\text{ mmol/l}$). Le pic de GH après la stimulation a confirmé le diagnostic de déficit somatotrope sévère pour 153 (94,4 %) des tests validés (n=162).

Un déficit somatotrope était appelé « sévère documenté » d'après le plan d'analyse statistique s'il rentrait dans l'un des cas de figure suivants :

- Pour les déficits apparus pendant l'enfance, soit le déficit était considéré comme acquis ou congénital, soit comme idiopathique et deux tests de stimulation avaient été réalisés dont un test d'hypoglycémie insulinique validé avec un pic de GH insuffisant. L'autre test pouvait être remplacé par la détection d'un taux d'IGF-1 trop faible.
- Pour les déficits apparus à l'âge adulte, le diagnostic avait été établi par un test d'hypoglycémie insulinique validé avec un pic de GH insuffisant et le patient était aussi déficitaire d'au moins une autre hormone.

Selon cette définition, 59,1 % des patients inclus avaient un déficit somatotrope sévère documenté.

En revanche, 33,2 % des patients avaient un déficit dit « insuffisamment documenté », c'est-à-dire que les tests n'avaient pas été réalisés ou que les patients ne remplissaient pas les conditions établies ci-dessus.

Déroulement de l'étude et suivi des patients

En ce qui concerne la durée de suivi (calculée sur la base du délai entre l'inclusion et la dernière visite), 81,2% des patients ont été suivis à 1 an, 80,6% à 2 ans, 77,4% à 3 ans, 66,8% à 4 ans et 58,5% à 5 ans. La médiane de suivi a été de 56 mois.

Posologie à l'inclusion

La dose quotidienne de GH médiane prescrite à l'inclusion pour les patients incidents a été de $0,20\text{ mg/jour}$ (étendue $0,07$; $3,00$). Au total, 16,8 % des patients ont débuté le traitement à une dose supérieure à celle préconisée dans le RCP pour l'instauration du traitement ($0,15$ à $0,30\text{ mg/jour}$). La dose maximale quotidienne recommandée (1 mg/jour) a été dépassée dès l'inclusion chez 2,1% (n=7) des patients.

Dosage d'IGF-1 au cours du suivi

La proportion des patients avec des valeurs d'IGF-1 au-dessus de la norme (+2SDS) a variée de 0% à 10% en fonction de la période d'apparition du déficit et la durée du suivi. Elle semble diminuer au cours du temps mais les effectifs aussi, ce qui rend difficile l'analyse de ces données.

Traitements concomitants au cours du suivi

Chez $\geq 95\%$ des patients, au moins un traitement concomitant a été rapporté tout au long du suivi. Le pourcentage de patients recevant un traitement hormonal substitutif complémentaire passe de 89,4% (304 patients) à l'inclusion pour se stabiliser autour de 96,0% dès la fin de la première année de suivi. Le pourcentage de données manquantes ne permet pas une analyse précise des catégories de traitements concomitants reçues par les patients autres que les traitements hormonaux substitutifs. Cependant, quelle que soit la visite de suivi, un traitement antidiabétique a été rapporté chez moins de 5% des patients, un traitement antihypertenseur rapporté chez moins de 15% des patients tandis que le pourcentage de patients recevant un hypolipémiant semble augmenter régulièrement la 1ère année et se stabilise autour de 24%-25%. Toutefois, aucune conclusion sur la tolérance de GENOTONORM ne peut être tirée à partir de ces données.

Persistance au traitement

GENOTONORM a été définitivement arrêté chez 90 (26,5%) patients et sur décision du seul patient dans 47,8% (43 patients) des cas. Il est à noter que l'origine de l'arrêt n'est pas spécifiée

chez 29 (32,2%) patients dont 4 qui ont en pratique arrêté GENOTONORM pour une autre spécialité de GH.

GENOTONORM a été arrêté après une durée médiane de 21,5 mois (Q1=10 mois ; Q3=35 mois). La médiane de la dernière dose prescrite était de 0,30 mg/jour (Q1=0,20 mg/jour ; Q3= 0,50 mg/jour).

Le motif d'arrêt définitif était l'inefficacité du traitement chez 27 (30,0%) patients et un événement indésirable chez le même nombre de patients (27 patients).

Conclusion

Le traitement par GENOTONORM chez l'adulte ne s'est pas toujours fait en respectant les recommandations en vigueur (FIT) :

Un maximum de 25% des patients avec un déficit apparu à l'âge adulte était âgé >60 ans lors du diagnostic du déficit en GH et donc non éligible au traitement par somatropine. Un diagnostic de déficit sévère en GH a été confirmé par le test de première intention (hypoglycémie insulinique) chez 59,1% des patients. Le nombre de patients avec un déficit confirmé par des tests autres que l'hypoglycémie insulinique n'a pas été renseigné car ces tests n'ont pas été interprétés. Au total, 16,8% des patients ont débuté le traitement à une dose supérieure à celle préconisée dans le RCP (0,15 à 0,30 mg/jour). Au cours du suivi (5 ans), 26,5% des patients ont arrêté leur traitement.

Les résultats de cette étude ont permis de répondre à la demande de la Commission de la transparence d'un suivi longitudinal systématique de tout patient adulte mis en place dès l'instauration du traitement.

4.1.2 Efficacité chez l'enfant

4.1.2.1 Suivi des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) traités par GENOTONORM

La cohorte KiGS-SGA France est constituée du sous-groupe de patients traités par GENOTONORM dans l'indication « Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel » inclus en France, dans l'étude internationale prospective observationnelle KIGS. Les patients dont les épiphyses étaient soudées ne pouvaient pas être inclus dans KIGS.

Objectif du suivi :

Décrire les caractéristiques des patients SGA recevant le traitement GENOTONORM, l'observance, la durée du traitement et les motifs d'arrêt du traitement, l'effet sur la croissance et sur la taille définitive des enfants et surveiller les effets indésirables.

Effectifs

Dans l'étude KIGS, 432 patients traités par GENOTONORM dans 74 centres ont été inclus en France dont 44 % sont des filles.

Données à l'inclusion

L'origine du retard de croissance était non connue dans la majorité des cas (72%).

Le traitement par GH a été débuté en médiane à l'âge de 6,00 ans (min 1,00 ; Q1 4,00 ; Q3 10,00; max 18,00). Au total, 18,2% de patients a eu un début de traitement précoce (<4 ans), ne respectant pas les conditions de l'AMM et de la FIT.

La vitesse de croissance avant traitement a été recueillie pour 165/432 (38,2%) patients. Sa médiane était de -0,93 SDS (Q1-1,98 ; Q3 0,01). Au total, 25% des patients avec données disponibles pour cette variable avaient une vitesse de croissance >0 SDS à l'inclusion, ne respectant pas les critères établis par la FIT.

La taille médiane pour l'âge chronologique à l'instauration du traitement (disponible pour 416/432 patients) était de -2,84 SDS (Q1 = -3,23 ; Q3= -2,49). Au total, 62% des patients inclus avaient une

taille pour l'âge chronologique ≥ -3 SDS, ne justifiant pas le traitement par GENOTONORM selon la FIT ; et chez environ 25% elle était $\geq -2,5$ SDS ce qui était en dehors des conditions de l'AMM.

La différence médiane entre la taille cible et la taille réelle était de $-1,90$ ($Q1 = -2,52$; $Q3 = -1,25$). Au total, 16,6% des patients ont atteint une taille cible > -1 SDS par rapport à la taille attendue ne justifiant pas le traitement par GENOTONORM selon la FIT.

Parmi les patients avec des données de naissance renseignées :

- Un maximum de 50% des patients avait un poids de naissance en deçà des valeurs normales (≤ -2 DS) ;
- Au total, 96,4% avaient une taille de naissance en deçà de la limite inférieure de la normale (≤ -2 DS).

On ne connaît pas la proportion de patients avec à la fois un poids et une taille de naissance non compatible avec la définition d'enfant SGA. De ce fait, on estime que de 3,6% à 50% des enfants traités par GENOTONORM avec des données de naissance renseignées ne remplissaient pas les conditions de taille ou de poids pour le diagnostic de SGA.

Posologie prescrite

A l'instauration du traitement, la posologie médiane de GH était de : $53,4 \mu\text{g/kg/jour}$ ($Q1=39,8$; $Q3= 60,9$; étendue= $20,7-78,4$). Au total, 88,7% des patients a reçu une dose supérieure à celle préconisée dans le RCP ($35 \mu\text{g/kg/jour}$).

Données de suivi

Plusieurs populations d'analyse ont été définies. La population 1 ($n=432$) incluant l'ensemble de patients traités, la population 2 ($n=354$) le sous-ensemble des patients ayant un 1 de suivi et la population 3 le sous-ensemble de la population 1 ayant atteint sa taille adulte ($n=73$). A noter que des données de suivi après un an ont été recueillies seulement pour les patients qui ont atteint leur taille finale selon le médecin pendant l'étude.

En revanche, l'analyse n'a pas été faite en fonction de le statut prévalent/incident du patient.

Au total 103/432 (23,8%) patients ont été perdus de vue et 276/432 (63,88%) ont arrêté le traitement. Les motifs d'arrêt concernant plus du 5% des patients ont été les suivants :

- Vitesse de croissance insuffisante (26,74%) ;
- Décision des parents/enfants (26,37%) ;
- Fusion des cartilages (14,29%) ;
- Taille normale atteinte (13,55%)

Au total 354/432 patients ont eu une visite de suivi à 1 an. La vitesse médiane de croissance chez les garçons ayant débuté le traitement avant l'âge de 9 ans était de $2,94$ SDS ($Q1 : 1,46$; $Q3 : 4,31$). Chez les garçons avec un début de traitement après l'âge de 9 ans cette vitesse était de $1,25$ SDS ($Q1 : 0,43$, $Q3 : 2,04$).

Chez les filles ayant débuté le traitement avant l'âge de 9 ans, la vitesse médiane de croissance était de $2,70$ SDS ($Q1 : 1,70$, $Q2 : 3,98$). Chez celles avec un début de traitement après l'âge de 9 ans, cette vitesse était de $1,36$ SDS ($Q1 : 0,86$, $Q3 : 2,40$).

Le nombre de patients avec une vitesse de croissance < 1 SDS pendant la première année était donc au minimum de 25%.

Suivi jusqu'à la taille adulte

Sur l'ensemble de la population, 140 patients (72 filles, 68 garçons) disposaient de données de suivi jusqu'à l'acquisition de leur taille adulte. Ces patients étaient plus âgés (médiane 10,00) à l'instauration du traitement par rapport à l'ensemble de patients inclus.

La taille médiane initiale était de -2,79 SDS pour l'âge chronologique. Au maximum 50% des patients avaient une taille pour l'âge chronologique < -2,5 SDS justifiant le traitement par GENOTONORM.

La proportion de patients dont la taille est <-2 SDS a diminué au cours du traitement, passant de 88,6% à 39,7% à l'arrêt du traitement.

Après un an de suivi, 39,7% des patients avaient déjà une taille \geq -2DS.

Globalement, le gain de taille médian au cours du traitement par GH a été de 0,81 SDS, ce qui correspond à 34,78 cm. La taille parentale ajustée médiane a été de -0,95 SDS à la visite finale.

Conclusion

L'étude réalisée chez les enfants nés petit pour l'âge gestationnel et n'ayant pas rattrapé avant l'âge de 4 ans a montré que les critères de mise sur traitement prévus par l'AMM et la FIT n'ont pas toujours été respectés en ce qui concerne notamment l'âge à l'instauration du traitement et la posologie.

En effet, 18,2% de patients a eu un début de traitement précoce (<4 ans) et 88,7% des patients a reçu une dose supérieure à celle préconisée dans le RCP (35 μ g/kg/jour). A noter qu'environ 60% des données sur la vitesse de croissance à l'inclusion étaient manquantes.

En termes d'efficacité, 53,6% des patients suivis jusqu'à l'âge adulte ont atteint une taille finale \geq -2 SDS. Le traitement était justifié en termes de taille pour l'âge chronologique à l'instauration du traitement chez 96,3% de ces patients.

Enfin, Il convient de mentionner que les données d'efficacité ici rapportées ont une valeur purement descriptive : l'absence de groupe comparateur, l'incertitude dans le diagnostic et le non-respect de l'AMM empêchent de conclure sur l'efficacité du produit.

4.1.3 Autres données

Le laboratoire a déposé les données de 5 études observationnelles^{3,4,5,6,7} ayant étudié l'efficacité de GENOTONORM. Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission.

³Boguszewski MCS, Lindberg A, Wollmann HA. Three-year growth response to growth hormone treatment in very young children born small for gestational age- data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(8):2683-2688.

⁴Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with growth hormone in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, born small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Paediatr* 2011;75:423-432.

⁵Reinehr T, Lindberg A, Koltowska-Häggström M, Ranke M. Is growth hormone treatment in children associated with weight gain? Longitudinal analysis of KIGS data. *Clinical Endocrinology* 2014;81:721-726.

⁶Courtillot C, Baudoin R, Du Souich T et al. Monocentric study of 112 consecutive patients with childhood onset GH deficiency around and after transition. *European Journal of Endocrinology* 2013;169:587-596.

⁷Tritos NA, Johannsson G, Korbonits M et al. Effects of long-term growth hormone replacement in adults with growth hormone deficiency following cure of acromegaly : a KIMS analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2018-2029

04.2 Tolérance

4.2.1 Etude observationnelle de Poidvin

L'étude française récente de Poidvin *et al*⁸ publiée en 2014, vient compléter les données de tolérance de l'étude Saghe⁸.

En rappel, l'étude Saghe est une étude épidémiologique qui avait pour objectif d'analyser la mortalité chez 6 928 patients traités par hormone de croissance dans leur enfance. Cette étude a été réalisée sur la base du registre de France-Hypophyse, qui contient les données de plus de 10 000 jeunes adultes dont le traitement par hormone de croissance recombinante a été instauré pendant leur enfance entre 1985 et 1996. En 2011, la Commission de la transparence avait conclu que l'étude Saghe suggérait une surmortalité (ratio de mortalité standardisée de 1,33) liée à la survenue de complications vasculaires cérébrales (telles que des hémorragies intracérébrales) et de tumeurs osseuses mais que le caractère observationnel et les limites méthodologiques de l'étude ne permettaient pas d'établir avec certitude une relation de causalité avec le traitement par hormone de croissance.

L'objectif de l'étude de Poidvin était d'étudier l'incidence des accidents vasculaires cérébraux dans la cohorte française traitée par hormone de croissance dans l'enfance pour petite taille, extraite de la même base de patients que la cohorte de l'étude Saghe.

Pour inclure uniquement des patients dont le risque cardiovasculaire était identique à celui des adultes jeunes de référence, la cohorte ne comportait que les patients de petite taille traités par rh-GH soit pour un déficit idiopathique en GH isolé ou associé à une malformation craniofaciale mineure soit nés petits pour l'âge gestationnel.

Les données ont été recueillies entre 2008 et 2010 chez 6 874 adultes qui avaient été traités par rh-GH dans leur enfance, entre 1985 et 1996. Les événements cérébrovasculaires ont été validés à partir des rapports médicaux et des données d'imagerie et classés en 3 types : hémorragie méningée, hémorragie intracérébrale ou accident ischémique.

L'incidence des événements vasculaires cérébraux selon les types a été comparée à l'incidence dans la population générale d'après les registres de Dijon et d'Oxford entre 2000 et 2012.

Parmi les 6 874 patients inclus, il y a eu 5 hémorragies méningées, 3 hémorragies intracérébrales et 3 accidents ischémiques. En utilisant aussi bien les références d'Oxford que celles de Dijon, les résultats ont montré une augmentation des événements vasculaires, chez les jeunes adultes traités antérieurement par rh-GH pour une petite taille. Il s'agissait principalement d'une augmentation du risque d'accident hémorragique (*standardized incidence ratio, SIR*) entre 3,5 et 7,0 selon le registre considéré et selon que l'on prend en compte ou pas les cas manquants) et principalement d'hémorragie méningée (SIR entre 5,7 et 9,3).

Cette étude a conclu à un surcroît de risque cérébro-vasculaire et en particulier d'hémorragie méningée (SIR 5,7 à 9,3) chez les jeunes adultes de la cohorte par rapport aux sujets issus des registres.

Les principales limites méthodologiques de cette étude sont les suivantes :

- La comparaison avec un groupe de sujets externes à l'étude, dont on n'a pas évalué les facteurs de risque (autres que l'âge et le sexe) et n'ayant pas été sélectionnés avec les mêmes critères d'éligibilité que les sujets du registre rh-GH. Par conséquent, la comparabilité des groupes est incertaine et aucun ajustement sur les autres facteurs de confusion possibles (taille, comorbidités, comédications, etc.) n'a été réalisé.

⁸Carel JC, Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 ; 97 :416-25

- L'absence de description de la méthode de validation des événements d'intérêt, compte tenu de la diversité des sources (questionnaire adressé aux patients, bases de données administratives, registre). Il est donc difficile de juger avec l'information disponible si les événements ont été correctement validés, d'autant plus que cette évaluation a été réalisée par un seul expert.
- La faible précision dans l'estimation par la méthode capture/recapture du nombre d'événements : 5,3 (IC 95% [0,6-50,4]).

Par ailleurs, la pertinence clinique du résultat est discutable en raison du très faible nombre d'événements vasculaires cérébraux en excès chez les patients de l'étude par rapport à ceux attendus (11 événements répertoriés versus 3,1 à 7 événements attendus sur une population de 6 874 patients).

Les résultats de cette étude ne démontrent pas de relation causale entre l'administration de la rh-GH pendant l'enfance et l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux à l'âge adulte. Ils soulèvent néanmoins un signal à confirmer par des études avec un schéma plus adapté aux limites des données disponibles.

4.2.2 Observatoire des adultes traités par GENOTONORM (Etude KIMS France)

Au total, 312/340 (91,8%) des patients ont présenté au moins un EI dont 196 (57,6%) ont présenté un EI potentiellement lié au traitement par GENOTONORM (tableau ci-dessous).

	Déficit apparu pendant l'enfance (N=120)	Déficit apparu à l'âge adulte (N=198)	Total (N=340)
Patients avec au moins un EI apparu sous traitement :			
Tous EI	108 (92,0%)	183 (92,4%)	312 (91,8%)
Possible liés à GENOTONORM	65 (54,2%)	113 (57,1%)	196 (57,6%)
Graves	31 (25,8%)	65 (32,8%)	105 (30,9%)
Graves et liés à GENOTONORM	3 (2,5%)	13 (6,6%)	17 (5,0%)
Conduisant à l'arrêt du GENOTONORM	3 (2,5%)	12 (6,1%)	18 (5,3%)

Les EI les plus fréquents étaient ceux liés à l'augmentation ou à la diminution du taux d'IGF-1 (« Investigations » : 125 [40,1%] patients) puis les EI musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs (133 [42,6%]) notamment les arthralgies (59 [18,9%] patients).

Les EI liés au traitement les plus fréquents concernaient les augmentations ou diminutions du taux d'IGF1 (respectivement 57 [29,1%] et 66 [33,7%] patients).

EI graves :

Au total, 105 patients (30,9%) ont présenté au moins un EIG. La classification système-organe (SOC) le plus fréquent des EIG était celui des tumeurs (19 [18,1%] patients) suivie de celle des troubles du système nerveux (16 [15,2%] patients).

Une aggravation de la tumeur hypophysaire a été rapportée chez 7 patients dont 1 avait arrêté le traitement avant la mise en évidence de l'aggravation de la tumeur et dont 1 a arrêté le traitement dans le 6 mois suivants. Le traitement aurait dû être arrêté chez les 5 autres patients en raison de l'aggravation de la tumeur.

EI d'intérêt :

Au moins un EI correspondant à un œdème des membres, ou une arthralgie, ou une myalgie, ou une rigidité des extrémités et paresthésie a été rapporté chez 92 (27,1%) patients : 20 (16,7%) patients dont le déficit en GH est apparu dans l'enfance et 60 (30,3%) patients dont le déficit en GH est apparu à l'âge adulte.

Par ailleurs, 3 (0,01%) patients ont présenté un AVC, tous de type ischémique. Aucun de ces cas n'était considéré comme lié au traitement.

Arrêts de traitement :

Au total, 18 (5,3%) patients ont arrêté le traitement à la suite de la survenue d'un EI. La SOC des tumeurs était la plus fréquente avec 8 (44,4%) patients, suivie par les affections générales et du site d'administration (4 [22,2%] patients), les troubles du système musculo-squelettique et du tissu conjonctif (3 [16,7%] patients) et des troubles du système nerveux (3 [16,7%] patients).

Décès :

Quatre (4) patients sont décédés au cours de l'étude. Deux de ces décès sont secondaires à un EIG considéré comme lié au traitement GENOTONORM par le médecin (méningiome et cancer du côlon métastatique diagnostiqué 3 ans après le début du traitement par GH).

4.2.3 Suivi des enfants nés petits pour l'âge gestationnel traités par GENOTONORM (Cohorte KIGS)

Les données de tolérance sont présentées pour les 432 patients de la population globale. La fréquence de survenue d'EI était de 35,2% et des EI possiblement imputables à GENOTONORM ont été rapportés chez 9,3% des patients (tableau ci-dessous).

Variable	Nombre (%)
Patients avec au moins un EI apparu sous traitement :	
Tous EI	152 (35.2%)
Possiblement liés à GENOTONORM	40 (9.3%)
Graves	32 (7.4%)
Grave et possiblement lié à GENOTONORM	1 (0.2%)
Conduisant à l'arrêt du GENOTONORM	7 (1.6%)

EI graves :

Parmi les 43 EIG rapportés chez 32 patients, un seul cas d'EIG (maladie de Crohn) était possiblement lié au traitement par GENOTONORM. L'EIG a duré 15 jours et a donné lieu à une résection iléale, le patient a récupéré et son traitement par GENOTONORM n'a pas été interrompu.

EI d'intérêt :

Certains EI faisaient l'objet d'un suivi particulier :

- 4 cas (0,9%) de tumeurs :
 - o 1 hémangiome localisé sur la cuisse (non grave et non lié).
 - o 2 nævus mélanocytaires (dont 1 lié, tous non graves) et 1 névrome (non lié) ;
 - o 1 cas d'excision de tumeur cutanée (non lié).

Arrêts de traitement :

Au total, 8 EI entraînant un arrêt du traitement ont été observés chez 7 patients. Seuls 5 de ces EI ont été considérés comme liés à GENOTONORM et aucun de ceux-ci n'était grave. Sur les 8 EI, 4 concernaient des élévations du taux d'IGF-1 ou d'IGFBP-3.

Décès :

Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette étude.

4.2.4 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR no 18 couvrant la période du 01/04/2011 au 31/03/2014).

Pendant la période du PSUR, aucune nouvelle information concernant l'efficacité de la somatropine dans les indications approuvées n'a été identifiée.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. Les principales modifications (concernant les rubriques posologie, contre-indications, mises en garde, interactions et effets indésirables) peuvent être trouvées en Annexe 1.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), GENOTONORM a fait l'objet de 1297 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission en 2012, la place de GENOTONORM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La plus grande prudence reste de mise quant à la décision d'instauration et au suivi du traitement par rh-GH. L'intérêt du traitement doit être pesé à chaque étape du traitement.

La somatropine ne peut être utilisée que dans les indications strictes de l'AMM.

La décision de traiter doit s'appuyer sur les critères de la fiche d'intérêt thérapeutique pour chaque indication.

Les posologies doivent toujours être respectées. Cependant, la dose de rh-GH peut être adaptée en fonction de la croissance, de la tolérance clinique et des concentrations d'IGF-1.

Chez l'enfant, le traitement doit être arrêté après 1 an de traitement chez les non répondeurs (vitesse de croissance <1 DS ou < 2 cm/an). Dans tous les cas, le traitement par hormone de croissance doit être réévalué après 1 à 2 ans de traitement, lorsque le recul sur l'évolution de la croissance est suffisant.

Chez l'adulte, il n'existe pas de critère validé pour évaluer l'efficacité de la rh-GH. L'amélioration est essentiellement subjective (impact sur la qualité de vie, diminution de la fatigabilité...).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 3 octobre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Déficit en GH de l'enfant

- ▶ Le déficit somatotrope de l'enfant est une maladie d'origine variable (idiopathique ou secondaire à une atteinte hypophysaire) qui peut être isolée ou associée à d'autres déficits hypophysaires. Il se manifeste par une petite taille et des symptômes variables, qui associent principalement prise de poids, risque métabolique, asthénie et dégradation de la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication reste important.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative à la somatropine pour le déficit en GH de l'enfant ayant une action sur la taille.

En conséquence, le service médical rendu par GENOTONORM dans le traitement à long terme des enfants atteints d'un retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance normale endogène reste important

5.1.2 Déficit sévère en GH de l'adulte

- ▶ Le déficit somatotrope sévère de l'adulte est une pathologie au long cours, d'origine variée, qui peut entraîner une dégradation de la qualité de vie et des complications cardiovasculaires.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité tolérance dans cette indication reste modéré.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative à la somatropine pour le déficit en GH de l'adulte.

En conséquence, le service médical rendu par GENOTONORM dans le traitement substitutif chez le sujet adulte présentant un déficit en hormone de croissance sévère reste modéré.

5.1.3 Retard de croissance lié à un syndrome de Turner

- ▶ Le syndrome de Turner est une maladie rare qui s'accompagne d'une petite taille, d'une dysmorphie, de troubles du développement pubertaire et de la fertilité, de malformations de certains organes (cœur, vaisseaux, rein en particulier) et d'une augmentation de la mortalité d'origine cardiovasculaire.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication reste modeste.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille, dans le syndrome de Turner.

En conséquence, le service médical rendu par GENOTONORM dans le traitement de la petite taille chez les enfants atteints du syndrome de Turner, confirmé par analyse chromosomique, reste important.

5.1.4 Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique

- ▶ L'insuffisance rénale chronique chez l'enfant est une maladie rare et grave dont l'évolution est variable selon l'étiologie et peut parfois entraîner le décès de l'enfant. La petite taille n'est qu'un élément de cette maladie, elle peut participer à une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication reste modeste.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille, dans l'insuffisance rénale de l'enfant.

En conséquence, le service médical rendu par GENOTONORM dans le traitement du retard de croissance chez l'enfant pré-pubère atteint d'une insuffisance rénale chronique reste important.

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

- ▶ Le retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (SGA) et n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans se caractérise par une petite taille isolée dont l'origine n'est pas identifiée.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication reste faible.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille dans le SGA.

En conséquence, le service médical rendu par GENOTONORM reste faible chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel avec un poids et/ou une taille de naissance < - 2 DS, n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance (vitesse de croissance < 0 DS au cours de la dernière année) à l'âge de 4 ans ou plus et dont la taille pour l'âge chronologique est inférieure ou égale à - 3 DS et à - 1 DS par rapport à la taille attendue en fonction des tailles des parents.

5.1.6 Retard de Croissance lié à un syndrome de Prader-Willi

- ▶ Le syndrome de Prader Willi est une maladie rare d'origine génétique qui associe retard de croissance statural et pubertaire, difficultés d'apprentissage et troubles du comportement, en particulier, alimentaire avec une obésité. Seule une faible proportion de ces patients (de l'ordre de 20 à 30%) ne sont pas déficitaires en hormone de croissance. Le poids et les caractéristiques morphologiques des individus affectent le plus la qualité de vie des personnes ayant un Sd de Prader Willi. L'espérance de vie des personnes ayant un syndrome de Prader Willi est limitée en raison de nombreuses complications de la maladie.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication reste modeste.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à la somatropine ayant un effet sur la taille.

En conséquence, le service médical rendu par GENOTONORM dans le syndrome de Prader Willi confirmé par un test génétique approprié reste important.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

GENOTONORM reste un médicament d'exception

► Demandes de données

L'étude post-inscription effectuée chez l'adulte dont le rapport final a été fourni par le laboratoire a permis de répondre à la demande de la Commission de la transparence en 2004 à propos des modalités de prescription (diagnostic du déficit en GH, instauration, arrêt, doses, durée de traitement, effet sur la morbidité et sur les paramètres métaboliques).

Cette étude a mis en évidence néanmoins que la prescription de GENOTONORM n'était pas systématiquement réalisée en conformité avec la FIT. En effet, 34,4% de patients adultes n'avaient pas un déficit en GH documenté par le test de première intention (hypoglycémie insulinique). Le nombre de patients avec un diagnostic confirmé de déficit en GH par d'autres tests n'a pas été renseigné. De plus, il est incertain si le dosage d'IGF-1 a été systématiquement utilisé pour l'adaptation des doses

D'autre part, la fréquence d'arrêts de traitement par inefficacité, par intolérance ou sans un motif renseigné remet en cause l'intérêt thérapeutique de GENOTONORM chez l'adulte déficitaire.

Pour rappel, lors de la dernière réinscription de GENOTONORM, la Commission a considéré que les données disponibles sur l'efficacité de la rh-GH dans le déficit de l'adulte restaient de qualité médiocre et les doutes quant à son efficacité à long terme sur la morbi-mortalité n'étaient pas levés. Ces données portaient uniquement sur des améliorations modestes sur des critères intermédiaires : répartition masse grasse/masse maigre, densité minérale osseuse et qualité de vie/bien être.

De ce fait, la Commission souhaite connaître plus en détail les éléments ci-dessous concernant l'utilisation de GENOTONORM dans le déficit en GH chez l'adulte :

- Les situations dans lesquelles GENOTONORM est prescrit sans qu'un déficit en somatropine n'ait été objectivé par le biais d'un test de stimulation et les motifs du recours à des tests autres que le test d'hypoglycémie insulinique (test de première intention) le cas échéant ;
- L'utilisation du dosage d'IGF-1 pour l'adaptation des doses (et les raisons de sa non réalisation le cas échéant).;
- Les caractéristiques des patients arrêtant leur traitement, les motifs d'arrêt et les facteurs prédictifs ;
- L'impact cardiovasculaire du traitement à long terme.

La Commission souhaiterait que le recueil de ces données soit, le cas échéant, commun à l'ensemble des spécialités à base de somatropine indiquées chez l'adulte

► Autres demandes

La Commission rappelle l'importance du respect de la FIT pour la prescription de GENOTONORM dans toutes ces indications.

ANNEXE 1. Principales modifications du RCP

Genotonorm poudre et solvant pour solution injectable	
Dernière version soumise (23 juin 2009)	Version en vigueur (12 septembre 2014)
Rubrique 2 Composition qualitative et quantitative	
Rubrique 3 Forme pharmaceutique	
Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration	
<p>(...) <i>Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique</i> : la posologie recommandée est de 1,4 mg/m² de surface corporelle par jour (environ 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour). Des doses plus élevées peuvent être utilisées si la vitesse de croissance est trop faible. Il est possible qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire après 6 mois de traitement.</p> <p>(...)</p> <p>La dose d'entretien quotidienne excède rarement 1,0 mg par jour. Les femmes peuvent avoir besoin de doses plus élevées que les hommes ; les hommes présentant une augmentation de la sensibilité de l'IGF-I au cours du temps. Il existe donc un risque que les femmes, en particulier celles ayant un traitement substitutif oral par les oestrogènes, soient sous-dosées alors que les hommes seraient sur-dosés. Par conséquent, la bonne adaptation de la dose d'hormone somatotrope devra être contrôlée tous les 6 mois. La sécrétion physiologique d'hormone de croissance diminuant avec l'âge, une réduction de la posologie est nécessaire. Chez les patients de plus de 60 ans, le traitement doit être initié à une dose de 0,1 à 0,2 mg par jour. Cette posologie doit être augmentée progressivement en fonction des besoins individuels du patient. La dose minimale efficace devra être utilisée. La dose d'entretien quotidienne chez ces patients excède rarement 0,5 mg par jour.</p>	<p>(...) Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique : la posologie recommandée est de 0,045 à 0,050 mg/kg de poids corporel par jour (1,4 mg/m² de surface corporelle par jour). Des doses plus élevées peuvent être utilisées si la vitesse de croissance est trop faible. Il est possible qu'un ajustement de la posologie soit nécessaire après 6 mois de traitement.</p> <p>(...)</p> <p>La dose d'entretien excède rarement 1,0 mg par jour. Les femmes peuvent avoir besoin de doses plus élevées que les hommes ; les hommes présentant une augmentation de la sensibilité de l'IGF-I au cours du temps. Il existe donc un risque que les femmes, en particulier celles ayant un traitement substitutif oral par les oestrogènes, soient sous-dosées alors que les hommes seraient sur-dosés.</p> <p>Par conséquent, la bonne adaptation de la dose d'hormone somatotrope devra être contrôlée tous les 6 mois. La sécrétion physiologique d'hormone de croissance diminuant avec l'âge, une réduction de la posologie est nécessaire. Chez les patients de plus de 60 ans, le traitement doit être initié à une dose de 0,1 à 0,2 mg par jour. Cette posologie doit être augmentée progressivement en fonction des besoins individuels du patient. La dose minimale efficace devra être utilisée. La dose d'entretien chez ces patients excède rarement 0,5 mg par jour.</p>
Rubrique 4.3 Contre-indications	
<p>GENOTONORM MINQUICK ne doit pas être utilisé en cas de tumeur en activité et tout traitement antitumoral devra être terminé avant de commencer le traitement.</p>	<p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.</p> <p>La somatropine ne doit pas être utilisée en présence d'une preuve quelconque d'activité d'une tumeur. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et tout traitement anti-tumoral doit être terminé avant de commencer un traitement par l'hormone de croissance. Le traitement doit être interrompu en présence d'une preuve de croissance tumorale.</p>

<p>GENOTONORM MINIQUICK ne doit pas être utilisé pour améliorer la croissance des enfants dont les épiphyses sont soudées.</p> <p>Les patients présentant un état critique aigu, souffrant de complications secondaires à une intervention chirurgicale à coeur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme, une insuffisance respiratoire aiguë ou à une situation similaire ne doivent pas être traités par GENOTONORM MINIQUICK (pour les patients recevant un traitement de substitution, se reporter à 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).</p> <p>Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.</p>	<p>GENOTONORM MINIQUICK ne doit pas être utilisé pour améliorer la croissance des enfants dont les épiphyses sont soudées.</p> <p>Les patients présentant un état critique aigu, souffrant de complications secondaires à une intervention chirurgicale à coeur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme, une insuffisance respiratoire aiguë ou à une situation similaire ne doivent pas être traités par GENOTONORM MINIQUICK (pour les patients recevant un traitement de substitution, se reporter à la rubrique 4.4).</p>
<p>Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	
<p>Le diagnostic et le traitement par GENOTONORM MINIQUICK doivent être réalisés et suivis par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients dans les indications thérapeutiques.</p> <p>La somatropine peut induire une insulino-résistance ainsi qu'une hyperglycémie chez certains patients.</p> <p>En conséquence, une intolérance au glucose devra être recherchée. Dans de rares cas, le diagnostic de diabète de type 2 a pu être établi à la suite d'un traitement par somatropine. Toutefois, des facteurs de risque tels qu'une obésité (y compris celle observée chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi), des antécédents familiaux, une corticothérapie ou une intolérance au glucose préexistante étaient présents, dans la majorité des cas, lors de la survenue de cet effet indésirable. En cas de diabète pré-existant, on pourra être amené à modifier le traitement antidiabétique en début de traitement par la somatropine.</p> <p>Au cours d'un traitement par la somatropine une augmentation de la conversion de T4 en T3 a été observée ce qui entraîne une diminution de la concentration sérique en T4 et une augmentation de la concentration sérique en T3. En général, les taux périphériques d'hormones thyroïdiennes restent dans les fourchettes de référence des sujets sains. Les effets de la somatropine sur le taux d'hormones thyroïdiennes peuvent avoir une conséquence clinique chez les patients atteints d'une hypothyroïdie infraclinique centrale chez qui une hypothyroïdie peut en théorie se</p>	<p>Le diagnostic et le traitement par GENOTONORM MINIQUICK doivent être réalisés et suivis par un médecin spécialisé et expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge des patients dans les indications thérapeutiques.</p> <p>La dose maximale quotidienne recommandée ne doit pas être dépassée (voir rubrique 4.2).</p> <p><i>Sensibilité à l'insuline</i></p> <p>La somatropine peut réduire la sensibilité à l'insuline. Chez les patients atteints de diabète sucré, la dose d'insuline peut nécessiter un ajustement après la mise en place d'un traitement par la somatropine. Les patients atteints de diabète, d'intolérance au glucose ou tout autre facteur de risque de diabète doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par la somatropine.</p> <p><i>Fonction thyroïdienne</i></p> <p>L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3 ce qui peut entraîner une diminution de la concentration sérique en T4 et une augmentation de la concentration sérique en T3. Bien que les taux périphériques d'hormones thyroïdiennes restent dans les fourchettes de référence chez la majorité des sujets sains, une hypothyroïdie peut en théorie se développer chez les sujets ayant une hypothyroïdie infraclinique. En conséquence, une surveillance de la fonction thyroïdienne doit donc être</p>

développer.

Inversement, chez les patients recevant un traitement substitutif par la thyroxine, une hyperthyroïdie modérée peut apparaître. Il est donc particulièrement conseillé de contrôler la fonction thyroïdienne après la mise en place d'un traitement par la somatropine et après ajustement de la posologie.

En cas de déficit somatotrope secondaire à un traitement antitumoral, il est recommandé de surveiller les signes éventuels de récurrence du processus tumoral.

Chez les patients présentant des troubles endocriniens y compris ceux relatifs à un déficit en hormone de croissance, la survenue d'une épiphysiolyse de la hanche peut être plus fréquente que dans la population générale. Tout enfant présentant une claudication au cours du traitement par la somatropine devra être examiné.

En cas de céphalées sévères ou répétées, de troubles visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est recommandé d'effectuer un fond d'oeil afin de dépister un éventuel oedème papillaire. Si celui-ci est confirmé, un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne devra être considéré et s'il y a lieu, le traitement par la somatropine devra être interrompu. L'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander la poursuite du traitement par l'hormone de croissance chez des patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. *Cependant, l'expérience clinique a montré que la ré-introduction du traitement était souvent possible sans récurrence de l'hypertension intracrânienne.* Si le traitement par l'hormone de croissance est ré-instauré, une surveillance attentive de la survenue de symptômes d'hypertension intracrânienne est nécessaire.

effectuée chez tous les patients. Chez les patients souffrant d'un hypopituitarisme et recevant un traitement substitutif, l'effet potentiel du traitement par l'hormone de croissance sur la fonction thyroïdienne doit être étroitement surveillé.

En cas de déficit somatotrope secondaire à un traitement antitumoral, il est recommandé de surveiller les signes éventuels de récurrence du processus tumoral. *Parmi les patients ayant survécu à une tumeur pendant l'enfance, il a été rapporté un risque accru de tumeur secondaire chez les patients traités par la somatropine suite à leur première tumeur. Les tumeurs secondaires les plus fréquentes étaient les tumeurs intracrâniennes, et en particulier les méningiomes, chez les patients traités pour leur tumeur initiale par des radiations à la tête.*

Chez les patients présentant des troubles endocriniens y compris ceux relatifs à un déficit en hormone de croissance, la survenue d'une épiphysiolyse de la hanche peut être plus fréquente que dans la population générale. Tout enfant présentant une claudication au cours du traitement par la somatropine devra être examiné.

Hypertension intracrânienne bénigne

En cas de céphalées sévères ou répétées, de troubles visuels, de nausées et/ou de vomissements, il est recommandé d'effectuer un fond d'oeil afin de dépister un éventuel oedème papillaire. Si celui-ci est confirmé, un diagnostic d'hypertension intracrânienne bénigne devra être considéré et s'il y a lieu, le traitement par la somatropine devra être interrompu. L'état actuel des connaissances ne permet pas de recommander la poursuite du traitement par l'hormone de croissance chez des patients ayant une hypertension intracrânienne résolue. Si le traitement par l'hormone de croissance est ré-instauré, une surveillance attentive de la survenue de symptômes d'hypertension intracrânienne est nécessaire.

Leucémie

Des cas de leucémie ont été rapportés chez un petit nombre de patients présentant un déficit en hormone de croissance, certains d'entre eux ayant été traités par la somatropine. Toutefois, il n'a pas été démontré que

Chez les patients âgés de plus de 80 ans, l'expérience est limitée. Les patients âgés peuvent être plus sensibles à l'action de GENOTONORM, et peuvent donc être plus sujets à l'apparition d'effets indésirables.

l'incidence de la leucémie est augmentée chez les patients sans facteurs de risque receveurs d'hormone de croissance.

Anticorps

Comme pour tous les produits contenant de la somatropine, un faible pourcentage de patients peut développer des anticorps contre GENOTONORM. GENOTONORM entraîne la formation d'anticorps chez environ 1% des patients. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et il n'y a pas d'effet sur le taux de croissance. La recherche d'anticorps à la somatropine doit être réalisée chez tout patient non répondeur.

Patients âgés

Chez les patients âgés de plus de 80 ans, l'expérience est limitée. Les patients âgés peuvent être plus sensibles à l'action de GENOTONORM, et peuvent donc être plus sujets à l'apparition d'effets indésirables.

Etat critique aigu

Les effets de GENOTONORM sur l'évolution d'un état critique ont été étudiés dans deux études contrôlées versus placebo chez 522 patients adultes présentant des complications secondaires à une intervention chirurgicale à coeur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme ou une insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité était plus élevée chez les patients traités par 5,3 ou 8 mg de GENOTONORM par jour comparativement aux patients recevant le placebo, soit 42 % contre 19 %. Compte tenu de ces résultats, ces patients ne devront pas être traités par GENOTONORM. Etant donné l'absence d'information disponible sur la sécurité d'un traitement substitutif par l'hormone de croissance chez les patients présentant un état critique aigu, les bénéfices de la poursuite du traitement dans cette situation doivent être mis en balance avec les risques potentiels.

Chez tous les patients qui développent un état critique aigu autre ou similaire, le bénéfice possible d'un traitement par GENOTONORM doit être mis en balance avec le risque potentiel.

Pancréatite

Bien que rare, il faut prendre en considération l'éventualité d'une pancréatite chez les patients, et particulièrement les enfants, traités par la somatropine

<p>Chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi, le traitement devra toujours être associé à un régime hypocalorique.</p> <p>Des cas de décès associés à l'utilisation de l'hormone de croissance ont été rapportés chez des enfants atteints d'un syndrome de Prader-Willi et qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère (c'est-à-dire les enfants dont le rapport poids/taille excède 200%), antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non spécifiée. Les patients avec un ou plusieurs de ces facteurs pourraient présenter un risque accru.</p> <p>Avant de débiter le traitement par la somatropine chez les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi, une recherche des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures, d'apnée du sommeil ou d'infection respiratoire devra être effectuée.</p> <p>Si lors de la recherche d'obstruction des voies aériennes supérieures, des anomalies sont observées, alors les enfants devront être orientés vers un spécialiste ORL pour le traitement et l'éradication des troubles respiratoires avant d'initier le traitement par l'hormone de croissance.</p> <p>La recherche d'apnée du sommeil devra être effectuée avant l'instauration du traitement par l'hormone de croissance par des méthodes reconnues telles que la polysomnographie ou l'oxymétrie durant la nuit, et surveillée si celle-ci est suspectée.</p> <p>Si lors du traitement par l'hormone de croissance, les patients présentent des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures (incluant la survenue ou l'aggravation d'un ronflement), le traitement devra être interrompu, et un nouvel examen ORL devra être réalisé.</p> <p>Tous les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi devront être suivis si une apnée du sommeil est suspectée.</p> <p>Les patients devront être suivis pour les signes d'infections respiratoires, qui devront être diagnostiqués aussi précocement que possible et traités</p>	<p>qui présentent une douleur abdominale.</p> <p><i>Syndrome de Prader-Willi</i></p> <p>Chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi, le traitement devra toujours être associé à un régime hypocalorique.</p> <p>Des cas de décès associés à l'utilisation de l'hormone de croissance ont été rapportés chez des enfants atteints d'un syndrome de Prader-Willi et qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère (c'est-à-dire les enfants dont le rapport poids/taille excède 200%), antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non spécifiée. Les patients avec un ou plusieurs de ces facteurs pourraient présenter un risque accru.</p> <p>Avant de débiter le traitement par la somatropine chez les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi, une recherche des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures, d'apnée du sommeil ou d'infection respiratoire devra être effectuée.</p> <p>Si lors de la recherche d'obstruction des voies aériennes supérieures, des anomalies sont observées, alors les enfants devront être orientés vers un spécialiste en Oto-Rhino-Laryngologie (ORL) pour le traitement et l'éradication des troubles respiratoires avant d'initier le traitement par l'hormone de croissance.</p> <p>La recherche d'apnée du sommeil devra être effectuée avant l'instauration du traitement par l'hormone de croissance par des méthodes reconnues telles que la polysomnographie ou l'oxymétrie durant la nuit, et surveillée si celle-ci est suspectée.</p> <p>Si lors du traitement par l'hormone de croissance, les patients présentent des signes d'obstruction des voies aériennes supérieures (incluant la survenue ou l'aggravation d'un ronflement), le traitement devra être interrompu, et un nouvel examen ORL devra être réalisé.</p> <p>Tous les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi devront être suivis si une apnée du sommeil est suspectée.</p> <p>Les patients devront être suivis pour les signes d'infections respiratoires, qui devront être diagnostiqués aussi précocement que possible et traités</p>
---	--

<p>efficacement.</p> <p>Tous les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi devront également faire l'objet d'un contrôle pondéral efficace avant et pendant le traitement par l'hormone de croissance.</p> <p>Une scoliose est fréquemment observée chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi. Chez tous les enfants, la scoliose est susceptible d'évoluer lors d'une croissance rapide. Les signes de scoliose devront être recherchés au cours du traitement. <i>Toutefois, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'incidence ou de la sévérité de la scoliose au cours du traitement par l'hormone de croissance.</i></p> <p>L'expérience d'un traitement au long cours par l'hormone de croissance chez l'adulte et les patients présentant un syndrome de Prader-Willi est limitée.</p> <p>Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être exclus avant de commencer le traitement.</p> <p>Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement puis annuellement. Chez les patients ayant un risque accru de diabète (antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, acanthosis nigricans), un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale doit être réalisé. Si un diabète clinique apparaît, l'hormone de croissance ne devra pas être administrée.</p> <p>Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-I avant d'initier le traitement, et par la suite 2 fois par an. Si sur des mesures répétées, les taux d'IGF-I sont supérieurs à + 2 DS comparés aux valeurs standard pour l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-I/IGFBP-3 devrait être pris en considération pour l'ajustement de la dose.</p> <p>L'expérience en ce qui concerne l'initiation du traitement juste avant la puberté chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'initier le traitement juste avant la puberté.</p> <p>L'expérience chez les patients atteints du syndrome de Silver-Russell est</p>	<p>efficacement.</p> <p>Tous les patients atteints d'un syndrome de Prader-Willi devront également faire l'objet d'un contrôle pondéral efficace avant et pendant le traitement par l'hormone de croissance.</p> <p>Une scoliose est fréquemment observée chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi. Chez tous les enfants, la scoliose est susceptible d'évoluer lors d'une croissance rapide. Les signes de scoliose devront être recherchés au cours du traitement.</p> <p>L'expérience d'un traitement au long cours par l'hormone de croissance chez l'adulte et les patients présentant un syndrome de Prader-Willi est limitée.</p> <p><i>Enfants nés petits pour l'âge gestationnel</i></p> <p>Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, les autres causes ou traitements pouvant expliquer un retard de croissance doivent être exclus avant de commencer le traitement.</p> <p>Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer l'insulinémie et la glycémie à jeun avant de commencer le traitement puis annuellement. Chez les patients ayant un risque accru de diabète (antécédents familiaux de diabète, obésité, insulino-résistance sévère, acanthosis nigricans), un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale doit être réalisé. Si un diabète clinique apparaît, l'hormone de croissance ne devra pas être administrée.</p> <p>Chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel, il est recommandé de mesurer le taux d'IGF-I avant d'initier le traitement, et par la suite 2 fois par an. Si sur des mesures répétées, les taux d'IGF-I sont supérieurs à + 2 DS comparés aux valeurs standard pour l'âge et le stade pubertaire, le ratio IGF-I/IGFBP-3 devrait être pris en considération pour l'ajustement de la dose.</p> <p>L'expérience en ce qui concerne l'initiation du traitement juste avant la puberté chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel est limitée. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'initier le traitement juste avant la puberté.</p> <p>L'expérience chez les patients atteints du syndrome de Silver-Russell est</p>
---	--

<p>limitée.</p> <p>Une partie du gain de taille chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel traités par l'hormone de croissance pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte.</p> <p>Dans le cas d'une insuffisance rénale chronique, la fonction rénale devra être diminuée de 50 % par rapport à la normale. Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance aura dû être suivie au préalable pendant 1 an avant de mettre en route le traitement. Au cours de cette période, un traitement de l'insuffisance rénale chronique (incluant le contrôle de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et de l'état nutritionnel) devra avoir été instauré et devra être maintenu pendant la durée du traitement.</p> <p>Le traitement devra être interrompu en cas de transplantation rénale.</p> <p>Il n'existe pas à ce jour, de données disponibles sur la taille définitive des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par GENOTONORM.</p> <p>Les effets de GENOTONORM sur l'évolution d'un état critique ont été étudiés dans deux études contrôlées versus placebo chez 522 patients adultes présentant des complications secondaires à une intervention chirurgicale à coeur ouvert, une intervention chirurgicale abdominale, un polytraumatisme ou une insuffisance respiratoire aiguë. La mortalité était plus élevée chez les patients traités par 5,3 ou 8 mg de GENOTONORM par jour par rapport aux patients recevant le placebo, soit 42 % contre 19 %. Compte tenu de ces résultats, ces patients ne devront pas être traités par GENOTONORM. Etant donné l'absence d'information disponible sur la sécurité d'un traitement substitutif par l'hormone de croissance chez les patients présentant un état critique aigu, les bénéfices de la poursuite du traitement dans cette situation doivent être mis en balance avec les risques potentiels. Chez tous les patients qui développent un état critique aigu autre ou similaire, le bénéfice possible d'un traitement par GENOTONORM doit être mis en balance avec le risque potentiel.</p>	<p>limitée.</p> <p>Une partie du gain de taille chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel traités par l'hormone de croissance pourrait disparaître si le traitement est arrêté avant que la taille finale ne soit atteinte.</p> <p><i>Insuffisance rénale chronique</i></p> <p>Dans le cas d'une insuffisance rénale chronique, la fonction rénale devra être diminuée de 50 % par rapport à la normale. Afin de confirmer le retard de croissance, la croissance aura dû être suivie au préalable pendant 1 an avant de mettre en route le traitement. Au cours de cette période, un traitement de l'insuffisance rénale chronique (incluant le contrôle de l'acidose, de l'hyperparathyroïdie et de l'état nutritionnel) devra avoir été instauré et devra être maintenu pendant la durée du traitement.</p> <p>Le traitement devra être interrompu en cas de transplantation rénale.</p> <p>Il n'existe pas à ce jour, de données disponibles sur la taille définitive des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par GENOTONORM.</p>
<p>Rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	
	<p>Un traitement concomitant par les glucocorticoïdes peut inhiber les effets des produits contenant de la somatropine sur l'amélioration de la croissance. Par conséquent, chez les patients traités par les glucocorticoïdes, une</p>

<p>Selon les résultats d'une étude d'interaction réalisée chez des adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance, l'administration de somatropine peut augmenter la clairance des composés métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. En particulier, la clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (exemples : hormones sexuelles stéroïdes, corticostéroïdes, anticonvulsivants et ciclosporine) peut être augmentée entraînant une diminution des taux plasmatiques de ces composés. La conséquence clinique de cet effet est inconnue.</p> <p>Se reporter au chapitre 4.4. concernant le diabète et les troubles thyroïdiens et au chapitre 4.2. pour l'information concernant le traitement substitutif oral par les oestrogènes.</p>	<p>surveillance de la croissance doit être effectuée afin d'évaluer l'impact potentiel du traitement par les glucocorticoïdes sur la croissance.</p> <p>Selon les résultats d'une étude d'interaction réalisée chez des adultes atteints d'un déficit en hormone de croissance, l'administration de somatropine peut augmenter la clairance des composés métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450. En particulier, la clairance des composés métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (exemples : hormones sexuelles stéroïdes, corticostéroïdes, anticonvulsivants et ciclosporine) peut être augmentée entraînant une diminution des taux plasmatiques de ces composés. La conséquence clinique de cet effet est inconnue.</p> <p>Se reporter à la rubrique 4.4. concernant le diabète et les troubles thyroïdiens et à la rubrique 4.2. pour l'information concernant le traitement substitutif oral par les oestrogènes.</p>
<p>Rubrique 4.6 Grossesse et allaitement</p>	
<p>Il n'y a pas d'expérience clinique du traitement chez la femme enceinte. Les données expérimentales sont incomplètes chez l'animal. Le traitement par GENOTONORM MINQUICK devra être interrompu en cas de grossesse.</p> <p>Lors d'une grossesse normale les taux d'hormone de croissance hypophysaire diminuent de façon importante après 20 semaines de gestation, ceux-ci étant remplacés presque entièrement par l'hormone de croissance placentaire à environ 30 semaines.</p> <p>En conséquence, une substitution par la somatropine ne devrait pas être nécessaire en cas de carence en hormone de croissance chez la femme dans le troisième trimestre de la grossesse.</p> <p>On ne sait si la somatropine passe dans le lait maternel ; cependant, l'absorption gastro-intestinale de la protéine chez l'enfant est très improbable.</p>	<p>Grossesse</p> <p>Les études chez l'animal sont insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la grossesse, le développement embryofœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Aucune étude clinique sur les grossesses exposées n'est disponible. Ainsi, les produits contenant de la somatropine ne sont pas recommandés pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.</p> <p>Allaitement</p> <p>Aucune étude clinique n'a été réalisée avec des produits contenant de la somatropine chez les femmes qui allaitent. On ne sait pas si la somatropine passe dans le lait maternel, cependant l'absorption gastro-intestinale de la protéine chez l'enfant est très improbable. Une attention particulière doit donc être apportée lorsque les produits contenant de la somatropine sont administrés aux femmes qui allaitent.</p>
<p>Rubrique 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p>	
<p>Rubrique 4.8 Effets indésirables</p>	
<p>Une diminution du volume extracellulaire est observée chez les patients atteints d'un déficit en hormone de croissance. Lorsqu'un traitement par la</p>	<p>Une diminution du volume extracellulaire est observée chez les patients atteints d'un déficit en hormone de croissance. Lorsqu'un traitement par la</p>

somatropine est initié, cette diminution est rapidement corrigée. Les effets indésirables liés à la rétention hydrique, tels que oedème périphérique, rigidité des extrémités, arthralgies, myalgies, paresthésies sont fréquents chez les patients adultes. En général, ces effets indésirables sont peu sévères à modérés, ils surviennent dans les premiers mois du traitement et diminuent spontanément ou après une diminution de dose.

La fréquence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée et à l'âge des patients ; elle peut être inversement liée à l'âge des patients lors de l'apparition du déficit en hormone de croissance. Chez les enfants de tels effets indésirables ne sont pas fréquents.

Des réactions cutanées transitoires au point d'injection chez les enfants sont fréquentes.

De rares cas de diabète de type 2 ont été rapportés.

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

Le syndrome du canal carpien est un effet peu fréquent chez l'adulte.

Chez environ 1 % des patients la somatropine a entraîné la formation d'anticorps. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et aucune modification clinique n'a été associée à leur présence.

	Fréquent ($> 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($> 1/100$, $< 1/10$)	Rare ($> 1/100$, $< 1/10$)	Très rare ($> 1/100$, $< 1/10$)
Néoplasmes bénins et malins				Leucémies
Désordres du système immunitaire	Formation d' anticorps			
Troubles endocriniens			Diabète de type 2	
Troubles du système nerveux	Paresthésies chez l' adulte	Syndrome du canal carpien chez l' adulte ;	Hypertension intracrânienn e bénigne	

somatropine est initié, cette diminution est rapidement corrigée. Les effets indésirables liés à la rétention hydrique, tels que oedème périphérique, rigidité musculo-squelettique, arthralgies, myalgies, paresthésies sont fréquents chez les patients adultes. En général, ces effets indésirables sont peu sévères à modérés, ils surviennent dans les premiers mois du traitement et diminuent spontanément ou après une diminution de dose.

La fréquence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée et à l'âge des patients ; elle peut être inversement liée à l'âge des patients lors de l'apparition du déficit en hormone de croissance. Chez les enfants de tels effets indésirables ne sont pas fréquents.

Chez environ 1 % des patients, GENOTONORM MINIQUICK a entraîné la formation d'anticorps. La capacité de liaison de ces anticorps est faible et aucune modification clinique n'a été associée à leur présence, voir rubrique 4.4.

Liste tabulée des effets indésirables

Les tableaux 1 à 6 montrent les effets indésirables par Classe de Système d'Organe et par fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour chacune des affections indiquées.

Essais Cliniques menés chez des Enfants souffrant de Déficit Somatotrope

Tableau 1

Traitement au Long cours d'Enfants souffrant d'un Retard de Croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'Hormone de Croissance

		paresthésies chez l' enfant			Classe de Système d'Organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Réactions cutanées locales transitoires chez l' enfant				Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Leucémies†			
Affections des muscles squelettiques, des tissus conjonctifs et des os	Rigidité des extrémités, arthralgies, myalgies chez l' adulte	Rigidité des extrémités, arthralgies ; myalgies chez l' enfant			Troubles du métabolisme et de la nutrition						Diabète sucré de type 2
Manifestations générales et manifestations au point d'injection	Oedèmes périphériques chez l' adulte	Oedèmes périphériques chez l' enfant			Affections du système nerveux						Paresthésies* Hypertension intracrânienne bénigne
<p>Une diminution des taux de cortisol sérique a été rapportée avec la somatropine ; cette diminution peut être liée à la modification des protéines de transport ou à une augmentation de la clairance hépatique. Il est possible que la signification clinique de ces observations soit limitée. Toutefois, la corticothérapie de substitution devra être optimisée avant d'instaurer le traitement par GENOTONORM.</p> <p>De très rares cas de leucémies ont été rapportés chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance et traités par la somatropine ; cependant la fréquence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.</p> <p>Lors de la surveillance après commercialisation, de rares cas de mort subite ont été rapportés chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi et traités par la somatropine, bien que la relation de causalité n'ait pas été démontrée.</p>					Affections musculo-squelettiques et systémiques			Arthralgies*			Myalgies* Rigidité musculo-squelettique*
					Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection ^{\$}					Œdème périphérique*
					Investigations						Cortisolémie diminuée [‡]

* En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.

\$ Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez l'enfant.

‡ Signification clinique indéterminée

† Rapportée chez des enfants souffrant d'un déficit en hormone de croissance traités par somatropine, cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.

Essais Cliniques chez des Enfants atteints du Syndrome de Turner

Tableau 2

Traitement au Long cours d'Enfants souffrant d'un Retard de Croissance dû au Syndrome de Turner

Classe de Système d'Organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)						Leucémie†
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux						Paresthésies* Hypertension intracrânienne bénigne

	<p>Affections musculo-squelettiques et systémiques</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</p> <p>Investigations</p> <p>Arthralgies*</p> <p>Myalgies*</p> <p>Rigidité musculo-squelettique*</p> <p>Cédème périphérique*</p> <p>Réaction au site d'injection[§]</p> <p>Cortisolémie diminuée[‡]</p>														
<p>* En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.</p> <p>§ Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez l'enfant.</p> <p>‡ Signification clinique indéterminée</p> <p>† Rapportée chez des enfants souffrant d'un déficit en hormone de croissance traités par somatropine, cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.</p>															
<p>Essais Cliniques chez des Enfants souffrant d'une Insuffisance Rénale Chronique</p> <p style="text-align: center;">Tableau 3</p> <p style="text-align: center;">Traitement au Long cours d'Enfants souffrant d'un Retard de Croissance dû à une Insuffisance Rénale Chronique</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Classe de Système d'Organe</th> <th style="text-align: center;">Très fréquent ≥ 1/10</th> <th style="text-align: center;">Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10</th> <th style="text-align: center;">Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100</th> <th style="text-align: center;">Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000</th> <th style="text-align: center;">Très rare < 1/10 000</th> <th style="text-align: center;">Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>		Classe de Système d'Organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)							
Classe de Système d'Organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)									

	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Leucémie†
	Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diabète sucré de type 2
	Affections du système nerveux		Paresthésies* Hypertension intracrânienne bénigne
	Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies* Myalgies* Rigidité musculo-squelettique*
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection§	Œdème périphérique*
	Investigations		Cortisolémie diminuée‡
<p>* En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.</p> <p>§ Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez l'enfant.</p> <p>‡ Signification clinique indéterminée</p> <p>† Rapportée chez des enfants souffrant d'un déficit en hormone de croissance traités par somatropine, cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.</p>			

Essais Cliniques menés chez des Enfants Nés Petits pour l'Age Gestationnel

Tableau 4

Traitement au Long cours d'Enfants souffrant d'un Retard de Croissance parce que Nés Petits pour l'Age Gestationnel

Classe de Système d'Organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)						Leucémies†
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux						Paresthésies* Hypertension intracrânienne bénigne
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Arthralgies*		Myalgies* Rigidité musculo-squelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection ^s				Œdème périphérique*
Investigations						Cortisolémie diminuée [‡]

* En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.

\$ Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez l'enfant.

‡ Signification clinique indéterminée

† Rapportée chez des enfants souffrant d'un déficit en hormone de croissance traités par somatropine, cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.

Essais Cliniques menés chez des Enfants atteints du Syndrome de Prader-Willi

Tableau 5

Traitement au Long cours et Amélioration de la Composition Corporelle d'Enfants souffrant d'un Retard de Croissance dû au Syndrome de Prader-Willi

Classe de Système d'Organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)						Leucémie†
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Diabète sucré de type 2

	Affections du système nerveux	Paresthésies* Hypertension intracrânienne bénigne	
	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies* Myalgies*	Rigidité musculo-squelettique*
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique*	Réaction au site d'injection [§]
	Investigations		Cortisolémie diminuée [‡]
<p>* En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.</p> <p>§ Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez l'enfant.</p> <p>‡ Signification clinique indéterminée</p> <p>† Rapportée chez des enfants souffrant d'un déficit en hormone de croissance traités par somatropine, cependant, l'incidence semble similaire à celle retrouvée chez les enfants ne présentant pas de déficit en hormone de croissance.</p>			
<p>Essais Cliniques chez des Adultes souffrant de Déficit Somatotrope Tableau 6</p> <p>Traitement Substitutif chez des Adultes souffrant d'un Déficit en Hormone de Croissance</p>			

Classe de Système d'Organe	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Troubles du métabolisme et de la nutrition						Diabète sucré de type 2
Affections du système nerveux		Paresthésies*				Hypertension intracrânienne bénigne
			Syndrome du canal carpien			
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies*	Myalgies*				
		Rigidité musculo-squelettique*				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique*					Réaction au site d'injection [§]
Investigations						Cortisolémie diminuée [‡]
<p>* En règle générale, ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, surviennent au cours des premiers mois de traitement et disparaissent spontanément ou avec une diminution de la dose. L'incidence de ces effets indésirables est liée à la dose administrée, à l'âge des patients, et il se peut qu'elle soit inversement liée à l'âge des patients à l'apparition du déficit en hormone de croissance.</p> <p>§ Des réactions transitoires au site d'injection ont été rapportées chez l'enfant.</p> <p>‡ Signification clinique indéterminée</p>						
Diminution des taux de cortisol sérique						

Une diminution des taux de cortisol sérique a été rapportée avec la somatropine ; cette diminution peut être liée à la modification des protéines de transport ou à une augmentation de la clairance hépatique. Il est possible que la signification clinique de ces observations soit limitée. Toutefois, la corticothérapie de substitution devra être optimisée avant d'instaurer le traitement par GENOTONORM.

Syndrome de Prader-Willi

Lors de la surveillance après commercialisation, de rares cas de mort subite ont été rapportés chez les patients présentant un syndrome de Prader-Willi et traités par la somatropine, bien que la relation de causalité n'ait pas été démontrée.

Leucémie

Des cas de leucémie (rares ou très rares) ont été rapportés chez les enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance, dont certains étaient traités par somatropine et inclus dans l'expérience post-commercialisation. Cependant, il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque de leucémie sans facteurs prédisposants, tels que les radiations de la tête et du cerveau.

Épiphysiolyse fémorale supérieure et maladie de Legg-Calve-Perthes

Des cas d'épiphysiolyse fémorale supérieure et de maladie de Legg-Calve-Perthes ont été rapportés chez des enfants traités par hormone de croissance recombinantes. L'épiphysiolyse fémorale supérieure est plus fréquente en cas de troubles endocriniens, et la maladie de Legg-Calve-Perthes est plus fréquente en cas d'insuffisance staturale. Mais on ne sait pas si ces deux pathologies sont ou non plus fréquentes pendant le traitement par somatropine. Leur diagnostic doit être envisagé chez un enfant présentant une gêne ou une douleur au niveau de la hanche ou du genou.

Autres effets indésirables médicamenteux

D'autres effets indésirables médicamenteux peuvent être considérés comme des effets de classe de la somatropine, tels qu'une éventuelle hyperglycémie due à une baisse de la sensibilité à l'insuline, une diminution du taux de thyroxine libre et une hypertension intracrânienne bénigne.

	<p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.</p>
Rubrique 4.9 Surdosage	
Rubrique 5.1	
Rubrique 6.2 Incompatibilités	
Rubrique 6.3 Durée de conservation	
Rubrique 6.4 Précautions particulières de conservation	
Rubrique 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	
Rubrique 9 Date de première autorisation renouvellement de l'autorisation	
Rubrique 10 Date de mise à jour du texte	