

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre de solution contient une quantité d'ocytocine de 44,44 UI équivalente à 73,8 microgrammes d'ocytocine. Une pulvérisation (45 microlitres) contient 3,32 microgrammes d'ocytocine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation nasale.

Solution limpide incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des nouveau-nés et nourrissons de moins de 6 mois atteints du syndrome de Prader-Willi après avis du centre de référence dans le cadre d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est d'une pulvérisation dans chaque narine, une fois par jour à heure régulière, et de préférence le matin.

La durée de traitement est de huit semaines.

Mode d'administration

Ocytocine 44,44 UI/mL est destinée à une administration par voie nasale uniquement.

Première utilisation : amorçage du spray nasal

1. Retirer le capuchon protecteur.
2. Maintenir l'extrémité du spray éloignée du visage et des yeux.
3. Appuyer avec l'index et le majeur sur les ailettes de l'extrémité de la pompe du spray nasal 10 fois en maintenant le spray verticalement vers le haut.

Utilisation quotidienne du spray nasal

1. Retirer le capuchon protecteur.
2. Avant chaque utilisation, essuyer l'embout du spray avec du coton imbibé de sérum physiologique.
3. Amorcer le spray une fois, en position verticale, chaque jour avant chaque utilisation.
4. Allonger l'enfant en plaçant un oreiller sous sa tête ou maintenir le bébé dans vos bras. La tête de l'enfant doit être inclinée vers l'arrière d'environ 45°.
5. Pour administrer une dose, placer l'extrémité de l'embout du spray nasal dans la narine de l'enfant et appuyer une fois sur la pompe du spray pour administrer une dose dans une narine. Répéter une seconde fois dans l'autre narine.

S'il n'est pas possible de pulvériser le produit dans l'autre narine (par exemple présence d'une sonde d'alimentation naso-gastrique), administrer deux pulvérisations dans la même narine.

Il est important d'incliner la pompe de façon à ce que le tube plongeur aspire le produit à partir de la partie la plus profonde du liquide à l'intérieur du flacon.

- Après chaque utilisation, nettoyer l'embout du spray avec un coton imbibé de sérum physiologique, et remettre le capuchon protecteur sur l'extrémité de l'embout du spray.

Des schémas détaillés sur l'utilisation d'Ocytocine 44,44 UI/mL sont présentés dans la notice.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Intervalle QTc

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de l'Ocytocine 44,44 UI/mL chez les patients ayant des facteurs de risque indépendants d'allongement de l'intervalle QTc, tels que les troubles électrolytes, un intervalle QTc long préexistant, ou une utilisation concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. Un suivi en bonne et due forme (avec des ECG par exemple) doit être envisagé pour ces patients.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de l'ocytocine avec des médicaments pouvant augmenter l'intervalle de QT est déconseillée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Sans objet.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Aucun problème de sécurité n'a été observé pendant la durée des études avec 2 UI ou 4 UI d'ocytocine en dose unique ou en doses répétées. Aucun effet indésirable lié à l'administration d'ocytocine intranasale n'a été signalé pour aucun des paramètres spécifiquement surveillés. Les événements observés étaient principalement liés à la maladie et à la prématurité/au jeune âge des patients.

L'ocytocine intranasale est enregistrée chez la femme adulte dans certains pays européens pour faciliter l'allaitement. Les effets indésirables connus chez l'adulte sont les suivants : maux de tête, nausées, dermatite allergique (fréquence rare), et gêne ou irritation nasale (fréquence inconnue).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe 1 du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données).

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En cas de surdosage, aucun effet secondaire n'est à prévoir car un excès de solution dans la cavité nasale sera rapidement inactivé dans le tractus gastro-intestinal.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormone post-hypophysaire code ATC : H01B B02

Mécanisme d'action

L'ocytocine contenue dans l'Ocytocine 44,44 UI/mL est un nonapeptide. C'est la forme synthétique de l'hormone naturelle sécrétée par les neurones hypothalamiques et libérée dans la circulation par le lobe postérieur de l'hypophyse. En plus de son action sur les tissus périphériques, elle agit en tant que neurotransmetteur et neuromodulateur sur le cerveau.

Pour exercer ses actions l'ocytocine se lie avec une forte affinité à son récepteur spécifique.

Dans le syndrome de Prader-Willi, il existe un déficit de mise en place, de fonction et de maturation des neurones producteurs d'ocytocine dans l'hypothalamus. Des études précliniques et cliniques chez le nouveua-né ont montré un effet de l'ocytocine dans l'amélioration des troubles de la succion et de la déglutition et des interactions sociales dans le syndrome du Prader-Willi.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de l'ocytocine administré par voie intra-nasale ont été étudiées dans les 2 essais thérapeutiques décrits ci-dessous (études NCT 01548521 et NCT 02205034).

De plus, une étude clinique européenne, multicentrique, randomisée, en double aveugle avec l'Ocytocine 44,44 UI/mL, contrôlée par placebo est en cours. Cette étude est décrite ci-dessous (NCT 04283578).

Etude NCT 01548521

Dans l'étude de sécurité et de preuve de concept (étude non comparative, ouverte, en 2 paliers), l'objectif principal était de rechercher si une administration intra-nasale d'ocytocine chez des nourrissons présentant un syndrome de Prader-Willi entraîne des effets indésirables, de les caractériser et d'évaluer leur imputabilité à l'ocytocine.

Cinq nourrissons âgés de 1 à 5 mois présentant un syndrome de Prader-Willi ont reçu une administration unique d'ocytocine. La durée totale de l'étude pour chaque patient était de 90 jours. Aucun effet indésirable imputable à l'ocytocine n'a été observé après une administration unique par voie intranasale d'ocytocine chez les 5 nourrissons présentant un syndrome de Prader-Willi.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'effet de l'ocytocine sur la succion, la prise alimentaire du point de vue qualitatif et quantitatif (incluant le nombre et durées moyennes (min) des tétées par 24 heures ; les quantités moyennes de lait en ml par prise et par 24 h), ainsi que sur le poids et l'évolution staturo-pondérale.

Une amélioration de la succion/déglutition a été observée à des degrés variables chez tous les nourrissons après le deuxième jour. Les interactions mère-enfant ont été modifiées avec en particulier un suivi du regard amélioré, une augmentation des mouvements spontanés au cours des tétées.

Etude NCT 02205034

L'étude de tolérance et de dose/effet (étude non comparative, ouverte) a porté sur 18 nourrissons âgés de 1 à 5 mois diagnostiqués avec le syndrome de Prader-Willi. L'objectif principal de cette étude était d'étudier la tolérance de l'administration d'ocytocine sur une période de 7 jours selon 3 schémas d'administrations. Les critères secondaires incluaient l'analyse de l'efficacité après 7 jours de traitement par ocytocine sur la succion/déglutition et la prise alimentaire (du point de vue qualitatif et quantitatif), et sur les interactions mère-nourrisson avant, pendant et après la tétée.

Les trois schémas d'administrations étaient les suivants :

- Les 6 premiers patients ont reçu de l'ocytocine (4 UI) tous les deux jours pendant sept jours (étape 1 dans la figure ci-dessous),
- Les 6 patients suivants ont reçu de l'ocytocine (4 UI) tous les jours pendant sept jours (étape 2 dans la figure ci-dessous),
- Les 6 patients suivants ont reçu de l'ocytocine (4 UI) deux fois par jour pendant sept jours (étape 3 dans la figure ci-dessous).

La durée totale de l'étude pour chaque patient était de 30 jours. La succion/déglutition a été évaluée, sur le plan qualitatif par l'échelle d'évaluation des capacités motrice orale des nouveau-nés (Neonatal Oral-Motor Assessment Scale – NOMAS) et par une vidéofluoroscopie dynamique avant la première et après la dernière administration d'ocytocine.

Avant traitement, aucun nourrisson n'avait un score NOMAS normal (défini par un score ≤ 10). Après traitement, le score NOMAS s'est normalisé chez 88 % des nourrissons avec un changement du score médian de 16 à 9 ($p < 0,001$). La corrélation entre l'amélioration du score NOMAS et la dose administrée n'était pas statistiquement significative ($p=0,504$). Cependant, les seuls deux nourrissons n'ayant pas normalisé le score NOMAS étaient dans le groupe avec la dose la plus faible (4 UI d'ocytocine tous les deux jours).

Le score de la vidéofluoroscopie dynamique de la déglutition s'est également significativement amélioré, le score médian passant d'une valeur de 18 à 12,5 ($p < 0,001$). Présente chez 11 enfants avant traitement, une stase pharyngée (qui peut conduire à l'inhalation), persistait après traitement chez 2 enfants seulement. Aucun effet dose n'a été observé.

Les compétences sociales des nourrissons ont été évaluées par différentes échelles. Le score médian de l'échelle « Alarm Distress Baby (ADBB) », visant à évaluer le retrait social, s'est significativement amélioré pour l'ensemble du groupe de 6,5 à 3,5 ($p < 0,005$). Anormal avant traitement chez 62 % des nourrissons, le score s'est normalisé (score < 5) chez 81 % des nourrissons après traitement par ocytocine sans différence entre les trois doses. En particulier, l'expression faciale, le contact visuel, le niveau général d'activité et la relation étaient significativement améliorés après traitement par ocytocine. Des améliorations significatives du score de l'échelle CIB (Coding Interactive Behavior), visant à évaluer les interactions mère-enfant ont également été observées. Les scores d'impression d'amélioration clinique globale (Clinical Global Impression Scale Scores (CGI)) réalisés avant et durant la tétée étaient également significativement améliorés après le traitement par ocytocine ($p < 0,001$).

Au cours de l'étude, aucun effet indésirable imputable au traitement n'a été observé. Au cours de l'étude un effet indésirable grave non imputable au traitement a été déclaré (pneumopathie survenant trois semaines après l'arrêt du traitement) chez un patient avec une guérison sans séquelle.

Une nette amélioration des troubles de la déglutition et de la succion a été observée chez les patients ainsi qu'une amélioration des troubles des interactions mère/enfant.

Etude NCT 04283578

L'étude clinique pivot est en cours chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de 0 à 3 mois présentant un syndrome de Prader-Willi.

Cette étude prospective, multicentrique, randomisée de phase III comprend deux parties : une partie 1 qui est une étude d'efficacité (ocytocine vs placebo) et une partie 2 qui est une étude exploratoire destinée à fournir des informations complémentaires sur l'utilisation de l'ocytocine intranasale.

La première partie consiste en une étude prospective en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, de phase III destinée à évaluer la sécurité de l'emploi et l'efficacité d'une administration d'ocytocine de quatre semaines sur les compétences orales et sociales chez des nouveau-nés/nourrissons présentant un syndrome de Prader-Willi, âgés de moins de trois mois à l'inclusion. Les nouveau-nés/nourrissons sont randomisés pour recevoir soit une administration intranasale de 4 UI d'ocytocine soit un placebo tous les jours pendant quatre semaines. Les évaluations sont effectuées à l'inclusion avant l'administration, puis à quatre semaines.

Dans la deuxième partie de l'étude (partie 2), une période supplémentaire est ajoutée avec les objectifs suivants : i) administrer de l'ocytocine à tous les nourrissons inclus pendant au moins quatre semaines pour des raisons éthiques, ii) documenter les effets de la durée du traitement : 8 semaines vs 4 semaines de traitement, iii) documenter les effets d'un début retardé du traitement, après quatre semaines, iv) documenter la sécurité d'emploi pendant et après la fin du traitement jusqu'à 26 semaines et v) documenter le maintien des effets 26 semaines après l'inclusion.

Tous les nourrissons inclus sont suivis pendant 26 semaines après la randomisation initiale dans l'étude (partie 1), aux dates suivantes : inclusion (V1), premier jour du traitement (V2), Semaine 1 (V3), Semaine 4 (V4), Semaine 8 (V5), Semaine 12 (V6), Semaine 18 (V7) et Semaine 26 (V8). La procédure en aveugle de l'étude sera maintenue jusqu'à 26 semaines.

Une analyse de la tolérance du traitement a été réalisée en cours d'étude par un comité de surveillance indépendant après que les 17 premiers nourrissons aient été inclus dans l'étude. Ce comité a conclu que l'étude pouvait être poursuivie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été réalisée chez les enfants. Les données disponibles actuellement sont celles provenant d'études réalisées chez l'adulte principalement avec une forme injectable.

Absorption

L'ocytocine est rapidement et complètement absorbée à travers la muqueuse nasale en moins de 5 minutes.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre, déterminé chez 6 hommes en bonne santé, est d'environ 12,2 l ou 0,17 L/kg. La liaison de l'ocytocine aux protéines plasmatiques est très faible.

Biotransformation

L'ocytocine est largement métabolisée en métabolites inactifs. L'enzyme ocytocinase semble impliquée dans ce métabolisme. La biotransformation aurait lieu au niveau hépatique et rénal.

Élimination

La demi-vie de l'ocytocine peut varier de 3 à 20 minutes. Les métabolites sont excrétés dans l'urine, moins de 1 % de l'ocytocine étant excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Il n'existe pas d'études disponibles sur la tératogénicité standard, la capacité de reproduction et la cancérogénèse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Propylparabène, méthylparabène, chlorobutanol hémihydraté, acétate de sodium trihydraté, phosphate de sodium anhydre dibasique, acide citrique anhydre, acide acétique, chlorure de sodium, sorbitol, glycérol, eau pour préparation injectable.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 semaines après ouverture.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant ouverture, conserver le dispositif au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

Après ouverture, conserver le dispositif en dessous de 25 °C, pendant une durée maximale de 4 semaines.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre brun de type I avec pompe dose pour la pulvérisation.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux endocrinologues et aux pédiatres