

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GENOTROPIN MINIQUICK 0,2 mg, 0,4 mg, 0,6 mg, 0,8 mg, 1,0 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg o 2 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Genotropin MiniQuick 0,2 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Dopo ricostituzione una cartuccia contiene 0,2 mg per 0,25 ml di somatropina* che corrisponde ad una concentrazione di 0,8 mg/ml.
Genotropin MiniQuick 0,4 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Dopo ricostituzione una cartuccia contiene 0,4 mg per 0,25 ml di somatropina* che corrisponde ad una concentrazione di 1,6 mg/ml.
Genotropin MiniQuick 0,6 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Dopo ricostituzione una cartuccia contiene 0,6 mg per 0,25 ml di somatropina* che corrisponde ad una concentrazione di 2,4 mg/ml.
Genotropin MiniQuick 0,8 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Dopo ricostituzione una cartuccia contiene 0,8 mg per 0,25 ml di somatropina* che corrisponde ad una concentrazione di 3,2 mg/ml.
Genotropin MiniQuick 1,0 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Dopo ricostituzione una cartuccia contiene 1,0 mg per 0,25 ml di somatropina* che corrisponde ad una concentrazione di 4 mg/ml.
Genotropin MiniQuick 1,2 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Dopo ricostituzione una cartuccia contiene 1,2 mg per 0,25 ml di somatropina* che corrisponde ad una concentrazione di 4,8 mg/ml.
Genotropin MiniQuick 1,4 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Dopo ricostituzione una cartuccia contiene 1,4 mg per 0,25 ml di somatropina* che corrisponde ad una concentrazione di 5,6 mg/ml.
Genotropin MiniQuick 1,6 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Dopo ricostituzione una cartuccia contiene 1,6 mg per 0,25 ml di somatropina* che corrisponde ad una concentrazione di 6,4 mg/ml.
Genotropin MiniQuick 1,8 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Dopo ricostituzione una cartuccia contiene 1,8 mg per 0,25 ml di somatropina* che corrisponde ad una concentrazione di 7,2 mg/ml.
Genotropin MiniQuick 2,0 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile Dopo ricostituzione una cartuccia contiene 2,0 mg per 0,25 ml di somatropina* che corrisponde ad una concentrazione di 8 mg/ml.

\*prodotta nelle cellule di *Escherichia Coli* mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile. La cartuccia a due scomparti contiene una polvere bianca nello scomparto anteriore e una soluzione trasparente nello scomparto posteriore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Bambini

Disturbi della crescita dovuti a insufficiente increzione di ormone somatotropo (deficit di ormone della crescita, GHD) e disturbi della crescita associati a Sindrome di Turner o a insufficienza renale cronica.

Disturbi della crescita [punti di deviazione standard (SDS) dell'altezza attuale < -2,5 ed SDS dell'altezza corretta in base alla statura dei genitori < -1 SDS] in bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 SD, che non hanno presentato recupero di crescita [con una velocità di crescita (HV) < 0 SDS durante l'ultimo anno] entro l'età di 4 anni od oltre.

Sindrome di Prader-Willi (PWS) per il miglioramento della crescita e della composizione corporea. La diagnosi di PWS deve essere confermata da appropriati test genetici.

#### Adulti

Trattamento sostitutivo nei pazienti adulti con marcato deficit di ormone della crescita.

*Insorgenza in età adulta:* Pazienti che hanno un grave deficit di ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli come conseguenza di una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, e che hanno almeno un deficit noto di un ormone ipofisario, ad eccezione della prolattina. Questi pazienti devono essere sottoposti ad un appropriato test dinamico per la diagnosi o per l'esclusione del deficit di ormone della crescita.

*Insorgenza in età infantile:* Pazienti carenti di ormone della crescita in età infantile per cause congenite, genetiche, acquisite, o idiopatiche. I pazienti con GHD insorto in età infantile devono essere rivalutati per quanto riguarda la capacità secretoria dell'ormone della crescita al completamento della crescita longitudinale. Nei pazienti con elevata probabilità di GHD persistente, ad esempio per una causa congenita o GHD secondario ad una malattia o ad un danno ipotalamo-ipofisario, livelli del fattore di crescita insulino-simile-I (IGF-I) con SDS < -2 in assenza di trattamento con ormone della crescita per almeno 4 settimane, devono essere considerati segno sufficiente di GHD totale.

Per tutti gli altri pazienti sono necessari il dosaggio dei livelli di IGF-I e un test di stimolazione dell'ormone della crescita.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio e lo schema di somministrazione devono essere personalizzati.

L'iniezione deve essere somministrata per via sottocutanea e la sede deve essere cambiata per prevenire la comparsa di lipoatrofia.

*Disturbi della crescita da insufficiente increzione di ormone somatotropo nei bambini:* in genere si raccomanda una dose di 0,025 - 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno oppure 0,7 - 1,0 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno.

Sono state utilizzate anche dosi più elevate.

Quando il GHD insorto in età infantile persiste nell'adolescenza, il trattamento deve essere continuato per raggiungere il completo sviluppo somatico (composizione corporea, massa ossea). Per il monitoraggio, il raggiungimento di un normale picco di massa ossea definito da un T score > -1 (standardizzato rispetto al picco medio di massa ossea in una popolazione di adulti misurata mediante

DEXA, Densitometria Assiale a raggi X, considerando il sesso e la razza) rappresenta uno degli obiettivi terapeutici durante il periodo di transizione. Per le indicazioni sul dosaggio, vedere il paragrafo dedicato agli adulti sotto riportato.

Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della composizione corporea nei bambini: in genere si raccomanda una dose di 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno o 1,0 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno. Non deve essere superata la dose giornaliera di 2,7 mg. Il trattamento non deve essere usato nei bambini con una velocità di crescita inferiore ad 1 cm all'anno e prossima saldatura delle epifisi.

Disturbi della crescita dovuti alla Sindrome di Turner: si raccomanda una dose di 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno oppure 1,4 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno.

Disturbi della crescita nell'insufficienza renale cronica: si consiglia una dose di 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno (1,4 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno) . Possono essere necessarie dosi più elevate se la velocità di crescita risulta troppo bassa. L'aggiustamento della dose può risultare necessario dopo 6 mesi di trattamento.

Disturbi della crescita in bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale: si raccomanda generalmente una dose di 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno (1 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno) fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno di terapia se la velocità di crescita è inferiore a + 1 SDS. Il trattamento deve essere interrotto se la velocità di crescita è < 2 cm/anno e, nel caso sia necessaria una conferma, se l'età ossea è > 14 anni (per le ragazze) oppure > 16 anni (per i ragazzi), corrispondente alla saldatura delle epifisi.

#### **Dosi consigliate nei bambini**

<b>Indicazioni</b>	<b>mg/kg di peso corporeo dose giornaliera</b>	<b>mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea dose giornaliera</b>
Insufficienza dell'ormone della crescita nei bambini	0,025- 0,035	0,7-1,0
Sindrome di Prader-Willi nei bambini	0,035	1,0
Sindrome di Turner	0,045-0,050	1,4
Insufficienza renale cronica	0,045-0,050	1,4
Bambini nati piccoli per l'età gestazionale	0,035	1,0

Deficit di ormone della crescita nel paziente adulto: Nei pazienti che proseguono la terapia con l'ormone della crescita dopo il GHD in età infantile, la dose raccomandata per ricominciare è 0,2-0,5 mg al giorno. La dose deve essere gradualmente aumentata o diminuita in relazione alle necessità dei singoli pazienti, determinate in base alle concentrazioni di IGF-I.

Nei pazienti con insorgenza di GHD in età adulta, la terapia va iniziata con una dose bassa, 0,15-0,3 mg al giorno che deve essere gradualmente aumentata in relazione alle necessità dei singoli pazienti, determinate in base alle concentrazioni di IGF-I.

In entrambi i casi l'obiettivo del trattamento è l'ottenimento di valori di concentrazione del fattore di crescita IGF-I entro le 2 SDS del valore medio corretto per l'età.

Nei pazienti con concentrazioni normali di IGF-I all'inizio del trattamento, l'ormone della crescita deve essere somministrato fino ad ottenere valori di IGF-I tendenti al limite superiore dell'intervallo di normalità, senza superare le 2 SDS.

Per la titolazione del dosaggio si possono anche usare come riferimento la risposta clinica e gli effetti collaterali. E' noto che vi sono pazienti con GHD per i quali i valori di IGF-I non si normalizzano nonostante la buona risposta clinica e di conseguenza in questi casi non è necessario aumentare il dosaggio.

La dose di mantenimento raramente supera 1,0 mg al giorno.

Le donne possono necessitare di dosaggi più elevati rispetto agli uomini, per i quali è dimostrata un' aumentata sensibilità nel tempo dell' IGF-I.

Pertanto, può sussistere il rischio che le donne, specialmente quelle sottoposte a terapia sostitutiva estrogenica orale, possano assumere un dosaggio insufficiente; lo stesso dosaggio può invece risultare eccessivo per gli uomini.

L' accuratezza della dose di ormone della crescita deve, pertanto, essere controllata ogni sei mesi. Dato che la produzione di ormone della crescita fisiologica diminuisce con l' età, la dose necessaria si riduce. Nei pazienti di età superiore a 60 anni, la terapia va iniziata con una dose di 0,1-0,2 mg al giorno che deve essere gradualmente aumentata in relazione alle necessità dei singoli pazienti. Si deve utilizzare la dose minima efficace. La dose di mantenimento raramente supera 0,5 mg al giorno.

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La somatropina non deve essere utilizzata se vi è evidenza di un' attività tumorale. I tumori intracranici devono essere inattivi e la terapia antitumorale deve essere completata prima di iniziare la terapia con l' ormone della crescita. In caso di crescita tumorale è necessario interrompere il trattamento.

GENOTROPIN non deve essere usato per promuovere la crescita nei bambini con saldatura dell' epifisi.

Non devono essere trattati con GENOTROPIN pazienti in condizioni cliniche critiche che soffrono di complicazioni a seguito di intervento chirurgico a cuore aperto, interventi all' addome, traumi accidentali multipli, deficit respiratorio acuto o condizioni simili (per quanto riguarda i pazienti in trattamento con terapia sostitutiva, vedere paragrafo 4.4.).

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Diagnosi e Terapia con GENOTROPIN devono essere promosse e monitorate da medici qualificati con la necessaria esperienza nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti per i quali sia indicato l' uso terapeutico.

E' necessario non superare la dose giornaliera massima consigliata (vedere paragrafo 4.2).

#### Sensibilità all' insulina

La somatropina può ridurre la sensibilità all' insulina. Nei pazienti con diabete mellito può essere necessario un aggiustamento della dose di insulina, nel momento in cui viene istituita una terapia con somatropina. I pazienti con diabete, intolleranza al glucosio, o con fattori di rischio aggiuntivi per il diabete devono essere monitorati attentamente durante la terapia con somatropina.

#### Funzionalità tiroidea

L' ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea da T4 a T3 che può risultare in una riduzione della concentrazione di T4 ed un aumento di T3 nel siero. I livelli periferici dell' ormone tiroideo sono rimasti entro i limiti di riferimento nella maggior parte dei soggetti sani mentre teoricamente l' ipotiroidismo può svilupparsi in soggetti con ipotiroidismo subclinico. Quindi il controllo della funzionalità tiroidea deve essere effettuato in tutti i pazienti. Nei pazienti con

ipopituitarismo in terapia sostitutiva standard, gli effetti potenziali del trattamento con ormone della crescita sulla funzionalità tiroidea devono essere attentamente monitorati.

#### Iposurrenalismo

L'introduzione del trattamento con somatropina può causare l'inibizione della 11 $\beta$ HSD-1 e la riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo. Nei pazienti trattati con somatropina, l'ipoadrenalismo centrale (secondario) non precedentemente diagnosticato può rendersi manifesto e può essere necessaria una terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Inoltre, i pazienti trattati con terapia sostitutiva con glucocorticoidi per iposurrenalismo precedentemente diagnosticato possono avere bisogno di un aumento della dose di mantenimento o della dose da stress, dopo l'inizio del trattamento con somatropina (vedere paragrafo 4.5).

#### Utilizzo con la terapia estrogenica orale

Se una donna in trattamento con somatropina inizia una terapia orale con estrogeni, può essere necessario aumentare la dose di somatropina per mantenere i livelli sierici di IGF-1 entro il normale range per età. Viceversa, se una donna in trattamento con somatropina interrompe la terapia orale con estrogeni, può essere necessario ridurre la dose di somatropina per evitare un eccesso di ormone della crescita e / o effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.5).

Nel deficit dell'ormone della crescita secondario al trattamento di malattie di natura maligna si raccomanda di fare particolare attenzione per rilevare eventuali sintomi di recidiva della neoplasia. In bambini sopravvissuti al cancro, è stato riportato un aumentato rischio di una seconda neoplasia nei pazienti trattati con somatropina dopo prima neoplasia. I tumori intracranici, in particolare i meningiomi, nei pazienti trattati con radiazioni alla testa per la prima neoplasia, sono la più comune di queste seconde neoplasie.

Nei pazienti affetti da disturbi del sistema endocrino, compreso il deficit dell'ormone della crescita, può verificarsi lo slittamento dell'epifisi dell'anca più frequentemente che nel resto della popolazione.

Ogni eventuale episodio di claudicatio insorto nei bambini durante la terapia con somatropina deve essere controllato clinicamente.

#### Ipertensione endocranica benigna

In caso di cefalea grave o ricorrente, disturbi alla vista, nausea e/o vomito si consiglia di eseguire una fondoscopia per rilevare l'eventuale presenza di edema papillare. Nel caso questo venga diagnosticato, si deve considerare una diagnosi di ipertensione endocranica benigna e, se del caso, la terapia con ormone della crescita deve essere interrotta.

Attualmente non sono ancora disponibili sufficienti informazioni per poter dare un avvertimento specifico sulla continuazione del trattamento con ormone della crescita nei pazienti in cui l'ipertensione endocranica è risolta. Se la terapia con ormone della crescita viene ripristinata, è necessario un attento monitoraggio del paziente per rilevare eventuali sintomi di ipertensione endocranica.

#### Leucemia

La leucemia è stata riscontrata in un piccolo numero di pazienti con un deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina. Tuttavia, non vi è evidenza che l'incidenza di leucemia aumenti in soggetti che hanno assunto l'ormone della crescita senza fattori di predisposizione.

#### Anticorpi

Come per tutti i prodotti contenenti somatropina, una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi verso GENOTROPIN. GENOTROPIN ha dato luogo alla formazione di anticorpi in circa l'1% dei pazienti. La capacità legante di questi anticorpi è bassa e non vi è alcun effetto sul tasso di crescita. Devono essere effettuati test per gli anticorpi anti somatropina in pazienti con una mancata risposta al farmaco altrimenti inspiegabile.

### Pazienti anziani

Vi è un'esperienza limitata nel trattamento di pazienti di età superiore a 80 anni. I pazienti anziani possono essere più sensibili all'azione di GENOTROPIN e di conseguenza più esposti all'insorgenza di reazioni avverse.

### Condizioni cliniche critiche

Gli effetti di GENOTROPIN sulla guarigione sono stati studiati in due studi controllati con placebo effettuati su 522 pazienti adulti in condizioni cliniche critiche che soffrivano di complicazioni a seguito di interventi chirurgici a cuore aperto, interventi addominali, traumi accidentali multipli o deficit respiratorio acuto. La mortalità è stata maggiore nei pazienti trattati con somministrazioni giornaliere di GENOTROPIN 5,3 o 8 mg rispetto ai pazienti trattati con placebo, 42% rispetto al 19%. Sulla base di questa informazione, questo tipo di pazienti non deve essere trattato con GENOTROPIN. Poiché non sono disponibili informazioni sulla sicurezza della terapia sostitutiva con ormone della crescita in pazienti in condizioni cliniche critiche, devono essere valutati i benefici di un trattamento continuato in questa situazione rispetto ai rischi potenziali.

Deve essere valutato il possibile beneficio derivante dal trattamento con GENOTROPIN rispetto al rischio potenziale in tutti i pazienti che sviluppano altre o simili patologie acute critiche.

### Pancreatite

Sebbene rara, deve essere presa in considerazione la pancreatite nei pazienti trattati con somatropina, specialmente nei bambini che sviluppano dolore addominale.

### Sindrome di Prader-Willi

Nei pazienti con la Sindrome di Prader-Willi, la terapia deve essere sempre abbinata ad una dieta ipocalorica.

Sono stati segnalati casi di decesso associati all'uso dell'ormone della crescita in pazienti pediatrici affetti da Sindrome di Prader-Willi con uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave, (pazienti nei quali il rapporto peso/altezza supera il 200%), storia di compromissione della funzionalità respiratoria o apnea notturna, o infezione respiratoria non identificata. I pazienti con uno o più di questi fattori di rischio possono essere esposti ad un rischio maggiore.

Prima di iniziare il trattamento con la somatropina in pazienti con Sindrome di Prader-Willi, devono essere valutati segnali di ostruzione delle vie respiratorie superiori, apnea notturna, o infezioni respiratorie.

Se in corso di valutazione dell'ostruzione delle vie respiratorie superiori, si osservano segni patologici, il bambino deve essere indirizzato ad uno specialista in otorinolaringoiatria per il trattamento e la risoluzione del disturbo respiratorio prima di iniziare il trattamento con l'ormone della crescita.

Prima dell'inizio del trattamento con l'ormone della crescita deve essere valutata la presenza di apnea notturna mediante metodi riconosciuti quali la polisonnografia o l'ossimetria notturna; in caso di sospetta apnea notturna, deve esserne effettuato il monitoraggio.

Se durante il trattamento con somatropina i pazienti mostrano segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori (inclusi l'insorgenza o l'aggravamento del russamento) il trattamento deve essere interrotto e deve essere eseguita una nuova valutazione otorinolaringoiatrica.

Tutti i pazienti affetti da Sindrome di Prader-Willi con sospetta apnea notturna devono essere monitorati.

I pazienti devono essere monitorati per quanto riguarda i segni di infezioni respiratorie, che devono essere diagnosticate il prima possibile e trattate in modo aggressivo.

Tutti i pazienti con Sindrome di Prader-Willi devono inoltre essere sottoposti a controllo attento del peso prima e durante il trattamento con l'ormone della crescita.

La scoliosi è frequente nei pazienti con Sindrome di Prader-Willi. La scoliosi può progredire in qualsiasi bambino con una crescita rapida. Durante il trattamento bisogna monitorare i segni di scoliosi.

Vi è un'esperienza limitata nel trattamento prolungato di pazienti adulti e di pazienti con Sindrome di Prader-Willi.

#### Nati piccoli per l'età gestazionale

Prima di iniziare il trattamento devono essere escluse altre cause o trattamenti che possano spiegare il disturbo della crescita nei bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA).

Nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), si raccomanda di controllare i livelli di insulina e di glucosio a digiuno prima dell'inizio della terapia e, successivamente, una volta l'anno. Nei pazienti a maggior rischio di sviluppare diabete mellito (es. anamnesi familiare di diabete, obesità, grave resistenza all'insulina, acantosi nigricans) deve essere effettuata la curva da carico orale al glucosio (OGTT). Nel caso di diabete conclamato, l'ormone della crescita non deve essere somministrato.

Nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) si consiglia di monitorare i livelli di IGF-I prima dell'inizio della terapia e due volte all'anno durante il trattamento. Qualora, in ripetute determinazioni si riscontrino livelli di IGF-I maggiori di + 2SD rispetto al range di normalità per l'età e lo stadio di sviluppo puberale, si deve prendere in considerazione il rapporto IGF-I/IGFBP-3 per un'eventuale aggiustamento posologico.

Vi è un'esperienza limitata riguardo l'inizio del trattamento in pazienti SGA vicini all'esordio puberale. È pertanto non raccomandato iniziare il trattamento in questo periodo. Vi è un'esperienza limitata nei pazienti con Sindrome di Silver-Russell.

Nei bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) si può verificare una parziale perdita del beneficio, in termini di guadagno staturale ottenuto con il trattamento con ormone della crescita, se si interrompe la terapia prima del raggiungimento della statura definitiva.

#### Insufficienza renale cronica

Nell'insufficienza renale cronica la funzionalità renale deve essere inferiore al 50% rispetto ai valori normali prima di iniziare la terapia con l'ormone della crescita. Per verificare il disturbo della crescita, quest'ultima deve essere stata monitorata per 1 anno prima dell'inizio della terapia. Durante questo periodo si deve instaurare un trattamento conservativo dell'insufficienza renale (che include il controllo dell'acidosi, dell'iperparatiroidismo e dello stato nutrizionale) che deve essere mantenuto durante il trattamento. Il trattamento deve essere sospeso dopo trapianto renale.

Ad ora, non sono disponibili dati sull'altezza finale nei pazienti con insufficienza renale cronica trattati con GENOTROPIN.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose. I pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio possono essere informati che questo medicinale è essenzialmente "senza sodio".

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce l'effetto di promozione della crescita dei prodotti a base di somatropina. Nei pazienti con deficit di ormone adrenocorticotropo (ACTH), la terapia sostitutiva con glucocorticoidi deve essere attentamente regolata per evitare qualsiasi effetto inibitorio sulla crescita. Di conseguenza, la crescita dei pazienti trattati con glucocorticoidi deve essere attentamente monitorata per valutarne l'impatto potenziale sulla crescita.

L'ormone della crescita diminuisce la conversione del cortisone in cortisolo e può svelare un ipoadrenalismo centrale non precedentemente diagnosticato o rendere inefficaci bassi dosaggi di terapia sostitutiva con glucocorticoidi. (vedere paragrafo 4.4).

I dati di uno studio sull'interazione effettuato in pazienti adulti con deficit di ormone della crescita indicano che la somministrazione di somatropina può aumentare la clearance di sostanze metabolizzate dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance di sostanze metabolizzate dal citocromo P450 3A4 (steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) può essere particolarmente aumentata per cui i livelli plasmatici di queste sostanze risultano più bassi. Non si conosce il significato clinico di ciò.

Vedere anche il paragrafo 4.4 per quanto riguarda il diabete mellito e i disturbi tiroidei.

Nelle donne in terapia orale sostitutiva con estrogeni, può essere necessaria una dose maggiore di ormone della crescita per raggiungere l'obiettivo del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

Gli studi condotti sugli animali sono insufficienti per valutare gli effetti su gravidanza, sviluppo embriofetale, parto e accrescimento post-natale (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili studi clinici in donne che assumono il farmaco durante la gravidanza. Pertanto, l'uso di prodotti contenenti somatropina non è consigliato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non adottano opportune misure contraccettive.

##### *Allattamento*

Non sono stati effettuati studi clinici con prodotti a base di somatropina in donne in allattamento. Non esistono informazioni sul passaggio di somatropina nel latte materno, ma è estremamente improbabile che la proteina nella forma intatta venga assorbita dal tratto gastrointestinale del neonato. Quindi i prodotti a base di somatropina devono essere usati con cautela in donne in allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

GENOTROPIN non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I pazienti con deficit dell'ormone della crescita sono caratterizzati da un deficit del volume extracellulare. Una volta iniziato il trattamento con somatropina, questo deficit viene corretto rapidamente. In pazienti adulti sono comuni effetti collaterali collegati a ritenzione idrica, come edema periferico, edema facciale, rigidità muscolo-scheletrica, artralgia, mialgia e parestesia. In genere questi eventi avversi sono lievi o moderati, insorgono nei primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o riducendo la dose.



L'incidenza di questi eventi avversi è correlata alla dose somministrata, all'età del paziente e può essere inversamente legata all'età del paziente al momento dell'insorgenza del deficit di ormone della crescita. Nei bambini questi effetti non sono comuni.

Nell'1% circa di pazienti GENOTROPIN ha causato la formazione di anticorpi la cui capacità legante è bassa e non è stato associato significato clinico alla loro formazione, vedere paragrafo 4.4.

### Tabella delle reazioni avverse

Le tabelle 1-6 mostrano le reazioni avverse classificate secondo la Classificazione per sistemi e organi e la frequenza usando la seguente convenzione per ciascuna delle condizioni indicate: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

### Studi clinici in bambini con GHD

#### Tabella 1

**Trattamento a lungo termine di bambini con disturbo della crescita dovuto a insufficiente iniezione dell'ormone della crescita.**

Classificazione per Sistemi e Organi (SOC)	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Leucemia†			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo 2
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash** Prurito** Orticaria**			
Patologie del sistema nervoso						Parestesia*, ipertensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa			Artralgia*			Mialgia*, rigidità muscolo-scheletrica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia			
Patologie	Reazioni					Edema

sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	al sito di iniezione <sup>§</sup>					periferico*, edema facciale*
Esami diagnostici						Diminuzione del cortisolo nel sangue‡

\* In generale questi eventi avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento, e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di questi eventi avversi è correlata alla dose somministrata, all'età dei pazienti, ed è possibile che sia inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

\*\* Reazioni Avverse da Farmaco (ADR) identificate nel periodo post-commercializzazione.

§ Sono state riportate nei bambini reazioni transitorie al sito di iniezione.

‡ Il significato clinico è sconosciuto.

† Segnalata in bambini con deficit dell'ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza sembra essere simile a quella presente nei bambini senza deficit dell'ormone della crescita.

### **Studi clinici in bambini con Sindrome di Turner**

#### **Tabella 2**

#### **Trattamento a lungo termine di bambini con disturbo della crescita associato a Sindrome di Turner**

Classificazione per Sistemi e Organi (SOC)	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia†
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo 2
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						Rash** Prurito** Orticaria**
Patologie del sistema nervoso						Parestesia*, ipertensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto	Artralgia*					Mialgia*, rigidità muscolo-scheletrica*

connettivo e delle ossa						
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						Edema periferico*, edema facciale*, reazioni al sito di iniezione <sup>s</sup>
Esami diagnostici						Diminuzione del cortisolo nel sangue <sup>‡</sup>

\* In generale questi eventi avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento, e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di questi eventi avversi è correlata alla dose somministrata, all'età dei pazienti, ed è possibile che sia inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

\*\* Reazioni Avverse da Farmaco (ADR) identificate nel periodo post-commercializzazione.

§ Sono state riportate nei bambini reazioni transitorie al sito di iniezione.

‡ Il significato clinico è sconosciuto.

† Segnalata in bambini con deficit dell'ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza sembra essere simile a quella presente nei bambini senza deficit dell'ormone della crescita.

### **Studi clinici in bambini con insufficienza renale cronica**

#### **Tabella 3**

#### **Trattamento a lungo termine di bambini con disturbo della crescita associato a insufficienza renale cronica**

Classificazione per Sistemi e Organi (SOC)	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia <sup>†</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo 2
Patologie della cute e del tessuto		Rash**				Prurito** Orticaria**

sottocutaneo						
Patologie del sistema nervoso						Parestesia*, ipertensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa						Artralgia*, mialgia*, rigidità muscolo-scheletrica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni al sito di iniezione <sup>§</sup>				Edema periferico*, edema facciale*
Esami diagnostici						Diminuzione del cortisolo nel sangue <sup>‡</sup>

\* In generale questi eventi avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento, e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di questi eventi avversi è correlata alla dose somministrata, all'età dei pazienti, ed è possibile che sia inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

\*\* Reazioni Avverse da Farmaco (ADR) identificate nel periodo post-commercializzazione.

§ Sono state riportate nei bambini reazioni transitorie al sito di iniezione.

‡ Il significato clinico è sconosciuto.

† Segnalata in bambini con deficit dell'ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza sembra essere simile a quella presente nei bambini senza deficit dell'ormone della crescita.

### **Studi clinici in bambini con SGA**

**Tabella 4**  
**Trattamento a lungo termine di bambini con disturbo della crescita nati piccoli per l'età gestazionale**

Classificazione per Sistemi e Organi (SOC)	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, <1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni,						

maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia†
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo 2
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash** Orticaria**	Prurito**			
Patologie del sistema nervoso						Parestesia*, ipertensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa			Artralgia*			Mialgia*, rigidità muscolo-scheletrica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni al sito di iniezione§				Edema periferico*, edema facciale*
Esami diagnostici						Diminuzione del cortisolo nel sangue‡

\* In generale questi eventi avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento, e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di questi eventi avversi è correlata alla dose somministrata, all'età dei pazienti, ed è possibile che sia inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

\*\* Reazioni Avverse da Farmaco (ADR) identificate nel periodo post-commercializzazione.

§ Sono state riportate nei bambini reazioni transitorie al sito di iniezione.

‡ Il significato clinico è sconosciuto.

† Segnalata in bambini con deficit dell'ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza sembra essere simile a quella presente nei bambini senza deficit dell'ormone della crescita.

### **Studi clinici nella sindrome di Prader-Willi (PWS)**

#### **Tabella 5**

#### **Trattamento a lungo termine e miglioramento della composizione corporea in bambini con disturbo della crescita associata a sindrome di Prader-Willi**

Classificazione per Sistemi e Organi (SOC)	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può
--	------------------------	------------------------------	-------------------------------------	----------------------------------	--------------------------	--------------------------------

						essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia†
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo 2
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash**				Prurito** Orticaria**
Patologie del sistema nervoso		Parestesia*, ipertensione endocranica benigna				
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		Artralgia*, mialgia*				Rigidità muscolo-scheletrica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico*				Edema facciale*, reazioni al sito di iniezione <sup>s</sup>
Esami diagnostici						Diminuzione del cortisolo nel sangue‡

\* In generale questi eventi avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento, e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di questi eventi avversi è correlata alla dose somministrata, all'età dei pazienti, ed è possibile che sia inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

\*\* Reazioni Avverse da Farmaco (ADR) identificate nel periodo post-commercializzazione.

\$ Sono state riportate nei bambini reazioni transitorie al sito di iniezione.

‡ Il significato clinico è sconosciuto.

† Segnalata in bambini con deficit dell'ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza sembra essere simile a quella presente nei bambini senza deficit dell'ormone della crescita.

### **Studi clinici in adulti con GHD**

**Tabella 6**

**Terapia sostitutiva in adulti con deficit dell'ormone della crescita**

Classificazione per Sistemi e Organi (SOC)	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, <1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo 2
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						Rash** Prurito** Orticaria**
Patologie del sistema nervoso		Parestesia*, sindrome del tunnel carpale				Ipertensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa	Artralgia*	Mialgia*, rigidità muscolo-scheletrica*				
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico*					Edema facciale*, reazioni al sito di iniezione <sup>s</sup>
Esami diagnostici						Diminuzione del cortisolo nel sangue‡

\* In generale questi eventi avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento, e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di questi eventi avversi è correlata alla dose somministrata, all'età dei pazienti, ed è possibile che sia inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

\*\* Reazioni Avverse da Farmaco (ADR) identificate nel periodo post-commercializzazione.

§ Sono state riportate nei bambini reazioni transitorie al sito di iniezione.

‡ Il significato clinico è sconosciuto.

Riduzione dei livelli sierici di cortisolo

E' stato riportato che la somatropina riduce i livelli plasmatici di cortisolo, probabilmente influenzando le proteine trasportatrici o aumentando la clearance epatica. La rilevanza clinica di questi risultati può essere limitata. Ciononostante, la terapia sostitutiva con corticosteroidi deve essere ottimizzata prima di iniziare la terapia con GENOTROPIN.

#### Sindrome di Prader-Willi

Durante l'esperienza successiva alla commercializzazione sono stati segnalati rari casi di morte improvvisa in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi trattati con somatropina, sebbene non sia stata dimostrata una relazione causale.

#### Leucemia

Alcuni casi di leucemia (rari o molto rari) sono stati riportati in bambini con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali erano stati trattati con somatropina e inclusi tra le segnalazioni a seguito della commercializzazione. Tuttavia, non c'è nessuna dimostrazione di un aumento del rischio di leucemia in assenza di fattori predisponenti, quali trattamento radiante al cervello o alla testa.

#### Scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e malattia di Legg-Calvé-Perthes

Scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e malattia di Legg-Calvé-Perthes sono stati segnalati nei bambini trattati con l'ormone della crescita. Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale si verifica più frequentemente nei casi di patologie endocrine mentre la malattia di Legg-Calvé-Perthes è più frequente nei casi di bassa statura. Tuttavia non è noto se queste due patologie siano più frequenti o meno durante il trattamento con somatropina. La relativa diagnosi deve essere presa in considerazione nei bambini che presentano fastidio o dolore all'anca o al ginocchio.

#### Altre reazioni avverse al farmaco

Altre reazioni avverse al farmaco possono essere considerate effetti di classe della somatropina, come una possibile iperglicemia causata da ridotta sensibilità all'insulina, diminuzione del livello di tirosina libera e ipertensione endocranica benigna.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi*

Il sovradosaggio acuto può determinare inizialmente uno stato di ipoglicemia e successivamente di iperglicemia. Il sovradosaggio a lungo termine può provocare segni e sintomi simili agli effetti provocati da quantità eccessive di ormone della crescita umano.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**



Categoria farmacoterapeutica: Ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi  
Codice ATC: H01AC01

Somatropina è un potente ormone metabolico importante per il metabolismo dei lipidi, carboidrati e proteine. Nei bambini con insufficiente increzione dell'ormone della crescita, la somatropina stimola la crescita lineare e aumenta la velocità di crescita.

Negli adulti, come nei bambini, somatropina mantiene normale la composizione corporea attraverso l'aumento della ritenzione dell'azoto e la stimolazione dell'accrescimento muscolo-scheletrico, e attraverso la mobilizzazione del grasso corporeo. Il tessuto adiposo viscerale reagisce particolarmente alla somatropina. Oltre ad aumentare la lipolisi, somatropina diminuisce l'accumulo dei trigliceridi nelle riserve di grasso corporeo. Le concentrazioni sieriche di IGF-I e IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3) vengono aumentate dalla somatropina.

Sono inoltre state dimostrate le seguenti azioni:

Metabolismo dei lipidi: Somatropina induce i recettori epatici di colesterolo LDL e influisce sul profilo dei lipidi e delle lipoproteine sierici. In genere la somministrazione di somatropina a pazienti con deficit dell'ormone della crescita porta a una riduzione di LDL e di apolipoproteina B sieriche. Si può anche osservare una riduzione del colesterolo totale sierico.

Metabolismo dei carboidrati: Somatropina aumenta l'insulina ma la glicemia a digiuno rimane di solito invariata.

Nei bambini affetti da ipopituitarismo può comparire una ipoglicemia a digiuno. Questa condizione è annullata dalla somatropina.

Metabolismo dell'acqua e dei minerali: Il deficit di ormone della crescita è associato alla diminuzione del plasma e dei volumi extracellulari. Entrambi aumentano rapidamente dopo trattamento con somatropina. Somatropina induce ritenzione di sodio, potassio e fosforo.

Metabolismo delle ossa: Somatropina stimola il turnover del tessuto osseo scheletrico. Somministrazioni di somatropina a lungo termine a pazienti affetti da deficit dell'ormone della crescita con osteopenia portano ad un aumento del contenuto minerale osseo e della densità delle strutture sottoposte al carico del peso.

Capacità fisica: La forza muscolare e la capacità di esercizio fisico migliorano dopo un trattamento con somatropina a lungo termine. Somatropina aumenta anche la gittata cardiaca, ma non è stato ancora chiarito il meccanismo. Una diminuzione nella resistenza vascolare periferica può contribuire a questo effetto.

Negli studi clinici condotti sui bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), sono state utilizzate dosi di 0,033 e 0,067 mg/kg di peso corporeo al giorno per il trattamento fino al raggiungimento della statura definitiva. In 56 pazienti trattati in modo continuativo fino al raggiungimento della statura (quasi) definitiva, la modifica del valore medio dell'altezza dall'inizio del trattamento è stato di +1,90 SDS (0,033 mg/kg di peso corporeo al giorno) e di + 2,19 SDS (0,067 mg/kg di peso corporeo al giorno). I dati presenti in letteratura riguardanti bambini SGA che non hanno ricevuto trattamento e che non hanno manifestato un iniziale recupero spontaneo del ritardo di crescita, suggeriscono la comparsa successiva di un guadagno staturale di +0,5 SDS.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea la biodisponibilità di somatropina è circa l'80%, sia in soggetti sani che in pazienti con deficit dell'ormone della crescita. Una somministrazione sottocutanea di 0,035 mg/kg di somatropina dà luogo a valori plasmatici di Cmax e tmax in un intervallo di 13-35 ng/ml e di 3-6 ore rispettivamente.

#### Eliminazione

L'emivita terminale media di somatropina dopo somministrazione endovenosa in adulti con deficit dell'ormone della crescita è di circa 0,4 ore. Comunque, dopo somministrazione sottocutanea, l'emivita è di 2-3 ore. La differenza osservata è probabilmente dovuta al lento assorbimento dal sito di iniezione dopo somministrazione sottocutanea.

#### Sottopopolazione

Dopo somministrazione sottocutanea la biodisponibilità assoluta di somatropina sembra essere simile in maschi e femmine.

Non sono disponibili o sono incomplete le informazioni sulla farmacocinetica di somatropina nella popolazione anziana ed infantile, nelle diverse razze ed in pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi sulla tossicità generale, tollerabilità locale e sulla tossicità sulla riproduzione non hanno evidenziato effetti rilevanti dal punto di vista clinico. Studi di genotossicità in vitro ed in vivo su mutazioni genetiche e sull'induzione di aberrazioni cromosomiche sono risultati negativi.

E' stato osservato un aumento della fragilità cromosomica in uno studio in vitro sui linfociti prelevati da pazienti dopo trattamento a lungo termine con somatropina e dopo l'aggiunta di bleomicina, farmaco radiomimetico. Non è chiaro il significato clinico di tale risultato.

In un altro studio non è stato riscontrato un aumento delle anomalie cromosomiche nei linfociti di pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con somatropina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Polvere (scoparto anteriore):**

Glicina (E640)  
sodio fosfato monobasico anidro (E339)  
sodio fosfato bibasico anidro (E339)  
mannitolo (E421)

#### **Solvente (scoparto posteriore):**

Acqua per preparazioni iniettabili  
mannitolo (E421)

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo ricostituzione: la stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 24 ore a temperatura tra +2 / +8°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura tra +2 / +8°C, a meno che la ricostituzione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima della ricostituzione: conservare in frigorifero (+2 - +8°C). Non congelare. Tenere la siringa nel contenitore per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'apertura, il prodotto può essere tenuto fuori dal frigorifero, senza essere nuovamente riposto in frigo, per un periodo massimo di 6 mesi a temperatura non superiore a 25°C. La data in cui il medicinale viene rimosso dal frigorifero e la nuova data di scadenza devono essere annotate sul confezionamento esterno. La nuova data di scadenza non deve mai superare la data inizialmente indicata sul contenitore. Se il medicinale non viene utilizzato prima della nuova data di scadenza, deve essere eliminato.

Dopo ricostituzione:

Non congelare.

Tenere la siringa nel contenitore per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito vedere paragrafo 6.3.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere e 0,25 ml di solvente in una cartuccia di vetro a 2 scomparti (vetro tipo I) separati da un pistone di gomma (bromobutile), forniti in una siringa monodose. La cartuccia è sigillata ad entrambe le estremità con tappi di gomma (bromobutile) ed è posta in un dispositivo di plastica con pistone filettato e impugnatura.

Confezioni	
7 x 0,2 mg 28(4x7x0.2mg)	4 x 1,2 mg, 7 x 1,2 mg (4x7x1.2mg)
7 x 0,4 mg 28(4x7x0.4mg)	4 x 1,4 mg, 7 x 1,4 mg (4x7x1.4mg)
7 x 0,6 mg 28(4x7x0.6mg)	4 x 1,6 mg, 7 x 1,6 mg (4x7x1.6mg)
7 x 0,8 mg 28(4x7x0.8mg)	4 x 1,8 mg, 7 x 1,8 mg (4x7x1.8mg)
7 x 1,0 mg 28(4x7x1.0mg)	4 x 2,0 mg, 7 x 2,0 mg (4x7x2.0mg)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere ricostituita solo con l'apposito solvente fornito.

La soluzione si prepara avvitando il pistone filettato verso l'interno in modo che il solvente si mescoli con la polvere nella cartuccia a due scomparti. Non agitare con forza, perché il prodotto può denaturarsi. L'ago per iniezione va avvitato prima della ricostituzione. La soluzione ricostituita è incolore o leggermente opalescente. Prima dell'uso la soluzione ricostituita deve essere controllata e devono essere usate solo le soluzioni limpide, senza particelle.

Le istruzioni dettagliate sulla preparazione e la somministrazione del prodotto Genotropin ricostituito vengono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 3, "Iniezione di Genotropin" e nelle relative Istruzioni per l'Uso.

Genotropin Miniquick è unicamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo 71  
04100 Latina

#### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GENOTROPIN Miniquick 7 cartucce 0,2 mg in 7 siringhe monodose + 7 aghi, AIC n. 026844187  
GENOTROPIN Miniquick 7 cartucce 0,4 mg in 7 siringhe monodose + 7 aghi, AIC n.026844199  
GENOTROPIN Miniquick 7 cartucce 0,6 mg in 7 siringhe monodose + 7 aghi, AIC n. 026844201  
GENOTROPIN Miniquick 7 cartucce 0,8 mg in 7 siringhe monodose + 7 aghi, AIC n. 026844213  
GENOTROPIN Miniquick 7 cartucce 1 mg in 7 siringhe monodose + 7 aghi, AIC n. 026844225  
GENOTROPIN Miniquick 4 cartucce 1,2 mg in 4 siringhe monodose + 4 aghi, AIC n. 026844237  
GENOTROPIN Miniquick 4 cartucce 1,4 mg in 4 siringhe monodose + 4 aghi, AIC n. 026844249  
GENOTROPIN Miniquick 4 cartucce 1,6 mg in 4 siringhe monodose + 4 aghi, AIC n. 026844252  
GENOTROPIN Miniquick 4 cartucce 1,8 mg in 4 siringhe monodose + 4 aghi, AIC n. 026844264  
GENOTROPIN Miniquick 4 cartucce 2 mg in 4 siringhe monodose + 4 aghi, AIC n. 026844276

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Febbraio 1998 / Febbraio 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GENOTROPIN 5,3 mg o 12 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

	PRESENTAZIONI
1	<b>GENOTROPIN 5,3 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile</b> , con conservante. Una cartuccia contiene somatropina* 5,3 mg. Dopo ricostituzione la concentrazione di somatropina è pari a 5,3 mg/ml.
2	<b>GENOTROPIN 12 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile</b> , con conservante. Una cartuccia contiene somatropina* 12 mg. Dopo ricostituzione la concentrazione di somatropina è pari a 12 mg/ml.

\*prodotta nelle cellule di Escherichia Coli mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile. La cartuccia a due scomparti contiene una polvere bianca nello scomparto anteriore e una soluzione trasparente nello scomparto posteriore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Bambini

Disturbi della crescita dovuti a insufficiente increzione di ormone somatotropo (deficit di ormone della crescita, GHD) e disturbi della crescita associati a Sindrome di Turner o a insufficienza renale cronica.

Disturbi della crescita [punti di deviazione standard (SDS) dell'altezza attuale < -2,5 ed SDS dell'altezza corretta in base alla statura dei genitori < -1 SDS] in bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 SD, che non hanno presentato recupero di crescita, [con una velocità di crescita (HV) < 0 SDS durante l'ultimo anno] entro l'età di 4 anni od oltre.

Sindrome di Prader-Willi (PWS) per il miglioramento della crescita e della composizione corporea. La diagnosi di PWS deve essere confermata da appropriati test genetici.

##### Adulti

Trattamento sostitutivo nei pazienti adulti con marcato deficit di ormone della crescita.

*Insorgenza in età adulta:* Pazienti che hanno un grave deficit di ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli come conseguenza di una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, e che hanno almeno un deficit di un ormone ipofisario, ad eccezione della prolattina. Questi pazienti devono essere

sottoposti ad un appropriato test dinamico per la diagnosi o per l'esclusione del deficit di ormone della crescita.

Insorgenza in età infantile: Pazienti carenti di ormone della crescita in età infantile per cause congenite, genetiche, acquisite, o idiopatiche. I pazienti con GHD insorto in età infantile devono essere rivalutati per quanto riguarda la capacità secretoria dell'ormone della crescita al completamento della crescita longitudinale. Nei pazienti con elevata probabilità di GHD persistente, ad esempio per una causa congenita o GHD secondario ad una malattia o ad un danno ipotalamo-ipofisario, livelli di fattore di crescita insulino-simile -I (IGF-I) con SDS < -2 in assenza di trattamento con ormone della crescita per almeno 4 settimane, devono essere considerati segno sufficiente di GHD totale. Per tutti gli altri pazienti sono necessari il dosaggio dei livelli di IGF-I e un test di stimolazione dell'ormone della crescita.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il dosaggio e lo schema di somministrazione devono essere personalizzati.

L'iniezione deve essere somministrata per via sottocutanea e la sede deve essere cambiata per prevenire la comparsa di lipoatrofia.

Disturbi della crescita da insufficiente increzione di ormone somatotropo nei bambini: in genere si raccomanda una dose di 0,025 - 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno oppure 0,7 - 1,0 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno. Sono state utilizzate anche dosi più elevate.

Quando il GHD insorto in età infantile persiste nell'adolescenza, il trattamento deve essere continuato per raggiungere il completo sviluppo somatico (composizione corporea, massa ossea). Per il monitoraggio, il raggiungimento di un normale picco di massa ossea definito da un T score > -1 (standardizzato rispetto al picco medio di massa ossea in una popolazione di adulti misurata mediante DEXA, Densitometria Assiale a Raggi X, considerando il sesso e la razza) rappresenta uno degli obiettivi terapeutici durante il periodo di transizione. Per le indicazioni sul dosaggio, vedere il paragrafo dedicato agli adulti sotto riportato.

Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della composizione corporea nei bambini: in genere si raccomanda una dose di 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno o 1,0 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno. Non deve essere superata la dose giornaliera di 2,7 mg. Il trattamento non deve essere usato nei bambini con una velocità di crescita inferiore ad 1 cm all'anno e prossima saldatura delle epifisi.

Disturbi della crescita dovuti alla Sindrome di Turner: si raccomanda una dose di 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno oppure 1,4 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno.

Disturbi della crescita nell'insufficienza renale cronica: si consiglia una dose di 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno (1,4 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno). Possono essere necessarie dosi più elevate se la velocità di crescita risulta troppo bassa. L'aggiustamento della dose potrebbe risultare necessario dopo 6 mesi di trattamento.

Disturbi della crescita in bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale: si raccomanda generalmente una dose di 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno (1 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno) fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno di terapia se la velocità di crescita è inferiore a + 1 SDS. Il trattamento deve essere interrotto se la velocità di crescita è < 2 cm/anno e, nel caso sia necessaria una conferma, se l'età ossea è > 14 anni (per le ragazze) oppure > 16 anni (per i ragazzi), corrispondente alla saldatura delle epifisi.

### Dosi consigliate nei bambini

Indicazioni	mg/kg di peso corporeo dose giornaliera	mg/m <sup>2</sup> di superficie corporea dose giornaliera
insufficienza dell'ormone della crescita nei bambini	0,025- 0,035	0,7-1,0
Sindrome di Prader Willi nei bambini	0,035	1,0
Sindrome di Turner	0,045-0,050	1,4
Insufficienza renale cronica	0,045-0,050	1,4
Bambini nati piccoli per l'età gestazionale	0,035	1,0

*Deficit di ormone della crescita nel paziente adulto:* Nei pazienti che proseguono la terapia con l'ormone della crescita dopo il GHD in età infantile, la dose raccomandata per ricominciare è 0,2-0,5 mg al giorno. La dose dovrà essere gradualmente aumentata o diminuita in relazione alle necessità dei singoli pazienti, determinate in base alle concentrazioni di IGF-I.

Nei pazienti con insorgenza di GHD in età adulta, la terapia va iniziata con una dose bassa, 0,15-0,3 mg al giorno che dovrà essere gradualmente aumentata in relazione alle necessità individuali dei singoli pazienti, determinate in base alle concentrazioni di IGF-I.

In entrambi i casi l'obiettivo del trattamento è l'ottenimento di valori di concentrazioni del fattore di crescita IGF-I entro le 2 SDS del valore medio corretto per l'età. Nei pazienti con concentrazioni normali di IGF-I all'inizio del trattamento, l'ormone della crescita deve essere somministrato fino ad ottenere valori di IGF-I tendenti al limite superiore dell'intervallo di normalità, senza superare le 2 SDS. Per la titolazione del dosaggio si possono anche usare come riferimento la risposta clinica e gli effetti collaterali. E' noto che vi sono pazienti con GHD per i quali i valori di IGF-I non si normalizzano nonostante la buona risposta clinica e di conseguenza in questi casi non è necessario aumentare il dosaggio. La dose di mantenimento raramente supera 1,0 mg al giorno.

Le donne possono necessitare di dosaggi più elevati rispetto agli uomini per i quali è dimostrata un'aumentata sensibilità nel tempo dell'IGF-I. Pertanto, può sussistere il rischio che le donne, specialmente quelle sottoposte a terapia sostitutiva estrogenica orale, possano assumere un dosaggio insufficiente; lo stesso dosaggio potrebbe invece risultare eccessivo per gli uomini.

L'accuratezza della dose di ormone della crescita dovrà, pertanto, essere controllata ogni sei mesi. Dato che la produzione di ormone della crescita fisiologica diminuisce con l'età, la dose necessaria si riduce. Nei pazienti di età superiore a 60 anni, la terapia va iniziata con una dose di 0,1-0,2 mg al giorno che dovrà essere gradualmente aumentata in relazione alle necessità dei singoli pazienti. Si deve utilizzare la dose minima efficace. La dose di mantenimento raramente supera 0,5 mg al giorno.

#### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La somatotropina non deve essere utilizzata se vi è evidenza di un'attività tumorale. I tumori intracranici devono essere inattivi e la terapia antitumorale deve essere completata prima di iniziare la terapia con l'ormone della crescita. In caso di crescita tumorale è necessario interrompere il trattamento.

GENOTROPIN non deve essere usato per promuovere la crescita in pazienti con saldatura dell'epifisi.

Non devono essere trattati con GENOTROPIN i pazienti in condizioni cliniche critiche che soffrono di complicazioni a seguito di intervento chirurgico a cuore aperto, interventi all'addome, traumi

accidentali multipli, deficit respiratorio acuto o condizioni simili (per quanto riguarda i pazienti in trattamento con terapia sostitutiva, vedere paragrafo 4.4).

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Diagnosi e Terapia con GENOTROPIN devono essere promosse e monitorate da medici qualificati con la necessaria esperienza nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti per i quali sia indicato l'uso terapeutico.

La miosite è un evento avverso molto raro che può essere correlato al conservante metacresolo. In caso di mialgia o dolore eccessivo nella sede dell'iniezione, deve essere presa in considerazione la possibilità di miosite e se confermata, deve essere usata una confezione di GENOTROPIN senza metacresolo.

E' necessario non superare la dose giornaliera massima consigliata (vedere paragrafo 4.2).

##### Sensibilità all'insulina

La somatropina può ridurre la sensibilità all'insulina. Nei pazienti con diabete mellito può essere necessario un aggiustamento della dose di insulina, nel momento in cui viene istituita una terapia con somatropina. I pazienti con diabete, intolleranza al glucosio, o con fattori di rischio aggiuntivi per il diabete devono essere monitorati attentamente durante la terapia con somatropina.

##### Funzionalità tiroidea

L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea da T4 a T3 che può risultare in una riduzione della concentrazione di T4 ed un aumento di T3 nel siero. I livelli periferici dell'ormone tiroideo sono rimasti entro i limiti di riferimento nella maggior parte dei soggetti sani mentre teoricamente l'ipotiroidismo può svilupparsi in soggetti con ipotiroidismo subclinico. Quindi il controllo della funzionalità tiroidea deve essere effettuato in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo in terapia sostitutiva standard, gli effetti potenziali del trattamento con ormone della crescita sulla funzionalità tiroidea devono essere attentamente monitorati.

##### Iposurrenalismo

L'introduzione del trattamento con somatropina può causare l'inibizione della 11 $\beta$ HSD-1 e la riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo. Nei pazienti trattati con somatropina, l'ipoadrenalismo centrale (secondario) non precedentemente diagnosticato può rendersi manifesto e può essere necessaria una terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Inoltre, i pazienti trattati con terapia sostitutiva con glucocorticoidi per iposurrenalismo precedentemente diagnosticato possono avere bisogno di un aumento della dose di mantenimento o della dose da stress, dopo l'inizio del trattamento con somatropina (vedere paragrafo 4.5).

##### Utilizzo con la terapia estrogenica orale

Se una donna in trattamento con somatropina inizia una terapia orale con estrogeni, può essere necessario aumentare la dose di somatropina per mantenere i livelli sierici di IGF-1 entro il normale range per età. Viceversa, se una donna in trattamento con somatropina interrompe la terapia orale con estrogeni, può essere necessario ridurre la dose di somatropina per evitare un eccesso di ormone della crescita e / o effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.5).

Nel deficit dell'ormone della crescita secondario al trattamento di malattie di natura maligna si raccomanda di fare particolare attenzione per rilevare eventuali sintomi di recidiva della neoplasia. In bambini sopravvissuti al cancro, è stato riportato un aumentato rischio di una seconda neoplasia nei pazienti trattati con somatropina dopo prima neoplasia. I tumori intracranici, in particolare i meningiomi, nei pazienti trattati con radiazioni alla testa per la prima neoplasia, sono la più comune di queste seconde neoplasie.



Nei pazienti affetti da disturbi del sistema endocrino, compreso il deficit dell'ormone della crescita, può verificarsi lo slittamento dell'epifisi dell'anca più frequentemente che nel resto della popolazione.

Ogni eventuale episodio di claudicatio insorto nei bambini durante la terapia con somatropina deve essere controllato clinicamente.

#### Ipertensione endocranica benigna

In caso di cefalea grave o ricorrente, disturbi alla vista, nausea e/o vomito si consiglia di eseguire una fondoscopia per rilevare l'eventuale presenza di edema papillare. Nel caso questo venga diagnosticato si deve considerare una diagnosi di ipertensione endocranica benigna e, se del caso, la terapia con ormone della crescita deve essere interrotta.

Attualmente non sono ancora disponibili sufficienti informazioni per poter dare un avvertimento specifico sulla continuazione del trattamento con ormone della crescita nei pazienti in cui l'ipertensione endocranica è risolta. Se la terapia con ormone della crescita viene ripristinata è necessario un attento monitoraggio del paziente per rilevare eventuali sintomi di ipertensione endocranica.

#### Leucemia

La leucemia è stata riscontrata in un piccolo numero di pazienti con un deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina. Tuttavia, non vi è evidenza che l'incidenza di leucemia aumenti in soggetti che hanno assunto l'ormone della crescita senza fattori di predisposizione.

#### Anticorpi

Come per tutti i prodotti contenenti somatropina, una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi verso GENOTROPIN. GENOTROPIN ha dato luogo alla formazione di anticorpi in circa l'1% dei pazienti. La capacità legante di questi anticorpi è bassa e non vi è alcun effetto sul tasso di crescita. Devono essere effettuati test per gli anticorpi anti somatropina in pazienti con una mancata risposta al farmaco altrimenti inspiegabile.

#### Pazienti anziani

Vi è un'esperienza limitata nel trattamento di pazienti di età superiore a 80 anni. I pazienti anziani possono essere più sensibili all'azione di GENOTROPIN e di conseguenza più esposti all'insorgenza di reazioni avverse.

#### Condizioni cliniche critiche

Gli effetti di GENOTROPIN sulla guarigione sono stati studiati in due studi controllati con placebo effettuati su 522 pazienti adulti in condizioni cliniche critiche che soffrivano di complicazioni a seguito di interventi chirurgici a cuore aperto, interventi addominali, traumi accidentali multipli o deficit respiratorio acuto. La mortalità è stata maggiore nei pazienti trattati con somministrazioni giornaliere di GENOTROPIN 5,3 o 8 mg rispetto ai pazienti trattati con placebo, 42% rispetto al 19%. Sulla base di questa informazione, questo tipo di pazienti non deve essere trattato con GENOTROPIN. Poiché non sono disponibili informazioni sulla sicurezza della terapia sostitutiva con ormone della crescita in pazienti in condizioni cliniche critiche, devono essere valutati i benefici di un trattamento continuato in questa situazione rispetto ai rischi potenziali.

Deve essere valutato il possibile beneficio derivante dal trattamento con GENOTROPIN rispetto al rischio potenziale in tutti i pazienti che sviluppano altre o simili patologie acute critiche.

#### Pancreatite

Sebbene rara, deve essere presa in considerazione la pancreatite nei pazienti trattati con somatropina, specialmente nei bambini che sviluppano dolore addominale.

#### Sindrome di Prader-Willi

Nei pazienti con Sindrome di Prader-Willi, la terapia deve essere sempre abbinata ad una dieta ipocalorica.

Sono stati segnalati casi di decesso associati all'uso dell'ormone della crescita in pazienti pediatriche affette da Sindrome di Prader-Willi, con uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave, (pazienti nei quali il rapporto peso/altezza supera il 200%), storia di compromissione della funzionalità respiratoria o apnea notturna, o infezione respiratoria non identificata. I pazienti con uno o più di questi fattori di rischio possono essere esposti ad un rischio maggiore.

Prima di iniziare il trattamento con la somatropina in pazienti con Sindrome di Prader-Willi, devono essere valutati segnali di ostruzione delle vie respiratorie superiori, apnea notturna, o infezioni respiratorie.

Se in corso di valutazione dell'ostruzione delle vie respiratorie superiori si osservano segni patologici, il bambino deve essere indirizzato ad uno specialista in otorinolaringoiatria per il trattamento e la risoluzione del disturbo respiratorio prima di iniziare il trattamento con l'ormone della crescita.

Prima dell'inizio del trattamento con l'ormone della crescita deve essere valutata la presenza di apnea notturna mediante metodi riconosciuti quali la polisonnografia o l'ossimetria notturna; in caso di sospetta apnea notturna, deve esserne effettuato il monitoraggio.

Se durante il trattamento con somatropina i pazienti mostrano segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori (inclusi l'insorgenza o aggravamento del russamento) il trattamento deve essere interrotto e deve essere eseguita una nuova valutazione otorinolaringoiatrica.

Tutti i pazienti affetti da Sindrome di Prader-Willi con sospetta apnea notturna devono essere monitorati.

I pazienti devono essere monitorati per quanto riguarda i segnali di infezioni respiratorie, che devono essere diagnosticate prima possibile e trattate in modo aggressivo.

Tutti i pazienti con Sindrome di Prader-Willi devono inoltre essere sottoposti a controllo attento del peso prima e durante il trattamento con l'ormone della crescita.

La scoliosi è frequente nei pazienti con Sindrome di Prader-Willi. La scoliosi può progredire in qualsiasi bambino con una crescita rapida. Durante il trattamento bisogna monitorare i segni di scoliosi.

Vi è un'esperienza limitata nel trattamento prolungato di pazienti adulti e di pazienti con Sindrome di Prader-Willi.

#### Bambini nati piccoli per l'età gestazionale

Prima di iniziare il trattamento devono essere escluse altre cause o trattamenti che possano spiegare il disturbo della crescita nei bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA).

Nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), si raccomanda di controllare i livelli di insulina e di glucosio a digiuno prima dell'inizio della terapia e, successivamente, una volta l'anno. Nei pazienti a maggior rischio di sviluppare diabete mellito (es. anamnesi familiare di diabete, obesità, grave resistenza all'insulina, acantosi nigricans) deve essere effettuata la curva da carico orale al glucosio (OGTT). Nel caso di presenza di diabete conclamato, l'ormone della crescita non deve essere somministrato.

Nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) si consiglia di monitorare i livelli di IGF-I prima dell'inizio della terapia e due volte all'anno durante il trattamento. Qualora, in ripetute determinazioni, si riscontrino livelli di IGF-I maggiori di + 2SD rispetto al range di normalità per l'età e lo stadio di

sviluppo puberale, si deve prendere in considerazione il rapporto IGF-I/IGFBP-3 per un'eventuale aggiustamento posologico.

Vi è un'esperienza limitata riguardo l'inizio del trattamento in pazienti SGA vicini all'esordio puberale. È pertanto non raccomandato iniziare il trattamento in questo periodo. Vi è un'esperienza limitata nei pazienti con Sindrome di Silver-Russell.

Nei bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) si può verificare una parziale perdita di parte del beneficio, in termini di guadagno staturale ottenuto con il trattamento con ormone della crescita, se si interrompe la terapia prima del raggiungimento della statura definitiva.

#### Insufficienza renale cronica

Nell'insufficienza renale cronica la funzionalità renale deve essere inferiore al 50% rispetto ai valori normali prima di iniziare la terapia con l'ormone della crescita. Per verificare il disturbo della crescita quest'ultima deve essere monitorata per un anno prima dell'inizio della terapia. Durante questo periodo si deve instaurare e mantenere durante il trattamento, un trattamento conservativo dell'insufficienza renale (che include il controllo dell'acidosi, dell'iperparatiroidismo e dello stato nutrizionale) che deve essere mantenuto durante il trattamento. Il trattamento deve essere sospeso dopo trapianto renale.

Ad ora, non sono disponibili dati sull'altezza finale nei pazienti con insufficienza renale cronica trattati con GENOTROPIN.

#### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose. I pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio possono essere informati che questo medicinale è essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce l'effetto di promozione della crescita dei prodotti a base di somatropina. Nei pazienti con deficit di ormone adrenocorticotropo (ACTH), la terapia sostitutiva con glucocorticoidi deve essere attentamente regolata per evitare qualsiasi effetto inibitorio sulla crescita. Di conseguenza, la crescita dei pazienti trattati con glucocorticoidi deve essere attentamente monitorata per valutarne l'impatto potenziale sulla crescita.

L'ormone della crescita diminuisce la conversione del cortisone in cortisolo e può svelare un ipoadrenalismo centrale non precedentemente diagnosticato o rendere inefficaci bassi dosaggi di terapia sostitutiva con glucocorticoidi. (vedere paragrafo 4.4).

I dati di uno studio sull'interazione effettuato in pazienti adulti con deficit di ormone della crescita indicano che la somministrazione di somatropina può aumentare la clearance di sostanze metabolizzate dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance di sostanze metabolizzate dal citocromo P450 3A4 (steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) può essere particolarmente aumentata per cui i livelli plasmatici di queste sostanze risultano più bassi. Non si conosce il significato clinico di ciò.

Vedere anche il paragrafo 4.4 per quanto riguarda il diabete mellito e i disturbi tiroidei.

Nelle donne in terapia orale sostitutiva con estrogeni, può essere necessaria una dose maggiore di ormone della crescita per raggiungere l'obiettivo del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

Gli studi condotti sugli animali sono insufficienti per valutare gli effetti su gravidanza, sviluppo embriofetale, parto e accrescimento post-natale (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili studi clinici in donne che assumono il farmaco durante la gravidanza. Quindi l'uso di prodotti contenenti somatropina non è consigliato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non adottano opportune misure contraccettive.

#### Allattamento

Non sono stati effettuati studi clinici con prodotti a base di somatropina in donne in allattamento. Non esistono informazioni sul passaggio di somatropina nel latte materno, ma è estremamente improbabile che la proteina nella forma intatta venga assorbita dal tratto gastrointestinale del neonato. Quindi i prodotti a base di somatropina devono essere usati con cautela in donne in allattamento.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

GENOTROPIN non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

I pazienti con deficit dell'ormone della crescita sono caratterizzati da un deficit del volume extracellulare. Una volta iniziato il trattamento con somatropina, questo deficit viene corretto rapidamente. In pazienti adulti sono comuni effetti collaterali collegati a ritenzione idrica, come edema periferico, edema facciale, rigidità muscolo-scheletrica, artralgia, mialgia e parestesia. In genere questi eventi avversi sono lievi o moderati, insorgono nei primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o riducendo la dose.

L'incidenza di questi eventi avversi è correlata alla dose somministrata, all'età del paziente e può essere inversamente legata all'età del paziente al momento dell'insorgenza del deficit di ormone della crescita. Nei bambini questi effetti non sono comuni.

Nell'1% circa di pazienti GENOTROPIN ha causato la formazione di anticorpi la cui capacità legante è bassa e non è stato associato significato clinico alla loro formazione, vedere paragrafo 4.4.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le tabelle 1-6 mostrano le reazioni avverse classificate secondo la Classificazione per sistemi e organi e la frequenza usando la seguente convenzione per ciascuna delle condizioni indicate: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Studi clinici in bambini con GHD

##### Tabella 1

**Trattamento a lungo termine di bambini con disturbo della crescita dovuto a insufficiente iniezione dell'ormone della crescita.**

Classificazione per Sistemi e Organi (SOC)	Molto comune $\geq 1/10$	Comune $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Non comune $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$	Molto raro $< 1/10.000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni,			Leucemia†			

maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo 2
Patologie del sistema nervoso						Parestesia*, ipertensione endocranica benigna
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash** Prurito** Orticaria**			
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa			Artralgia*			Mialgia*, rigidità muscolo-scheletrica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni al sito di iniezione <sup>§</sup>					Edema periferico* Edema facciale*
Esami diagnostici						Diminuzione del cortisolo nel sangue†

\* In generale questi eventi avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento, e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di questi eventi avversi è correlata alla dose somministrata, all'età dei pazienti, ed è possibile che sia inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

\*\* Reazioni Avverse da Farmaco (ADR) identificate nel periodo post-Commercializzazione.

§ Sono state riportate nei bambini reazioni transitorie al sito di iniezione.

‡ Il significato clinico è sconosciuto.

† Segnalata in bambini con deficit dell'ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza sembra essere simile a quella presente nei bambini senza deficit dell'ormone della crescita.

### **Studi clinici in bambini con Sindrome di Turner**

#### **Tabella 2**

#### **Trattamento a lungo termine di bambini con disturbo della crescita associato a Sindrome di Turner**

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comune	Comune ≥ 1/100,	Non comune ≥ 1/1.000,	Raro ≥ 1/10.000,	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza
--------------------------------------	--------------	--------------------	--------------------------	---------------------	--------------------------	------------------------

(SOC)	≥ 1/10	< 1/10	< 1/100	< 1/1.000		non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia†
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo 2
Patologie del sistema nervoso						Parestesia*, ipertensione endocranica benigna
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						Rash** Prurito** Orticaria**
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa	Artralgia*					Mialgia*, rigidità muscolo-scheletrica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						Edema periferico*, edema facciale*, reazioni al sito di iniezione <sup>s</sup>
Esami diagnostici						Diminuzione del cortisolo nel sangue‡

\* In generale questi eventi avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento, e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di questi eventi avversi è correlata alla dose somministrata, all'età dei pazienti, e probabilmente inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

\*\* Reazioni Avverse da Farmaco (ADR) identificate nel periodo post-commercializzazione.

§ Sono state riportate nei bambini reazioni transitorie al sito di iniezione.

‡ Il significato clinico è sconosciuto.

† Segnalata in bambini con deficit dell'ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza sembra essere simile a quella presente nei bambini senza deficit dell'ormone della crescita.

### Studi clinici in bambini con insufficienza renale cronica

**Tabella 3**

**Trattamento a lungo termine di bambini con disturbo della crescita associato a insufficienza renale cronica**

Classificazione per Sistemi e Organi (SOC)	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, <1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia†
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo 2
Patologie del sistema nervoso						Parestesia*, ipertensione endocranica benigna
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash**				Prurito** Orticaria**
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa						Artralgia*, mialgia*, rigidità muscolo-scheletrica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni al sito di iniezione <sup>s</sup>				Edema periferico*, edema facciale*
Esami diagnostici						Diminuzione del cortisolo nel sangue†

\* In generale questi eventi avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento, e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di questi eventi avversi è correlata alla dose somministrata, all'età dei pazienti, ed è possibile che sia inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

\*\* Reazioni Avverse da Farmaco (ADR) identificate nel periodo post-commercializzazione.

\$ Sono state riportate nei bambini reazioni transitorie al sito di iniezione.

‡ Il significato clinico è sconosciuto.

† Segnalata in bambini con deficit dell'ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza sembra essere simile a quella presente nei bambini senza deficit dell'ormone della crescita.

### **Studi clinici in bambini con SGA**

#### **Tabella 4**

#### **Trattamento a lungo termine di bambini con disturbo della crescita nati piccoli per l'età gestazionale**

Classificazione per Sistemi e Organi (SOC)	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia†
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo 2
Patologie del sistema nervoso						Parestesia*, ipertensione endocranica benigna
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash** Orticaria**	Prurito**			
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa			Artralgia*			Mialgia*, rigidità muscolo-scheletrica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia			
Patologie		Reazioni al				Edema



sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		sito di iniezione <sup>§</sup>				periferico*, edema facciale*
Esami diagnostici						Diminuzione del cortisolo nel sangue‡

\* In generale questi eventi avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento, e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di questi eventi avversi è correlata alla dose somministrata, all'età dei pazienti, ed è possibile che sia inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

\*\* Reazioni Avverse da Farmaco (ADR) identificate nel periodo post-commercializzazione.

§ Sono state riportate nei bambini reazioni transitorie al sito di iniezione.

‡ Il significato clinico è sconosciuto.

† Segnalata in bambini con deficit dell'ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza sembra essere simile a quella presente nei bambini senza deficit dell'ormone della crescita.

### **Studi clinici nella sindrome di Prader-Willi (PWS)**

#### **Tabella 5**

#### **Trattamento a lungo termine e miglioramento della composizione corporea in bambini con disturbo della crescita associata a sindrome di Prader-Willi**

Classificazione per Sistemi e Organi (SOC)	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia†
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo 2
Patologie del sistema nervoso		Parestesia*, ipertensione endocranica benigna				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash**				Prurito** Orticaria**

Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		Artralgia*, Mialgia*				Rigidità muscolo-scheletrica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico*				Edema facciale*, reazioni al sito di iniezione <sup>§</sup>
Esami diagnostici						Diminuzione del cortisolo nel sangue <sup>‡</sup>

\* In generale questi eventi avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento, e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di questi eventi avversi è correlata alla dose somministrata, all'età dei pazienti, ed è possibile che sia inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

\*\* Reazioni Avverse da Farmaco (ADR) identificate nel periodo post-commercializzazione.

§ Sono state riportate nei bambini reazioni transitorie al sito di iniezione.

‡ Il significato clinico è sconosciuto.

† Segnalata in bambini con deficit dell'ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza sembra essere simile a quella presente nei bambini senza deficit dell'ormone della crescita.

### **Studi clinici in adulti con GHD**

**Tabella 6**  
**Terapia sostitutiva in adulti con deficit dell'ormone della crescita**

Classificazione per Sistemi e Organi (SOC)	Molto comune ≥ 1/10	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100	Raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo 2
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						Rash** Prurito** Orticaria**

Patologie del sistema nervoso		Parestesia*, sindrome del tunnel carpale				Ipertensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa	Artralgia*	Mialgia*, rigidità muscolo-scheletrica*				
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico*					Edema facciale*, reazioni al sito di iniezione <sup>§</sup>
Esami diagnostici						Diminuzione del cortisolo nel sangue <sup>‡</sup>

\* In generale questi eventi avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento, e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di questi eventi avversi è correlata alla dose somministrata, all'età dei pazienti, ed è possibile che sia inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

\*\* Reazioni Avverse da Farmaco (ADR) identificate nel periodo post-commercializzazione.

§ Sono state riportate nei bambini reazioni transitorie al sito di iniezione.

‡ Il significato clinico è sconosciuto.

#### Riduzione dei livelli sierici di cortisolo

E' stato riportato che la somatotropina riduce i livelli plasmatici di cortisolo, probabilmente influenzando le proteine trasportatrici o aumentando la clearance epatica. La rilevanza clinica di questi risultati può essere limitata. Ciononostante, la terapia sostitutiva con corticosteroidi deve essere ottimizzata prima di iniziare la terapia con GENOTROPIN.

#### Sindrome di Prader-Willi

Durante l'esperienza successiva alla commercializzazione sono stati segnalati rari casi di morte improvvisa in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi trattati con somatotropina, sebbene non sia stata dimostrata una relazione causale.

#### Leucemia

Alcuni casi di leucemia (rari o molto rari) sono stati riportati in bambini con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali erano stati trattati con somatotropina e inclusi tra le segnalazioni a seguito della commercializzazione. Tuttavia, non c'è nessuna dimostrazione di un aumento del rischio di leucemia in assenza di fattori predisponenti, quali trattamento radiante al cervello o alla testa.

## Scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e malattia di Legg-Calvé-Perthes

Scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e malattia di Legg-Calvé-Perthes sono stati segnalati nei bambini trattati con l'ormone della crescita. Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale si verifica più frequentemente nei casi di patologie endocrine mentre la malattia di Legg-Calvé-Perthes è più frequente nei casi di bassa statura. Tuttavia, non è noto se queste due patologie siano più frequenti o meno durante il trattamento con somatropina. La relativa diagnosi deve essere presa in considerazione nei bambini che presentano fastidio o dolore all'anca o al ginocchio.

### Altre reazioni avverse al farmaco

Altre reazioni avverse al farmaco possono essere considerate effetti di classe della somatropina, come: possibile iperglicemia causata da ridotta sensibilità all'insulina, diminuzione del livello di tirosina libera e ipertensione endocranica benigna.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi:*

Il sovradosaggio acuto può determinare inizialmente uno stato di ipoglicemia e successivamente di iperglicemia. Il sovradosaggio a lungo termine può provocare segni e sintomi simili agli effetti provocati da quantità eccessive di ormone della crescita umano.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi  
Codice ATC: H01AC01

Somatropina è un potente ormone metabolico importante per il metabolismo dei lipidi, carboidrati e proteine. Nei bambini con insufficiente secrezione dell'ormone della crescita, la somatropina stimola la crescita lineare e aumenta la velocità di crescita.

Negli adulti, come nei bambini, somatropina mantiene normale la composizione corporea attraverso l'aumento della ritenzione dell'azoto e la stimolazione dell'accrescimento muscolo-scheletrico e attraverso la mobilizzazione del grasso corporeo. Il tessuto adiposo viscerale reagisce particolarmente alla somatropina. Oltre ad aumentare la lipolisi, somatropina diminuisce l'accumulo dei trigliceridi nelle riserve di grassi. Le concentrazioni sieriche di IGF-I e IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3) vengono aumentate dalla somatropina.

Sono inoltre state dimostrate le seguenti azioni:

- Metabolismo dei lipidi: Somatropina induce i recettori epatici di colesterolo LDL e influisce sul profilo dei lipidi sierici e delle lipoproteine sieriche. In genere la somministrazione di somatropina a

pazienti con deficit dell'ormone della crescita porta a una riduzione di LDL e di apolipoproteina B sieriche. Si può anche osservare una riduzione del colesterolo totale sierico.

- Metabolismo dei carboidrati: Somatropina aumenta l'insulina ma la glicemia a digiuno rimane di solito invariata.

Nei bambini affetti da ipopituitarismo può comparire una ipoglicemia a digiuno. Questa condizione è annullata dalla somatropina.

- Metabolismo dell'acqua e dei minerali: Il deficit di ormone della crescita è associato alla diminuzione del plasma e dei volumi extracellulari. Entrambi aumentano rapidamente dopo trattamento con somatropina. Somatropina induce ritenzione di sodio, potassio e fosforo.

- Metabolismo delle ossa: Somatropina stimola il turnover del tessuto osseo scheletrico. Somministrazioni di somatropina a lungo termine a pazienti affetti da deficit dell'ormone della crescita con osteopenia portano ad un aumento del contenuto minerale osseo e della densità delle strutture sottoposte al carico del peso.

- Capacità fisica: La forza muscolare e la capacità di esercizio fisico migliorano dopo un trattamento con somatropina a lungo termine. Somatropina aumenta anche la gittata cardiaca, ma non è stato ancora chiarito il meccanismo. Una diminuzione nella resistenza vascolare periferica può contribuire a questo effetto.

Negli studi clinici condotti sui bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), sono state utilizzate dosi di 0,033 e 0,067 mg/kg di peso corporeo al giorno per il trattamento fino al raggiungimento della statura definitiva. In 56 pazienti trattati in modo continuativo fino al raggiungimento della statura (quasi) definitiva, la modifica del valore medio dell'altezza dall'inizio del trattamento è stato di +1,90 SDS (0,033 mg/kg di peso corporeo al giorno) e di + 2,19 SDS (0,067 mg/kg di peso corporeo al giorno). I dati presenti in letteratura riguardanti bambini SGA che non hanno ricevuto trattamento e che non hanno manifestato un iniziale recupero spontaneo del ritardo di crescita, suggeriscono la comparsa successiva di un guadagno staturale di +0,5 SDS.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

Dopo somministrazione sottocutanea la biodisponibilità di somatropina è circa l'80%, sia in soggetti sani che in pazienti con deficit dell'ormone della crescita. Una somministrazione sottocutanea di 0,035 mg/kg di somatropina dà luogo a valori plasmatici di C<sub>max</sub> e t<sub>max</sub> in un intervallo di 13-35 ng/ml e di 3-6 ore rispettivamente.

### *Eliminazione*

L'emivita terminale media di somatropina dopo somministrazione endovenosa in adulti con deficit dell'ormone della crescita è di circa 0,4 ore. Comunque, dopo somministrazione sottocutanea l'emivita è di 2-3 ore. La differenza osservata è probabilmente dovuta al lento assorbimento dal sito di iniezione dopo somministrazione sottocutanea.

### *Sottopopolazione*

Dopo somministrazione sottocutanea la biodisponibilità assoluta di somatropina sembra essere simile in maschi e femmine.

Non sono disponibili o sono incomplete le informazioni sulla farmacocinetica di somatropina nella popolazione anziana ed infantile, nelle diverse razze ed in pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi sulla tossicità generale, tollerabilità locale e sulla tossicità sulla riproduzione non hanno evidenziato effetti rilevanti dal punto di vista clinico. Studi di genotossicità in vitro ed in vivo su mutazioni genetiche e sull'induzione di aberrazioni cromosomiche sono risultati negativi.

E' stato osservato un aumento della fragilità cromosomica in uno studio in vitro sui linfociti prelevati da pazienti dopo trattamento a lungo termine con somatropina e dopo l'aggiunta di bleomicina, farmaco radiomimetico. Non è chiaro il significato clinico di tale risultato.

In un altro studio non è stato riscontrato un aumento delle anomalie cromosomiche nei linfociti di pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con somatropina.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Per l'elenco delle presentazioni vedere paragrafo 2

#### Presentazioni 1-2:

##### Polvere (scomparto anteriore):

glicina (E640)  
sodio fosfato monobasico anidro (E339)  
sodio fosfato bibasico anidro (E339)  
mannitolo (E421)

##### Solvente (scomparto posteriore):

Acqua per preparazioni iniettabili  
mannitolo (E421)  
metacresolo

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

#### Periodo di validità dopo la ricostituzione

La stabilità chimica e fisica dopo ricostituzione è stata dimostrata per 4 settimane a temperatura compresa tra +2°C - +8°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto, una volta ricostituito, può essere conservato ad una temperatura compresa tra +2°C - +8°C per 4 settimane. Altre condizioni e tempi di conservazione dopo ricostituzione sono di responsabilità dell'utilizzatore.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima della ricostituzione: Conservare in frigorifero (+2°C - +8°C), o per un periodo massimo di 1 mese a temperatura uguale o inferiore a +25°C. Tenere la cartuccia a due scomparti/la penna preriempita nell'astuccio per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo ricostituzione: Conservare in frigorifero (+2°C - +8°C). Non congelare. Tenere la cartuccia a due scomparti/la penna preriempita nel confezionamento esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere e 1 ml di solvente in una cartuccia di vetro a due scomparti (vetro tipo I) separati da un pistone di gomma (bromobutile). La cartuccia è sigillata ad una estremità con un disco di gomma (bromobutile) ed un tappo di alluminio, ed all'altra estremità con un tappo di gomma (bromobutile). La cartuccia a due scomparti è fornita per l'utilizzo in un dispositivo riutilizzabile per l'iniezione, GENOTROPIN Pen, oppure un dispositivo per ricostituzione, GENOTROPIN Mixer, o sigillata in una penna preriempita multidose monouso, GoQuick.

Le GENOTROPIN Pen hanno diversi colori, e per dare la corretta dose devono essere utilizzate con la cartuccia a due scomparti per GENOTROPIN del colore corrispondente. GENOTROPIN Pen 5,3 (blu) deve essere utilizzata con la cartuccia GENOTROPIN 5,3 mg (blu). GENOTROPIN Pen 12 (viola) deve essere utilizzata con la cartuccia GENOTROPIN 12,0 mg (viola).

La penna preriempita GoQuick da 5,3 mg è di colore blu. La penna preriempita GoQuick da 12 mg è di colore viola.

Presentazioni	Confezioni
1	1 x 5,3 mg; 1 x 5,3 mg penna preriempita; 5 x 5,3 mg penne preriempite
2	1 x 12 mg; 5 x 12 mg; 1 x 12 mg penna preriempita; 5 x 12 mg penne preriempite

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere ricostituita solo con l'apposito solvente fornito.

Cartuccia a due scomparti: la soluzione si prepara avvitando le parti del dispositivo per la ricostituzione o il dispositivo per iniezione o la penna preriempita GoQuick, in modo da miscelare il solvente e la polvere nella cartuccia a due scomparti. Sciogliere il prodotto capovolgendo delicatamente. Non agitare con forza perché il principio attivo può denaturarsi. La soluzione ricostituita è quasi incolora o leggermente opalescente. Prima dell'uso la soluzione ricostituita deve essere controllata e devono essere usate solo le soluzioni limpide e senza particelle.

Le istruzioni dettagliate sulla preparazione e la somministrazione del prodotto Genotropin ricostituito vengono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 3, "Iniezione di Genotropin" e nelle Istruzioni per l'Uso fornite con il particolare dispositivo che si sta per utilizzare.

Quando si usa un dispositivo per iniezione l'ago per iniezione deve essere avvitato prima della ricostituzione.

*Indicazioni per lo smaltimento*: Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Le penne preriempite GoQuick vuote non devono mai essere nuovamente riempite e devono essere adeguatamente smaltite.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo 71  
04100 Latina

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Genotropin 5,3 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile - 1 cartuccia, A.I.C. 026844098

Genotropin 12 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile - 1 cartuccia, A.I.C. 026844163

Genotropin 12 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile - 5 cartucce A.I.C. 026844175

Genotropin 5,3 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile - 1 penna Goquick preriempita con cartuccia doppia camera, A.I.C. 026844340

Genotropin 5,3 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile - 5 penne Goquick preriempite con cartuccia doppia camera, A.I.C. 026844353

Genotropin 12 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile - 1 penna Goquick preriempita con cartuccia doppia camera, A.I.C. 026844365

Genotropin 12 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile - 5 penne Goquick preriempite con cartuccia doppia camera, A.I.C. 026844 377

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data del rinnovo europeo: Febbraio 2010

Genotropin 5,3 mg

Genotropin 12 mg, 1 cartuccia

Genotropin 12 mg, 5 cartucce

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**