

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Omnitrope 1,3 mg/ml in polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo ricostituzione, un flaconcino contiene 1,3 mg di somatropina* (corrispondenti a 4 UI) per ml.

* prodotta da *Escherichia coli* con tecniche di DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è bianca.

Il solvente è limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lattanti, bambini e adolescenti

- Disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita (*growth hormone deficiency*, GHD).
- Disturbi della crescita associati alla sindrome di Turner.
- Disturbi della crescita associati ad insufficienza renale cronica.
- Disturbi della crescita (punteggio di deviazione standard (SDS) dell'altezza attuale < -2,5 e SDS dell'altezza corretta in base alla statura dei genitori < -1) in bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (SD), che non abbiano presentato una ripresa della crescita (velocità di crescita dell'altezza SDS < 0 durante l'ultimo anno) nei primi 4 anni o successivamente.
- Sindrome di Prader-Willi (PWS) per il miglioramento della crescita e della struttura corporea. La diagnosi di PWS deve essere confermata da analisi genetiche appropriate.

Adulti

- Terapia sostitutiva in adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita.
- *Esordio in età adulta*: pazienti affetti da grave deficit dell'ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli dovuti a una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, che presentano la carenza di almeno un ormone pituitario noto, che non sia la prolattina. Questi pazienti devono effettuare un test dinamico idoneo per la conferma della diagnosi o per l'esclusione del deficit dell'ormone della crescita.
- *Esordio in età infantile*: pazienti con deficit dell'ormone della crescita durante l'infanzia per cause congenite, genetiche, acquisite o idiopatiche. Nei pazienti con GHD a esordio in età infantile, la capacità di secrezione dell'ormone della crescita deve essere riesaminata dopo il completamento dello sviluppo in altezza. Nei pazienti con alta probabilità di GHD persistente, ad esempio a seguito di cause congenite o di una patologia o lesione ipofisaria/ipotalamica, un SDS < -2 del fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I) in assenza di trattamento con l'ormone della crescita per almeno 4 settimane deve essere considerato una prova sufficiente di GHD marcata.

In tutti gli altri pazienti devono essere effettuati dosaggi dell'IGF-I e un test di stimolazione dell'ormone della crescita.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La diagnosi e la terapia con somatropina devono essere iniziate e seguite da personale medico qualificato e con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con disturbi della crescita.

Posologia

Popolazione pediatrica

La posologia e il regime di somministrazione devono essere personalizzati.

Disturbi della crescita dovuti a secrezione insufficiente dell'ormone della crescita nei pazienti pediatrici

In genere si raccomanda una dose pari a 0,025 - 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 0,7 - 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Sono state usate anche dosi più elevate.

Se la GHD a esordio in età infantile persiste nell'adolescenza, il trattamento deve proseguire per ottenere uno sviluppo somatico completo (ad es. composizione corporea, massa ossea). Per il monitoraggio, il raggiungimento di un picco normale di massa ossea, definito da un punteggio T > -1 (standardizzato rispetto al picco medio di massa ossea nell'adulto, misurato tramite assorbimetria a raggi X a doppia energia tenendo in considerazione il sesso e l'etnia), è uno degli obiettivi terapeutici nel periodo di transizione. Per le indicazioni sul dosaggio si rimanda al paragrafo dedicato agli adulti riportato sotto.

Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della struttura corporea nei pazienti pediatrici

In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Non si deve superare la dose giornaliera di 2,7 mg. Il trattamento non deve essere somministrato ai pazienti pediatrici con velocità di crescita inferiore a 1 cm all'anno e prossimi alla saldatura delle epifisi.

Disturbi della crescita dovuti alla sindrome di Turner

In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die o 1,4 mg/m² di superficie corporea/die.

Disturbi della crescita in pazienti con insufficienza renale cronica

In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die (1,4 mg/m² di superficie corporea/die). Se la velocità di crescita è troppo bassa, possono essere somministrate dosi più elevate. Dopo sei mesi di trattamento può essere necessaria una correzione della dose (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi della crescita in bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)

In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die (1 mg/m² di superficie corporea/die) fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno qualora l'SDS di velocità di crescita fosse inferiore a + 1, se la velocità di crescita fosse < 2 cm/anno e, nel caso fosse necessaria una conferma, se l'età ossea fosse > 14 anni (per le ragazze) o > 16 anni (per i ragazzi) corrispondente alla saldatura delle piastre epifisarie.

Dosi raccomandate nei pazienti pediatrici

Indicazioni	mg/kg di peso corporeo/die	mg/m² di superficie corporea/die
Deficit dell'ormone della crescita	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Sindrome di Prader-Willi	0,035	1,0
Sindrome di Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insufficienza renale cronica	0,045 - 0,050	1,4
Bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)	0,035	1,0

Deficit dell'ormone della crescita in pazienti adulti

Nei pazienti che proseguono la terapia con l'ormone della crescita dopo un GHD con esordio in età infantile, la dose raccomandata per riprendere il trattamento è di 0,2 - 0,5 mg/die. La dose deve essere ridotta o aumentata gradualmente a seconda delle necessità individuali, determinate misurando la concentrazione dell'IGF-I.

Nei pazienti con GHD a esordio in età adulta, la terapia inizia con un basso dosaggio pari a 0,15 - 0,3 mg/die. La dose deve essere aumentata gradualmente in base alle esigenze individuali del paziente, in linea con le concentrazioni di IGF-I.

In entrambi i casi, l'obiettivo del trattamento è il raggiungimento di concentrazioni del fattore di crescita insulino-simile (IGF-I) entro 2 SDS della media corretta per l'età. Ai pazienti con concentrazioni di IGF-I normali all'inizio del trattamento deve essere somministrato l'ormone della crescita fino a un livello di IGF-I entro l'intervallo superiore di normalità, senza superare le 2 SDS. La risposta clinica ed eventuali effetti indesiderati possono influenzare la posologia. È noto che esistono pazienti con GHD in cui i livelli IGF-I non si normalizzano nonostante una buona risposta clinica; questi pazienti non necessitano di un aumento della dose. La dose di mantenimento raramente supera 1,0 mg al giorno. Le donne potrebbero richiedere un dosaggio superiore a quello degli uomini, che mostrano nel tempo una maggiore sensibilità all'IGF-I. Pertanto, esiste la possibilità che le donne vengano sotto dosate, specie se in terapia sostitutiva orale con estrogeni, mentre gli uomini vengano sovradosati. L'accuratezza della dose dell'ormone della crescita, pertanto, deve essere controllata ogni 6 mesi. La produzione fisiologica dell'ormone della crescita diminuisce con l'età, quindi la dose richiesta può essere ridotta.

Popolazioni particolari

Anziani

Nei pazienti di età superiore a 60 anni, la terapia deve iniziare con una dose di 0,1 - 0,2 mg/die, che deve essere aumentata lentamente in base alle necessità individuali. Deve essere utilizzata la minima dose efficace. La dose di mantenimento in questi pazienti non supera in genere 0,5 mg/die.

Modo di somministrazione

L'iniezione deve essere eseguita per via sottocutanea e il sito d'iniezione deve essere variato di volta in volta per evitare lipoatrofia.

Per le istruzioni sull'uso e la manipolazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

La somatropina non deve essere assunta in presenza di una neoplasia in fase attiva. Le neoplasie intracraniche devono essere inattive e comunque il trattamento antitumorale deve essere stato ultimato

prima di iniziare la terapia con GH. Il trattamento deve essere interrotto qualora vi sia evidenza di crescita tumorale.

La somatropina non deve essere utilizzata per stimolare la crescita in bambini con la saldatura delle epifisi.

Pazienti in terapia intensiva che presentino complicanze da chirurgia a cuore aperto, chirurgia addominale maggiore, politraumatismi accidentali, insufficienza respiratoria acuta o situazioni cliniche simili, non devono essere trattati con somatropina (per i pazienti in terapia sostitutiva vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La dose giornaliera massima raccomandata non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2).

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Iposurrenalismo

L'introduzione di un trattamento con somatropina può comportare l'inibizione di 11 β HSD-1 e una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo. Nei pazienti trattati con somatropina, l'ipossurrenalismo centrale (secondario) non diagnosticato in precedenza potrebbe essere scoperto e potrebbe essere richiesta una terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Inoltre, i pazienti trattati con terapia sostitutiva con glucocorticoidi con precedente diagnosi di ipossurrenalismo potrebbero richiedere un aumento della dose di mantenimento o di carico, dopo l'inizio del trattamento con somatropina (vedere paragrafo 4.5).

Uso con terapia orale estrogenica

Se una donna che sta assumendo somatropina inizia una terapia orale con estrogeni, potrebbe essere necessario aumentare la dose di somatropina per mantenere i livelli sierici di IGF-1 entro i limiti normali per l'età. Al contrario, se una donna in trattamento con somatropina interrompe la terapia orale con estrogeni, potrebbe essere necessario ridurre la dose di somatropina per evitare un eccesso di ormone della crescita e/o eventi avversi (vedere paragrafo 4.5).

Sensibilità all'insulina

La somatropina può ridurre la sensibilità all'insulina. Per i pazienti con diabete mellito è possibile che la dose d'insulina debba essere modificata dopo l'inizio della terapia con somatropina. I pazienti con un diabete mellito, intolleranza al glucosio o altri fattori di rischio per il diabete devono essere sottoposti a stretto monitoraggio durante la terapia con somatropina.

Funzione tiroidea

L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di T4 in T3, che può determinare una riduzione del T4 ed un conseguente aumento delle concentrazioni sieriche di T3. Mentre i livelli periferici di ormone tiroideo si sono mantenuti entro i valori di riferimento per i soggetti sani, si può teoricamente sviluppare un ipotiroidismo nei soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico. Perciò, la funzione tiroidea deve essere monitorata in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo e terapia sostitutiva standard, i potenziali effetti del trattamento con l'ormone della crescita sulla funzione tiroidea devono essere monitorati strettamente.

Tumori

In pazienti con deficit dell'ormone della crescita secondario a trattamento di patologia neoplastica, prestare particolare attenzione alla possibile insorgenza di eventuali recidive. Nei soggetti sopravvissuti a un tumore maligno dell'infanzia è stato segnalato un aumento del rischio di una seconda neoplasia nei pazienti trattati con somatropina dopo la prima neoplasia. I tumori intracranici, in particolare meningiomi, sono stati il tipo più comune di seconda neoplasia nei pazienti sottoposti a radioterapia del capo per il trattamento della prima neoplasia.

Scivolamento dell'epifisi femorale

Nei pazienti affetti da disturbi endocrini, incluso il deficit dell'ormone della crescita, si può verificare lo slittamento delle epifisi dell'anca più frequentemente che nella popolazione generale. I pazienti che zoppicano in corso di terapia con somatropina devono essere sottoposti ad una valutazione clinica.

Iperensione endocranica benigna

In caso di cefalea grave o ricorrente, alterazione del visus, nausea e/o vomito, si raccomanda di effettuare un esame oftalmoscopico per accertare l'eventuale presenza di papilledema e, nel caso in cui ciò sia confermata, si può prendere in considerazione un'eventuale diagnosi di ipertensione endocranica benigna che comporterebbe l'interruzione del trattamento con somatropina. I dati attualmente a disposizione non sono sufficienti per consigliare un'eventuale continuazione del trattamento con l'ormone della crescita in pazienti con ipertensione endocranica risolta. Pertanto, se il trattamento viene ripreso, il paziente va attentamente controllato per valutare l'insorgenza di un'eventuale sintomatologia ipertensiva.

Leucemia

In un numero ridotto di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina, è stata osservata leucemia. Tuttavia, non vi è evidenza di un aumento dell'incidenza di leucemia nei pazienti trattati con ormone della crescita senza fattori predisponenti.

Anticorpi

Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi contro Omnitrope. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è bassa e non sono stati osservati effetti sulla velocità di crescita. La ricerca degli anticorpi anti-somatropina deve essere effettuata in tutti i pazienti che inspiegabilmente non rispondono alla terapia.

Pancreatite

Anche se rare, è necessario prendere in considerazione la possibilità di pancreatiti nei pazienti, specialmente nei bambini, trattati con somatropina che manifestano dolori addominali.

Scoliosi

È noto che la scoliosi si manifesta più frequentemente in alcuni gruppi di pazienti trattati con somatropina. Inoltre, in qualsiasi bambino una crescita rapida può causare la progressione della scoliosi. Non è dimostrato che la somatropina aumenti l'incidenza o la gravità della scoliosi. Durante il trattamento i segni di scoliosi devono essere monitorati.

Situazioni critiche acute

Gli effetti della somatropina sul recupero funzionale sono stati valutati in due studi controllati verso placebo condotti su 522 pazienti adulti in condizioni estremamente critiche con complicanze derivanti da operazioni chirurgiche a cuore aperto od addominali, politraumatismi accidentali o stress respiratorio acuto. La mortalità è risultata più elevata (42% contro 19%) nel gruppo di pazienti trattati con 5,3 o 8 mg/die di somatropina rispetto ai pazienti trattati con placebo. Sulla base di queste informazioni, questi particolari pazienti non devono essere trattati con somatropina. Non essendo disponibili informazioni riguardo alla sicurezza della terapia sostitutiva con l'ormone della crescita in

pazienti che si trovano in situazioni cliniche critiche, il rapporto beneficio/rischio di un proseguimento della terapia, deve essere valutato con estrema attenzione.

Lo stesso approccio va applicato a tutti i pazienti che si trovassero in situazioni cliniche critiche simili o di tipo differente.

Pazienti anziani

L'esperienza nei pazienti di età superiore agli 80 anni è limitata. I pazienti anziani possono essere più sensibili all'azione di Omnitrope e quindi più predisposti a sviluppare reazioni avverse.

Sindrome di Prader-Willi

Nei pazienti affetti da PWS il trattamento deve essere sempre associato ad una dieta ipocalorica.

Sono stati riportati casi di decessi associati alla terapia con ormone della crescita nei bambini con PWS che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave (pazienti con eccesso di peso/statura del 200%), anamnesi positiva di insufficienza respiratoria o apnea notturna od infezioni respiratorie aspecifiche. I pazienti affetti da PWS e con uno o più di questi fattori di rischio possono presentare un rischio maggiore.

Prima di iniziare la terapia con somatropina i pazienti con PWS devono essere valutati per la diagnosi di un'eventuale ostruzione delle vie respiratorie superiori, apnea notturna o affezioni respiratorie.

In presenza di referti patologici osservati durante la valutazione dei segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori, il bambino deve essere curato da un otorinolaringoiatra per risolvere i disturbi respiratori prima che venga iniziata la terapia con l'ormone della crescita.

L'apnea notturna deve essere diagnosticata prima di iniziare il trattamento con l'ormone della crescita con esami specifici, come la polisonnografia o l'ossimetria notturna, e monitorata in caso di sospetta apnea notturna.

Se durante il trattamento con somatropina i pazienti mostrano segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori (compresa l'insorgenza o l'aumento del russamento), si deve interrompere il trattamento, e deve essere eseguita una nuova valutazione otorinolaringologica.

Tutti i pazienti con PWS devono essere studiati per valutare la possibile presenza di apnea notturna ed opportunamente controllati qualora venisse sospettata. I pazienti devono essere controllati per valutare l'eventuale comparsa di segni di infezioni respiratorie che devono essere diagnosticate quanto prima possibile per poter eseguire un trattamento aggressivo.

Prima e durante il trattamento con ormone della crescita si deve controllare il peso dei pazienti con PWS.

L'esperienza di trattamenti prolungati in adulti e in pazienti con PWS è limitata.

Bambini nati piccoli per l'età gestazionale

In bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), prima di iniziare il trattamento si devono escludere altre ragioni cliniche o situazioni che possano giustificare i disturbi della crescita.

Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare l'insulina a digiuno e la glicemia prima di iniziare il trattamento e con scadenza annuale durante il trattamento. In pazienti a maggior rischio di sviluppare il diabete mellito (ad es. anamnesi familiare di diabete, obesità, insulino-resistenza, acantosi nigricans) si deve eseguire il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT). Nel caso di diabete conclamato, l'ormone della crescita non deve essere somministrato.

Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare il livello di IGF-I prima di iniziare il trattamento e due volte all'anno durante il trattamento. Se dopo ripetute misurazioni i livelli di IGF-I superano di +2 SD i limiti di riferimento per età e stadio puberale, si deve valutare il rapporto IGF-I/IGFBP-3 per la correzione posologica.

Attualmente è molto limitata l'esperienza sulla terapia di pazienti SGA vicino all'esordio puberale; pertanto si raccomanda di non iniziare il trattamento in questo periodo. L'esperienza su pazienti con sindrome di Silver-Russell è limitata.

Parte del guadagno staturale, ottenuto con la terapia con l'ormone della crescita nei bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), può andar perso qualora il trattamento venga interrotto prima del raggiungimento della statura finale.

Insufficienza renale cronica

Nell'insufficienza renale cronica, la funzione renale deve essere inferiore al 50% della norma prima dell'inizio della terapia. Per poter accertare eventuali disturbi della crescita, l'accrescimento deve essere controllato nell'anno precedente l'inizio della terapia. In questo periodo deve essere iniziato un trattamento conservativo dell'insufficienza renale (comprendente il controllo dell'acidosi, dell'iperparatiroidismo e dello stato nutrizionale), che deve proseguire durante la terapia.

Il trattamento deve essere interrotto in occasione del trapianto renale.

Attualmente non sono disponibili dati sulla statura finale dei pazienti con insufficienza renale cronica trattati con Omnitrope.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce l'effetto di promozione della crescita di Omnitrope. Per i pazienti con deficit ACTH deve essere attentamente aggiustata la loro terapia sostitutiva con glucocorticoidi per evitare qualsiasi effetto inibitorio sulla crescita.

L'ormone della crescita diminuisce la conversione del cortisone in cortisolo e potrebbe svelare un iposurrenalismo centrale non precedentemente rilevato o rendere inefficaci le basse dosi di terapia sostitutiva di glucocorticoidi (vedere paragrafo 4.4).

Nelle donne in terapia sostitutiva estrogenica orale, potrebbe essere richiesta una dose più alta di ormone della crescita per raggiungere l'obiettivo terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

I dati derivanti da uno studio interattivo eseguito su adulti con deficit dell'ormone della crescita, suggeriscono che la somministrazione di somatropina può aumentare la clearance dei composti riconosciuti come metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance di composti metabolizzati dal citocromo P450 3A4 (ad es. steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) potrebbe essere particolarmente aumentata con conseguente riduzione dei loro livelli plasmatici. Al momento non si conoscono le implicazioni cliniche di questo fenomeno.

Per quanto riguarda il diabete mellito e i disturbi tiroidei, vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.2 per la terapia sostitutiva estrogenica orale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di somatropina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La somatropina non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non sono stati condotti studi clinici con medicinali contenenti somatropina in donne che allattano. Non è noto se la somatropina sia escreta nel latte materno, ma è piuttosto improbabile che il tratto intestinale del neonato possa assorbirla. Pertanto, Omnitrope deve essere somministrato con cautela a donne durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità con Omnitrope.

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

Omnitrope non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Nei pazienti con carenza dell'ormone della crescita è caratteristico un deficit del volume extracellulare, che viene corretto rapidamente quando si inizia il trattamento con somatropina. Le reazioni avverse dovute alla ritenzione di liquidi, come edema periferico e artralgia sono molto comuni; rigidità muscoloscheletrica, mialgia e parestesia sono comuni. In genere, tali reazioni avverse sono da lievi a moderate, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose.

L'incidenza di tali reazioni avverse è dose-dipendente e correlata all'età del paziente e può essere inversamente correlata all'età del paziente al momento della comparsa del deficit dell'ormone della crescita.

Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e alla loro formazione non è stata associata alcuna variazione clinica, vedere paragrafo 4.4.

b. Tabelle delle reazioni avverse

La Tabella 1 riporta le reazioni avverse elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, secondo la seguente convenzione: 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) per ognuna delle condizioni indicate.

Tabella 1

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	<u>Non comune</u> : Leucemia ^{†1} <u>Non nota</u> : Leucemia ^{†2,3,4,5}
Patologie endocrine	<u>Non nota</u> : Ipotiroidismo**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<u>Non nota</u> : Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso	<u>Comune</u> : Parestesia*, Ipertensione endocranica benigna ⁵ , Sindrome del tunnel carpale ⁶ <u>Non nota</u> : Ipertensione endocranica benigna ^{1,2,3,4,6} <u>Non nota</u> : Cefalea**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Comune</u> : Eruzione cutanea**, Orticaria** <u>Non comune</u> : Prurito**
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<u>Molto comune</u> : Artralgia* <u>Comune</u> : Mialgia*, Rigidità muscoloscheletrica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<u>Non comune</u> : Ginecomastia**
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Molto comune</u> : Reazione in sede d'iniezione [§] , Edema periferico* <u>Non nota</u> : Edema facciale*
Esami diagnostici	<u>Non nota</u> : Riduzione del cortisolo nel sangue [‡]

¹ Studi clinici in bambini con GHD

² Studi clinici in bambini con sindrome di Turner

³ Studi clinici in bambini con insufficienza renale cronica

⁴ Studi clinici in bambini SGA

⁵ Studi clinici nella PWS

⁶ Studi clinici in adulti con GHD

*In genere, questi effetti 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 tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

** Reazione avversa al farmaco (ADR) identificata successivamente all'immissione in commercio.

§ Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini.

‡ Il significato clinico non è noto

† Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Riduzione dei livelli sierici di cortisolo

È stato osservato che la somatropina riduce i livelli di cortisolo nel siero, eventualmente agendo sulle proteine di trasporto o aumentando la clearance epatica. La rilevanza clinica di questi dati potrebbe essere limitata. Tuttavia, la terapia di sostituzione corticosteroidica deve essere ottimizzata prima di iniziare il trattamento.

Sindrome di Prader-Willi

Nell'esperienza dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi rari di morte improvvisa in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi trattati con somatropina, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione causale.

Leucemia

Casi (rari o molto rari) di leucemia sono stati segnalati in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina e inclusi nell'esperienza dopo l'immissione in commercio. Tuttavia, non vi sono evidenze di un aumento del rischio di leucemia in assenza di fattori predisponenti, come esposizione del cervello o della testa a radiazioni.

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

Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e la malattia di Legg-Calvé-Perthes sono stati segnalati in bambini trattati con GH. Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale si manifesta più frequentemente in caso di disturbi endocrini e la malattia di Legg-Calvé-Perthes è più frequente in caso di bassa statura. Non è peraltro noto se queste due patologie siano o non siano più frequenti in caso di trattamento con somatropina. Una diagnosi di questo tipo deve essere tenuta in considerazione nei bambini con 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 dovuta a ridotta sensibilità all'insulina, livelli ridotti di tiroxina 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 riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

Il sovradosaggio acuto può comportare una iniziale ipoglicemia e successivamente una iperglicemia.

Il sovradosaggio a lungo termine può provocare sintomi in linea con i noti effetti da eccesso di ormone della crescita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e analoghi, codice ATC: H01AC01.

Omnitrope è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Meccanismo d'azione

La somatropina è un potente ormone metabolico, molto importante per il metabolismo dei lipidi, dei carboidrati e delle proteine. Nei bambini con un deficit della secrezione endogena di ormone della crescita, la somatropina stimola la crescita lineare e aumenta la velocità di crescita. Negli adulti, come pure nei bambini, la somatropina mantiene normale la composizione dell'organismo aumentando la ritenzione dell'azoto, stimolando la crescita del muscolo scheletrico e mobilizzando il grasso corporeo. Il tessuto adiposo viscerale è particolarmente sensibile alla somatropina. La somatropina non solo aumenta la lipolisi, ma riduce anche l'accumulo dei trigliceridi nei depositi di grasso corporeo. La somatropina aumenta le concentrazioni sieriche di IGF-I (fattore di crescita insulino-simile I) e di IGFBP3 (proteina di legame del fattore di crescita insulino-simile III). Inoltre sono state dimostrate le seguenti azioni.

Effetti farmacodinamici

Metabolismo dei lipidi

La somatropina attiva i recettori del colesterolo LDL e influisce sul profilo dei lipidi sierici e delle lipoproteine. In generale si è osservato che la somministrazione di somatropina ai pazienti affetti da deficit dell'ormone della crescita riduce l'LDL nel siero e l'apolipoproteina B; si può osservare anche una riduzione del colesterolo sierico totale.

Metabolismo dei carboidrati

La somatropina aumenta i valori insulinemici mantenendo invariati quelli della glicemia a digiuno. I bambini con ipopituitarismo possono presentare episodi di ipoglicemia a digiuno che vengono annullati dalla terapia con somatropina.

Metabolismo dell'acqua e dei minerali

Il deficit dell'ormone della crescita è associato alla riduzione del plasma e dei volumi extracellulari. Entrambi aumentano rapidamente dopo il trattamento con somatropina. La somatropina induce la ritenzione di sodio, potassio e fosforo.

Metabolismo osseo

La somatropina stimola il turnover osseo. La somministrazione di somatropina a lungo termine nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita e osteopenia determina un aumento della densità minerale ossea in particolare nei siti di carico.

Capacità fisica

La forza muscolare e l'attività fisica migliorano dopo un trattamento a lungo termine con somatropina. La somatropina aumenta anche la gittata cardiaca, ma non è ancora noto il meccanismo alla base di questo fenomeno e a cui potrebbe contribuire una riduzione delle resistenze vascolari periferiche.

Efficacia e sicurezza clinica

Nelle sperimentazioni cliniche su bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), sono state somministrate dosi di 0,033 e 0,067 mg/kg di peso corporeo/die sino al raggiungimento della statura finale. In 56 pazienti che sono stati trattati senza interruzione e che hanno

raggiunto (o quasi) la statura definitiva, la differenza media rispetto alla statura iniziale è stata di + 1,90 SDS (0,033 mg/kg di peso corporeo/die) e +2,19 SDS (0,067 mg/kg di peso corporeo/die). I dati di letteratura su bambini/adolescenti SGA non trattati, senza un iniziale recupero spontaneo, suggeriscono una crescita tardiva di 0,5 SDS.

Esperienza dello studio dopo l'immissione in commercio:

Tra il 2006 e il 2020 Sandoz ha condotto in 11 Paesi europei, in Nord America, Canada, Australia e Taiwan uno studio post-autorizzativo sulla sicurezza (PASS) volontario, internazionale, non interventistico, non controllato, longitudinale, in aperto, multicentrico, di categoria 3 volto a registrare i dati di sicurezza ed efficacia di 7359 pazienti pediatriche trattate con Omnitrope per diverse indicazioni.

Le principali indicazioni pediatriche erano: GHD (57,9%), SGA (26,6%), sindrome di Turner (4,9%), ISS (3,3%), PWS (3,2%) e IRC (1,0%). La maggior parte dei pazienti (86,0%) era naïve a precedente trattamento con rhGH. In tutte le indicazioni gli EA più frequenti nei pazienti, con sospetta relazione causale al trattamento con Omnitrope, sono stati cefalea (1,6%), dolore al sito di iniezione (1,1%) ematoma nel sito di iniezione (1,1%) e artralgia (0,6%), valutati in 7359 pazienti pediatriche (serie di analisi di sicurezza). La maggior parte degli EA valutati come correlati al trattamento con Omnitrope era prevista sulla base dell'RCP e perché notoriamente associati a questo tipo di classe di molecole (GH). L'intensità della maggior parte degli EA era lieve o moderata.

I risultati di efficacia, valutati in 6589 pazienti pediatriche (serie di analisi di efficacia di 5671 naïve, 915 pretrattati con rhGH e 3 pazienti con informazioni di pretrattamento mancanti), mostrano che il trattamento con Omnitrope è stato efficace e ha portato a una sostanziale ripresa della crescita coerente con quelle registrate negli studi osservazionali di altri medicinali a base di rhGH: la media dell'SDS dell'altezza aumentava efficacemente da -2,64 al basale a -1,97 dopo 1 anno e a -0,98 dopo 5 anni di trattamento nei pazienti naïve e la media dell'SDS dell'altezza aumentava da -1,49 a -1,21 dopo 1 anno e a -0,98 dopo 5 anni di trattamento con Omnitrope nei pazienti pretrattati. 1628 pazienti su 6589 (24,7%) della serie di analisi di efficacia hanno raggiunto l'altezza finale secondo il parere del medico (naïve: 1289 su 5671, 22,7%); pretrattati con rhGH: 338 su 915, 36,9%). Media dell'SDS dell'altezza finale (intervallo): -1,51 (da -9,3 a 2,7) nei pazienti naïve e -1,43 (da -8,7 a 2,1) nei pazienti pretrattati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità della somatropina somministrata per via sottocutanea è approssimativamente dell'80% sia nei soggetti sani che nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita. Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope polvere e solvente per soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, dà luogo a valori plasmatici di C_{max} pari a $71 \pm 24 \mu\text{g/l}$ (media \pm SD) e valori mediani di t_{max} pari a 4 ore (range 2 - 8 ore), rispettivamente.

Eliminazione

L'emivita media terminale della somatropina, dopo somministrazione endovenosa in soggetti adulti con deficit di ormone della crescita è di circa 0,4 ore. Comunque, dopo somministrazione sottocutanea di Omnitrope polvere e solvente per soluzione iniettabile, si raggiunge una emivita di 3 ore. La differenza osservata è probabilmente dovuta ad un lento assorbimento dal sito di iniezione a seguito di una somministrazione sottocutanea.

Popolazioni particolari

La biodisponibilità assoluta della somatropina sembra essere simile sia nei maschi che nelle femmine dopo somministrazione sottocutanea.

Sono insufficienti o carenti le informazioni relative alla farmacocinetica della somatropina nelle popolazioni geriatrica e pediatrica, nelle diverse razze e nei pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi con Omnitrope relativi alla tossicità subacuta e tollerabilità locale, non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti.

In altri studi con la somatropina relativi alla tossicità generale, tollerabilità locale e tossicità riproduttività non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti.

Con le somatropine, gli studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* sulle mutazioni geniche e l'induzione di aberrazioni cromosomiche hanno fornito risultati negativi.

È stata osservata un'aumentata fragilità cromosomica in uno studio *in vitro* su linfociti di pazienti trattati con somatropina a lungo termine e successivo all'aggiunta di un medicinale radiomimetico come la bleomicina. Il significato clinico di tale osservazione non è chiaro.

In un altro studio con la somatropina, non è stato rilevato alcun aumento delle anomalie cromosomiche nei linfociti di pazienti che erano stati trattati con somatropina per lunghi periodi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

glicina

sodio fosfato bibasico eptaidrato

sodio fosfato monobasico diidrato

Solvente:

acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni

Periodo di validità dopo ricostituzione

Dopo la ricostituzione, dal punto di vista microbiologico si raccomanda l'uso immediato. Comunque, è stata dimostrata una stabilità d'uso fino a 24 ore a temperatura compresa tra i 2°C e gli 8°C, nella confezione originale. Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino chiuso

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale durante il periodo di utilizzo, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma butile rivestito in fluororesina), ghiera (alluminio) e capsula di chiusura (a scatto, polipropilene violetto) e 1 ml di solvente in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (elastomero di clorobutile rivestito in fluororesina), ghiera (laccata in alluminio) e capsula di chiusura (a scatto, polipropilene bianco).

Dimensione della confezione 1 unità.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Omnitrope 1,3 mg/ml è fornito in un flaconcino contenente il principio attivo in polvere e il solvente in un flaconcino monouso. Ogni flaconcino deve essere ricostituito solo con il solvente presente nella confezione.

La soluzione ricostituita deve essere somministrata con siringhe sterili, monouso.

Segue una descrizione generale della procedura di ricostituzione e somministrazione. Effettuare la ricostituzione in conformità con le norme di buona pratica, particolarmente per quanto riguarda l'asepsi.

1. Lavare le mani.
2. Rimuovere i cappucci protettivi dai flaconcini.
3. Pulire la parte superiore dei flaconcini con una soluzione antisettica per evitare di contaminare il contenuto.
4. Usare una siringa sterile monouso (ad es. siringa da 2 ml) ed un ago (ad es. 0,33 mm x 12,7 mm) per estrarre tutto il solvente dal flaconcino.
5. Prendere il flaconcino contenente la polvere, inserire l'ago nel tappo in gomma e iniettare lentamente il solvente nel flaconcino, dirigendo il liquido contro la parete di vetro per evitare la formazione di schiuma.
6. Agitare delicatamente il flaconcino qualche volta sino alla completa dissoluzione del contenuto. Non agitare con forza, poiché il principio attivo potrebbe alterarsi.
7. Se la soluzione è torbida o contiene depositi non deve essere utilizzata. Dopo la ricostituzione il contenuto deve essere limpido e incolore.
8. Capovolgere il flaconcino e usando un'altra siringa sterile monouso della dimensione appropriata (ad es. siringa da 1 ml) e l'ago per iniezione (ad es. 0,25 mm x 8 mm) estrarre un volume leggermente superiore alla dose prescritta. Rimuovere eventuali bolle d'aria dalla siringa. Portare la siringa alla dose corretta.
9. Disinfettare il sito d'iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool e somministrare Omnitrope per iniezione sottocutanea.

La soluzione è monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni della normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/332/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 aprile 2006

Data del rinnovo più recente: 28 febbraio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Omnitrope 5 mg/ml in polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo ricostituzione, un flaconcino contiene 5 mg di somatropina* (corrispondenti a 15 UI) per ml.

* prodotta da *Escherichia coli* con tecniche di DNA ricombinante.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Dopo la ricostituzione, questo medicinale contiene 15 mg di alcol benzilico per ml.

L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

La polvere è bianca.

Il solvente è limpido e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lattanti, bambini e adolescenti

- Disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita (*growth hormone deficiency*, GHD).
- Disturbi della crescita associati alla sindrome di Turner.
- Disturbi della crescita associati ad insufficienza renale cronica.
- Disturbi della crescita (punteggio di deviazione standard (SDS) dell'altezza attuale < -2,5 e SDS dell'altezza corretta in base alla statura dei genitori < -1) in bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (SD), che non abbiano presentato una ripresa della crescita (velocità di crescita dell'altezza SDS < 0 durante l'ultimo anno) nei primi 4 anni o successivamente.
- Sindrome di Prader-Willi (PWS) per il miglioramento della crescita e della struttura corporea. La diagnosi di PWS deve essere confermata da analisi genetiche appropriate.

Adulti

- Terapia sostitutiva in adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita.
- *Esordio in età adulta*: pazienti affetti da grave deficit dell'ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli dovuti a una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, che presentano la carenza di almeno un ormone pituitario noto, che non sia la prolattina. Questi pazienti devono effettuare un test dinamico idoneo per la conferma della diagnosi o per l'esclusione del deficit dell'ormone della crescita.
- *Esordio in età infantile*: pazienti con deficit dell'ormone della crescita durante l'infanzia per cause congenite, genetiche, acquisite o idiopatiche. Nei pazienti con GHD a esordio in età infantile, la capacità di secrezione dell'ormone della crescita deve essere riesaminata dopo il completamento dello sviluppo in altezza. Nei pazienti con alta probabilità di GHD persistente, ad esempio a seguito di cause congenite o di una patologia o lesione ipofisaria/ipotalamica, un SDS < -2 del fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I) in assenza di trattamento con l'ormone

della crescita per almeno 4 settimane deve essere considerato una prova sufficiente di GHD marcata.

In tutti gli altri pazienti devono essere effettuati dosaggi dell'IGF-I e un test di stimolazione dell'ormone della crescita.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La diagnosi e la terapia con somatropina devono essere iniziate e seguite da personale medico qualificato e con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con disturbi della crescita.

Posologia

Popolazione pediatrica

La posologia e il regime di somministrazione devono essere personalizzati.

Disturbi della crescita dovuti a secrezione insufficiente dell'ormone della crescita nei pazienti pediatrici

In genere si raccomanda una dose pari a 0,025 - 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 0,7 - 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Sono state usate anche dosi più elevate.

Se la GHD a esordio in età infantile persiste nell'adolescenza, il trattamento deve proseguire per ottenere uno sviluppo somatico completo (ad es. composizione corporea, massa ossea). Per il monitoraggio, il raggiungimento di un picco normale di massa ossea, definito da un punteggio T > -1 (standardizzato rispetto al picco medio di massa ossea nell'adulto, misurato tramite assorbimetria a raggi X a doppia energia tenendo in considerazione il sesso e l'etnia), è uno degli obiettivi terapeutici nel periodo di transizione. Per le indicazioni sul dosaggio si rimanda al paragrafo dedicato agli adulti riportato sotto.

Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della struttura corporea nei pazienti pediatrici

In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Non si deve superare la dose giornaliera di 2,7 mg. Il trattamento non deve essere somministrato ai pazienti pediatrici con velocità di crescita inferiore a 1 cm all'anno e prossimi alla saldatura delle epifisi.

Disturbi della crescita dovuti alla sindrome di Turner

In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die o 1,4 mg/m² di superficie corporea/die.

Disturbi della crescita in pazienti con insufficienza renale cronica

In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die (1,4 mg/m² di superficie corporea/die). Se la velocità di crescita è troppo bassa, possono essere somministrate dosi più elevate. Dopo sei mesi di trattamento può essere necessaria una correzione della dose (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi della crescita in bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)

In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die (1 mg/m² di superficie corporea/die) fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno qualora l' SDS di velocità di crescita fosse inferiore a + 1, se la velocità di crescita fosse < 2 cm/anno e, nel caso fosse necessaria una conferma, se l'età ossea fosse > 14 anni (per le ragazze) o > 16 anni (per i ragazzi) corrispondente alla saldatura delle piastre epifisarie.

Dosi raccomandate nei pazienti pediatrici

Indicazioni	mg/kg di peso corporeo/die	mg/m² di superficie corporea/die
Deficit dell'ormone della crescita	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Sindrome di Prader-Willi	0,035	1,0
Sindrome di Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insufficienza renale cronica	0,045 - 0,050	1,4
Bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)	0,035	1,0

Deficit dell'ormone della crescita in pazienti adulti

Nei pazienti che proseguono la terapia con l'ormone della crescita dopo un GHD con esordio in età infantile, la dose raccomandata per riprendere il trattamento è di 0,2 - 0,5 mg/die. La dose deve essere ridotta o aumentata gradualmente a seconda delle necessità individuali, determinate misurando la concentrazione dell'IGF-I.

Nei pazienti con GHD a esordio in età adulta, la terapia inizia con un basso dosaggio pari a 0,15 - 0,3 mg/die. La dose deve essere aumentata gradualmente in base alle esigenze individuali del paziente, in linea con le concentrazioni di IGF-I.

In entrambi i casi, l'obiettivo del trattamento è il raggiungimento di concentrazioni del fattore di crescita insulino-simile (IGF-I) entro 2 SDS della media corretta per l'età. Ai pazienti con concentrazioni di IGF-I normali all'inizio del trattamento deve essere somministrato l'ormone della crescita fino a un livello di IGF-I entro l'intervallo superiore di normalità, senza superare le 2 SDS. La risposta clinica ed eventuali effetti indesiderati possono influenzare la posologia. È noto che esistono pazienti con GHD in cui livelli IGF-I non si normalizzano nonostante una buona risposta clinica; questi pazienti non necessitano di un aumento della dose. La dose di mantenimento raramente supera 1,0 mg al giorno. Le donne potrebbero richiedere un dosaggio superiore a quello degli uomini, che mostrano nel tempo una maggiore sensibilità all'IGF-I. Pertanto esiste la possibilità che le donne vengano sotto dosate, specie se in terapia sostitutiva orale con estrogeni, mentre gli uomini vengano sovradosati. L'accuratezza della dose dell'ormone della crescita, pertanto, deve essere controllata ogni 6 mesi. La produzione fisiologica dell'ormone della crescita diminuisce con l'età, quindi la dose richiesta può essere ridotta.

Popolazioni particolari

Anziani

Nei pazienti di età superiore a 60 anni, la terapia deve iniziare con una dose di 0,1 - 0,2 mg/die, che deve essere aumentata lentamente in base alle necessità individuali. Deve essere utilizzata la minima dose efficace. La dose di mantenimento in questi pazienti non supera in genere 0,5 mg/die.

Modo di somministrazione

L'iniezione deve essere eseguita per via sottocutanea e il sito d'iniezione deve essere variato di volta in volta per evitare lipoatrofia.

Per le istruzioni sull'uso e la manipolazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

La somatotropina non deve essere assunta in presenza di una neoplasia in fase attiva. Le neoplasie intracraniche devono essere inattive e comunque il trattamento antitumorale deve essere stato ultimato

prima di iniziare la terapia con GH. Il trattamento deve essere interrotto qualora vi sia evidenza di crescita tumorale.

La somatropina non deve essere utilizzata per stimolare la crescita in bambini con la saldatura delle epifisi.

Pazienti in terapia intensiva che presentino complicanze da chirurgia a cuore aperto, chirurgia addominale maggiore, politraumatismi accidentali, insufficienza respiratoria acuta o situazioni cliniche simili, non devono essere trattati con somatropina (per i pazienti in terapia sostitutiva vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La dose giornaliera massima raccomandata non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2).

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Iposurrenalismo

L'introduzione di un trattamento con somatropina può comportare l'inibizione di 11 β HSD-1 e una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo. Nei pazienti trattati con somatropina, l'ipossurrenalismo centrale (secondario) non diagnosticato in precedenza potrebbe essere scoperto e potrebbe essere richiesta una terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Inoltre, i pazienti trattati con terapia sostitutiva con glucocorticoidi con precedente diagnosi di ipossurrenalismo potrebbero richiedere un aumento della dose di mantenimento o di carico, dopo l'inizio del trattamento con somatropina (vedere paragrafo 4.5).

Uso con terapia orale estrogenica

Se una donna che sta assumendo somatropina inizia una terapia orale con estrogeni, potrebbe essere necessario aumentare la dose di somatropina per mantenere i livelli sierici di IGF-1 entro i limiti normali per l'età. Al contrario, se una donna in trattamento con somatropina interrompe la terapia orale con estrogeni, potrebbe essere necessario ridurre la dose di somatropina per evitare un eccesso di ormone della crescita e/o eventi avversi (vedere paragrafo 4.5).

Sensibilità all'insulina

La somatropina può ridurre la sensibilità all'insulina. Per i pazienti con diabete mellito è possibile che la dose d'insulina debba essere modificata dopo l'inizio della terapia con somatropina. I pazienti con un diabete mellito, intolleranza al glucosio o altri fattori di rischio per il diabete devono essere sottoposti a stretto monitoraggio durante la terapia con somatropina.

Funzione tiroidea

L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di T4 in T3, che può determinare una riduzione del T4 ed un conseguente aumento delle concentrazioni sieriche di T3. Mentre i livelli periferici di ormone tiroideo si sono mantenuti entro i valori di riferimento per i soggetti sani, si può teoricamente sviluppare un ipotiroidismo nei soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico. Perciò, la funzione tiroidea deve essere monitorata in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo e terapia sostitutiva standard, i potenziali effetti del trattamento con l'ormone della crescita sulla funzione tiroidea devono essere monitorati strettamente.

Tumori

In pazienti con deficit dell'ormone della crescita secondario a trattamento di patologia neoplastica, prestare particolare attenzione alla possibile insorgenza di eventuali recidive. Nei soggetti sopravvissuti a un tumore maligno dell'infanzia è stato segnalato un aumento del rischio di una seconda neoplasia nei pazienti trattati con somatropina dopo la prima neoplasia. I tumori intracranici, in particolare meningiomi, sono stati il tipo più comune di seconda neoplasia nei pazienti sottoposti a radioterapia del capo per il trattamento della prima neoplasia.

Scivolamento dell'epifisi femorale

Nei pazienti affetti da disturbi endocrini, incluso il deficit dell'ormone della crescita, si può verificare lo slittamento delle epifisi dell'anca più frequentemente che nella popolazione generale. I pazienti, che zoppicano in corso di terapia con somatropina devono essere sottoposti ad una valutazione clinica.

Iperensione endocranica benigna

In caso di cefalea grave o ricorrente, alterazione del visus, nausea e/o vomito, si raccomanda di effettuare un esame oftalmoscopico per accertare l'eventuale presenza di papilledema e, nel caso in cui ciò sia confermata, si può prendere in considerazione un'eventuale diagnosi di ipertensione endocranica benigna che comporterebbe l'interruzione del trattamento con somatropina. I dati attualmente a disposizione non sono sufficienti per consigliare un'eventuale continuazione del trattamento con l'ormone della crescita in pazienti con ipertensione endocranica risolta. Pertanto, se il trattamento viene ripreso, il paziente va attentamente controllato per valutare l'insorgenza di un'eventuale sintomatologia ipertensiva.

Leucemia

In un numero ridotto di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina, è stata osservata leucemia. Tuttavia, non vi è evidenza di un aumento dell'incidenza di leucemia nei pazienti trattati con ormone della crescita senza fattori predisponenti.

Anticorpi

Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi contro Omnitrope. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è bassa e non sono stati osservati effetti sulla velocità di crescita. La ricerca degli anticorpi anti-somatropina deve essere effettuata in tutti i pazienti che inspiegabilmente non rispondono alla terapia.

Pancreatite

Anche se rare, è necessario prendere in considerazione la possibilità di pancreatiti nei pazienti, specialmente nei bambini, trattati con somatropina che manifestano dolori addominali.

Scoliosi

È noto che la scoliosi si manifesta più frequentemente in alcuni gruppi di pazienti trattati con somatropina. Inoltre, in qualsiasi bambino una crescita rapida può causare la progressione della scoliosi. Non è dimostrato che la somatropina aumenti l'incidenza o la gravità della scoliosi. Durante il trattamento i segni di scoliosi devono essere monitorati.

Situazioni critiche acute

Gli effetti della somatropina sul recupero funzionale sono stati valutati in due studi controllati verso placebo condotti su 522 pazienti adulti in condizioni estremamente critiche con complicanze derivanti da operazioni chirurgiche a cuore aperto od addominali, politraumatismi accidentali o stress respiratorio acuto. La mortalità è risultata più elevata (42% contro 19%) nel gruppo di pazienti trattati con 5,3 o 8 mg/die di somatropina rispetto ai pazienti trattati con placebo. Sulla base di queste informazioni, questi particolari pazienti non devono essere trattati con somatropina. Non essendo disponibili informazioni riguardo alla sicurezza della terapia sostitutiva con l'ormone della crescita in

pazienti che si trovano in situazioni cliniche critiche, il rapporto beneficio/rischio di un proseguimento della terapia, deve essere valutato con estrema attenzione.

Lo stesso approccio va applicato a tutti i pazienti che si trovassero in situazioni cliniche critiche simili o di tipo differente.

Pazienti anziani

L'esperienza nei pazienti di età superiore a 80 anni è limitata. I pazienti anziani possono essere più sensibili all'azione di Omnitrope e quindi più predisposti a sviluppare reazioni avverse.

Sindrome di Prader-Willi

Nei pazienti affetti da PWS il trattamento deve essere sempre associato ad una dieta ipocalorica.

Sono stati riportati casi di decessi associati alla terapia con ormone della crescita nei bambini con PWS che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave (pazienti con eccesso di peso/statura del 200%), anamnesi positiva di insufficienza respiratoria o apnea notturna od infezioni respiratorie aspecifiche. I pazienti affetti da PWS e con uno o più di questi fattori di rischio possono presentare un rischio maggiore.

Prima di iniziare la terapia con somatropina i pazienti con PWS devono essere valutati per la diagnosi di un'eventuale ostruzione delle vie respiratorie superiori, apnea notturna o affezioni respiratorie.

In presenza di referti patologici osservati durante la valutazione dei segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori, il bambino deve essere curato da un otorinolaringoiatra per risolvere i disturbi respiratori prima che venga iniziata la terapia con l'ormone della crescita.

L'apnea notturna deve essere diagnosticata prima di iniziare il trattamento con l'ormone della crescita con esami specifici, come la polisinnografia o l'ossimetria notturna, e monitorata in caso di sospetta apnea notturna.

Se durante il trattamento con somatropina i pazienti mostrano segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori (compresa l'insorgenza o l'aumento del russamento), si deve interrompere il trattamento, e deve essere eseguita una nuova valutazione otorinolaringologica.

Tutti i pazienti con PWS devono essere studiati per valutare la possibile presenza di apnea notturna ed opportunamente controllati qualora venisse sospettata. I pazienti devono essere controllati per valutare l'eventuale comparsa di segni di infezioni respiratorie che devono essere diagnosticate quanto prima possibile per poter eseguire un trattamento aggressivo.

Prima e durante il trattamento con ormone della crescita si deve controllare il peso dei pazienti con PWS.

L'esperienza di trattamenti prolungati in adulti e in pazienti con PWS è limitata.

Bambini nati piccoli per l'età gestazionale

In bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), prima di iniziare il trattamento si devono escludere altre ragioni cliniche o situazioni che possano giustificare i disturbi della crescita.

Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare l'insulina a digiuno e la glicemia prima di iniziare il trattamento e con scadenza annuale durante il trattamento. In pazienti a maggior rischio di sviluppare il diabete mellito (ad es. anamnesi familiare di diabete, obesità, insulino-resistenza, acantosi nigricans) si deve eseguire il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT). Nel caso di diabete conclamato, l'ormone della crescita non deve essere somministrato.

Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare il livello di IGF-I prima di iniziare il trattamento e due volte all'anno durante il trattamento. Se dopo ripetute misurazioni i livelli di IGF-I superano di +2 SD i limiti di riferimento per età e stadio puberale, si deve valutare il rapporto IGF-I/IGFBP-3 per la correzione posologica.

Attualmente è molto limitata l'esperienza sulla terapia di pazienti SGA vicino all'esordio puberale; pertanto si raccomanda di non iniziare il trattamento in questo periodo. L'esperienza su pazienti con sindrome di Silver-Russell è limitata.

Parte del guadagno staturale, ottenuto con la terapia con l'ormone della crescita nei bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), può andar perso qualora il trattamento venga interrotto prima del raggiungimento della statura finale.

Insufficienza renale cronica

Nell'insufficienza renale cronica, la funzione renale deve essere inferiore al 50% della norma prima dell'inizio della terapia. Per poter accertare eventuali disturbi della crescita, l'accrescimento deve essere controllato nell'anno precedente l'inizio della terapia. In questo periodo deve essere iniziato un trattamento conservativo dell'insufficienza renale (comprendente il controllo dell'acidosi, dell'iperparatiroidismo e dello stato nutrizionale), che deve proseguire durante la terapia.

Il trattamento deve essere interrotto in occasione del trapianto renale.

Attualmente non sono disponibili dati sulla statura finale dei pazienti con insufficienza renale cronica trattati con Omnitrope.

Omnitrope contiene alcol benzilico:

Dopo la ricostituzione, questo medicinale contiene 15 mg di alcol benzilico per ogni ml. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte in neonati (sindrome da respiro agonico). Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità.

Consigliare i genitori o il tutore legale di non usare per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) senza il permesso di un medico o di un farmacista.

Avvisare le pazienti in gravidanza o in fase di allattamento al seno che grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nell'organismo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

Avvisare i pazienti con malattia epatica o renale che grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nell'organismo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce l'effetto di promozione della crescita di Omnitrope. Per i pazienti con deficit ACTH deve essere attentamente aggiustata la loro terapia sostitutiva con glucocorticoidi per evitare qualsiasi effetto inibitorio sulla crescita.

L'ormone della crescita diminuisce la conversione del cortisone in cortisolo e potrebbe svelare un iposurrenalismo centrale non precedentemente rilevato o rendere inefficaci le basse dosi di terapia sostitutiva di glucocorticoidi (vedere paragrafo 4.4).

Nelle donne in terapia sostitutiva estrogenica orale, potrebbe essere richiesta una dose più alta di ormone della crescita per raggiungere l'obiettivo terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

I dati derivanti da uno studio interattivo eseguito su adulti con deficit dell'ormone della crescita, suggeriscono che la somministrazione di somatropina può aumentare la clearance dei composti riconosciuti come metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance di composti metabolizzati dal citocromo P450 3A4 (ad es. steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) potrebbe essere particolarmente aumentata con conseguente riduzione dei loro livelli plasmatici. Al momento non si conoscono le implicazioni cliniche di questo fenomeno.

Per quanto riguarda il diabete mellito e i disturbi tiroidei, vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.2 per la terapia sostitutiva estrogenica orale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di somatropina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La somatropina non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non sono stati condotti studi clinici con medicinali contenenti somatropina in donne che allattano. Non è noto se la somatropina sia escreta nel latte materno, ma è piuttosto improbabile che il tratto intestinale del neonato possa assorbirla. Pertanto, Omnitrope deve essere somministrato con cautela a donne durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità con Omnitrope.

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

Omnitrope non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Nei pazienti con carenza dell'ormone della crescita è caratteristico un deficit del volume extracellulare, che viene corretto rapidamente quando si inizia il trattamento con somatropina. Le reazioni avverse dovute alla ritenzione di liquidi, come edema periferico e artralgia sono molto comuni; rigidità muscoloscheletrica, mialgia e parestesia sono comuni. In genere, tali reazioni avverse sono da lievi a moderate, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose.

L'incidenza di tali reazioni avverse è dose-dipendente e correlata all'età del paziente e può essere inversamente correlata all'età del paziente al momento della comparsa del deficit dell'ormone della crescita.

Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e alla loro formazione non è stata associata alcuna variazione clinica, vedere paragrafo 4.4.

b. Tabelle delle reazioni avverse

La Tabella 1 riporta le reazioni avverse elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, secondo la seguente convenzione: 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) per ognuna delle condizioni indicate.

Tabella 1

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	<u>Non comune</u> : Leucemia ^{†1} <u>Non nota</u> : Leucemia ^{†2,3,4,5}
Patologie endocrine	<u>Non nota</u> : Ipotiroidismo**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<u>Non nota</u> : Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso	<u>Comune</u> : Parestesia*, Ipertensione endocranica benigna ⁵ , Sindrome del tunnel carpale ⁶ <u>Non nota</u> : Ipertensione endocranica benigna ^{1,2,3,4,6} <u>Non nota</u> : Cefalea**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Comune</u> : Eruzione cutanea**, Orticaria** <u>Non comune</u> : Prurito**
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<u>Molto comune</u> : Artralgia* <u>Comune</u> : Mialgia*, Rigidità muscoloscheletrica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<u>Non comune</u> : Ginecomastia**
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Molto comune</u> : Reazione in sede d'iniezione [§] , Edema periferico* <u>Non nota</u> : Edema facciale*
Esami diagnostici	<u>Non nota</u> : Riduzione del cortisolo nel sangue [‡]

¹ Studi clinici in bambini con GHD

² Studi clinici in bambini con sindrome di Turner

³ Studi clinici in bambini con insufficienza renale cronica

⁴ Studi clinici in bambini SGA

⁵ Studi clinici nella PWS

⁶ Studi clinici in adulti con GHD

*In genere, questi effetti 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 tali effetti

avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

** Reazione avversa al farmaco (ADR) identificata successivamente all'immissione in commercio.

§ Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini.

‡ Il significato clinico non è noto

† Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Riduzione dei livelli sierici di cortisolo

È stato osservato che la somatropina riduce i livelli di cortisolo nel siero, eventualmente agendo sulle proteine di trasporto o aumentando la clearance epatica. La rilevanza clinica di questi dati potrebbe essere limitata. Tuttavia, la terapia di sostituzione corticosteroidica deve essere ottimizzata prima di iniziare il trattamento.

Sindrome di Prader-Willi

Nell'esperienza dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi rari di morte improvvisa in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi trattati con somatropina, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione causale.

Leucemia

Casi (rari o molto rari) di leucemia sono stati segnalati in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina e inclusi nell'esperienza dopo l'immissione in commercio. Tuttavia, non vi sono evidenze di un aumento del rischio di leucemia in assenza di fattori predisponenti, come esposizione del cervello o della testa a radiazioni.

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

Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e la malattia di Legg-Calvé-Perthes sono stati segnalati in bambini trattati con GH. Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale si manifesta più frequentemente in caso di disturbi endocrini e la malattia di Legg-Calvé-Perthes è più frequente in caso di bassa statura. Non è peraltro noto se queste due patologie siano o non siano più frequenti in caso di trattamento con somatropina. Una diagnosi di questo tipo deve essere tenuta in considerazione nei bambini con 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 dovuta a ridotta sensibilità all'insulina, livelli ridotti di tiroxina 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 riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

Il sovradosaggio acuto può comportare una iniziale ipoglicemia e successivamente una iperglicemia.

Il sovradosaggio a lungo termine può provocare sintomi in linea con i noti effetti da eccesso di ormone della crescita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e analoghi, codice ATC: H01AC01.

Omnitrope è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Meccanismo d'azione

La somatropina è un potente ormone metabolico, molto importante per il metabolismo dei lipidi, dei carboidrati e delle proteine. Nei bambini con un deficit della secrezione endogena di ormone della crescita, la somatropina stimola la crescita lineare e aumenta la velocità di crescita. Negli adulti, come pure nei bambini, la somatropina mantiene normale la composizione dell'organismo aumentando la ritenzione dell'azoto, stimolando la crescita del muscolo scheletrico e mobilizzando il grasso corporeo. Il tessuto adiposo viscerale è particolarmente sensibile alla somatropina. La somatropina non solo aumenta la lipolisi, ma riduce anche l'accumulo dei trigliceridi nei depositi di grasso corporeo. La somatropina aumenta le concentrazioni sieriche di IGF-I (fattore di crescita insulino-simile I) e di IGFBP3 (proteina di legame del fattore di crescita insulino-simile III). Inoltre sono state dimostrate le seguenti azioni.

Effetti farmacodinamici

Metabolismo dei lipidi

La somatropina attiva i recettori del colesterolo LDL e influisce sul profilo dei lipidi sierici e delle lipoproteine. In generale si è osservato che la somministrazione di somatropina ai pazienti affetti da deficit dell'ormone della crescita riduce l'LDL nel siero e l'apolipoproteina B; si può osservare anche una riduzione del colesterolo sierico totale.

Metabolismo dei carboidrati

La somatropina aumenta i valori insulinemici mantenendo invariati quelli della glicemia a digiuno. I bambini con ipopituitarismo possono presentare episodi di ipoglicemia a digiuno che vengono annullati dalla terapia con somatropina.

Metabolismo dell'acqua e dei minerali

Il deficit dell'ormone della crescita è associato alla riduzione del plasma e dei volumi extracellulari. Entrambi aumentano rapidamente dopo il trattamento con somatropina. La somatropina induce la ritenzione di sodio, potassio e fosforo.

Metabolismo osseo

La somatropina stimola il turnover osseo. La somministrazione di somatropina a lungo termine ai pazienti con deficit dell'ormone della crescita e osteopenia determina un aumento della densità minerale ossea in particolare nelle parti che sopportano il peso.

Capacità fisica

La forza muscolare e l'attività fisica migliorano dopo un trattamento a lungo termine con somatropina. La somatropina aumenta anche la gittata cardiaca, ma non è ancora noto il meccanismo alla base di questo fenomeno, a cui potrebbe contribuire una riduzione delle resistenze vascolari periferiche.

Efficacia e sicurezza clinica

Nelle sperimentazioni cliniche su bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), sono state somministrate dosi di 0,033 e 0,067 mg/kg di peso corporeo/die sino al raggiungimento della statura finale. In 56 pazienti che sono stati trattati senza interruzione e che hanno raggiunto (o quasi) la statura definitiva, la differenza media rispetto alla statura iniziale è stata di + 1,90 SDS (0,033 mg/kg di peso corporeo/die) e +2,19 SDS (0,067 mg/kg di peso corporeo/die). I dati di letteratura su bambini/adolescenti SGA non trattati, senza un iniziale recupero spontaneo, suggeriscono una crescita tardiva di 0,5 SDS.

Esperienza dello studio dopo l'immissione in commercio:

Tra il 2006 e il 2020 Sandoz ha condotto in 11 Paesi europei, in Nord America, Canada, Australia e Taiwan uno studio post-autorizzativo sulla sicurezza (PASS) volontario, internazionale, non interventistico, non controllato, longitudinale, in aperto, multicentrico, di categoria 3 volto a registrare i dati di sicurezza ed efficacia di 7359 pazienti pediatrici trattati con Omnitrope per diverse indicazioni.

Le principali indicazioni pediatriche erano: GHD (57,9%), SGA (26,6%), sindrome di Turner (4,9%), ISS (3,3%), PWS (3,2%) e IRC (1,0%). La maggior parte dei pazienti (86,0%) era naïve a precedente trattamento con rhGH. In tutte le indicazioni gli EA più frequenti nei pazienti, con sospetta relazione causale al trattamento con Omnitrope, sono stati cefalea (1,6%), dolore al sito di iniezione (1,1%) ematoma nel sito di iniezione (1,1%) e artralgia (0,6%), valutati in 7359 pazienti pediatrici (serie di analisi di sicurezza). La maggior parte degli EA valutati come correlati al trattamento con Omnitrope era prevista sulla base dell'RCP e perché notoriamente associati a questo tipo di classe di molecole (GH). L'intensità della maggior parte degli EA era lieve o moderata.

I risultati di efficacia, valutati in 6589 pazienti pediatrici (serie di analisi di efficacia di 5671 naïve, 915 pretrattati con rhGH e 3 pazienti con informazioni di pretrattamento mancanti), mostrano che il trattamento con Omnitrope è stato efficace e ha portato a una sostanziale ripresa della crescita coerente con quelle registrate negli studi osservazionali di altri medicinali a base di rhGH: la media dell'SDS dell'altezza aumentava efficacemente da -2,64 al basale a -1,97 dopo 1 anno e a -0,98 dopo 5 anni di trattamento nei pazienti naïve e la media dell'SDS dell'altezza aumentava da -1,49 a -1,21 dopo 1 anno e a -0,98 dopo 5 anni di trattamento con Omnitrope nei pazienti pretrattati. 1628 pazienti su 6589 (24,7%) della serie di analisi di efficacia hanno raggiunto l'altezza finale secondo il parere del medico (naïve: 1289 su 5671, 22,7%); pretrattati con rhGH: 338 su 915, 36,9%). Media dell'SDS dell'altezza finale (intervallo): -1,51 (da -9,3 a 2,7) nei pazienti naïve e -1,43 (da -8,7 a 2,1) nei pazienti pretrattati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità della somatropina somministrata per via sottocutanea è approssimativamente dell'80% sia nei soggetti sani che nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita. Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope polvere e solvente per soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, dà luogo a valori plasmatici di C_{max} pari a $71 \pm 24 \mu\text{g/l}$ (media \pm SD) e a valori mediani di t_{max} pari a 4 ore (range 2 - 8 ore), rispettivamente.

Eliminazione

L'emivita media terminale della somatropina, dopo somministrazione endovenosa in soggetti adulti con deficit di ormone della crescita è di circa 0,4 ore. Comunque, dopo somministrazione sottocutanea di Omnitrope 5 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile, si raggiunge una emivita di 3 ore.

La differenza osservata è probabilmente dovuta ad un lento assorbimento dal sito di iniezione a seguito di una somministrazione sottocutanea.

Popolazioni particolari

La biodisponibilità assoluta della somatropina sembra essere simile sia nei maschi che nelle femmine dopo somministrazione sottocutanea.

Sono insufficienti o carenti le informazioni relative alla farmacocinetica della somatropina nelle popolazioni geriatrica e pediatrica, nelle diverse razze e nei pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi con Omnitrope relativi alla tossicità subacuta e tollerabilità locale, non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti.

In altri studi con la somatropina relativi alla tossicità generale, tollerabilità locale e tossicità riproduttività non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti.

Con le somatropine, gli studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* sulle mutazioni geniche e l'induzione di aberrazioni cromosomiche hanno fornito risultati negativi.

È stata osservata un'aumentata fragilità cromosomica in uno studio *in vitro* su linfociti di pazienti trattati con somatropina a lungo termine e successivo all'aggiunta di un medicinale radiomimetico come la bleomicina. Il significato clinico di tale osservazione non è chiaro.

In un altro studio con la somatropina, non è stato rilevato alcun aumento delle anomalie cromosomiche nei linfociti di pazienti che erano stati trattati con somatropina per lunghi periodi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

glicina

sodio fosfato bibasico eptaidrato

sodio fosfato monobasico diidrato

Solvente:

acqua per preparazioni iniettabili

alcol benzilico

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 ricostituzione

Dopo la ricostituzione e il primo uso, la cartuccia deve rimanere nella penna ed essere conservata in frigorifero (2°C - 8°C) fino ad un massimo di 21 giorni. Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella penna originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino chiuso

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale durante il periodo di utilizzo, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma butile rivestito in fluororesina), ghiera (alluminio) e capsula di chiusura (a scatto, polipropilene verde), e 1 ml di solvente in cartuccia (vetro di tipo I) con tappo (elastomero clorobutile rivestito in fluororesina), ghiera (alluminio laccato) e cappuccio (a scatto, polipropilene bianco).

Dimensioni della confezione: 1 e 5 unità.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Omnitrope 5 mg/ml è fornito in un flaconcino contenente il principio attivo in polvere e il solvente in una cartuccia. Deve essere ricostituito con un sistema di trasferimento, come descritto nelle informazioni allegate al sistema di trasferimento.

Questa preparazione è destinata a un multiuso. Deve essere iniettata solo con Omnitrope Pen L, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 5 mg/ml soluzione ricostituita iniettabile. Deve essere iniettata con aghi per penna sterili, monouso. I medici o altri operatori sanitari qualificati forniranno le istruzioni e un addestramento adeguato sull'uso corretto dei flaconcini di Omnitrope, delle cartucce con il solvente, del sistema di trasferimento e della penna ai pazienti e a coloro che li assistono.

La descrizione generale del processo di ricostituzione e somministrazione è riportata di seguito. Per la ricostituzione di Omnitrope 5 mg/ml in polvere per soluzione iniettabile, per il caricamento della cartuccia, per l'inserimento dell'ago per iniezione e per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni del produttore su ogni sistema di trasferimento e penna.

1. Lavare le mani.
2. Rimuovere il cappuccio protettivo dal flaconcino. Pulire la parte superiore del flaconcino e della cartuccia con una soluzione antisettica per evitare di contaminare il contenuto.
3. Usare il sistema di trasferimento per trasferire tutto il solvente dalla cartuccia al flaconcino.
4. Muovere delicatamente il flaconcino qualche volta sino alla completa dissoluzione del contenuto. Non agitare, poiché il principio attivo potrebbe alterarsi.
5. Se la soluzione è torbida o contiene depositi non deve essere utilizzata. Dopo la ricostituzione il contenuto deve essere limpido e incolore.
6. Trasferire la soluzione di nuovo nella cartuccia usando il sistema di trasferimento.
7. Montare la penna seguendo le istruzioni per l'uso.
8. Se necessario, eliminare le bolle d'aria.
9. Disinfettare il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcool.
10. Somministrare la dose corretta per iniezione sottocutanea utilizzando un ago sterile per la penna. Rimuovere l'ago dalla penna e smaltirlo in accordo con le normative locali.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni della normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/332/002
EU/1/06/332/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 aprile 2006
Data del rinnovo più recente: 28 febbraio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile in cartuccia
Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile in cartuccia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

Ogni ml di soluzione contiene 3,3 mg di somatropina* (corrispondenti a 10 UI).

Una cartuccia contiene 1,5 ml, corrispondenti a 5 mg di somatropina* (15 UI).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Questo medicinale contiene 9 mg di alcol benzilico per ml.

L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

Ogni ml di soluzione contiene 6,7 mg di somatropina* (corrispondenti a 20 UI).

Una cartuccia contiene 1,5 ml, corrispondenti a 10 mg di somatropina* (30 UI).

*prodotta da *Escherichia coli* con tecniche di DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

La soluzione è limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lattanti, bambini e adolescenti

- Disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita (*growth hormone deficiency*, GHD).
- Disturbi della crescita associati alla sindrome di Turner.
- Disturbi della crescita associati ad insufficienza renale cronica.
- Disturbi della crescita (punteggio di deviazione standard (SDS) dell'altezza attuale < -2,5 e SDS dell'altezza corretta in base alla statura dei genitori < -1) in bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (SD), che non abbiano presentato una ripresa della crescita (velocità di crescita dell'altezza SDS < 0 durante l'ultimo anno) nei primi 4 anni o successivamente.
- Sindrome di Prader-Willi (PWS) per il miglioramento della crescita e della struttura corporea. La diagnosi di PWS deve essere confermata da analisi genetiche appropriate.

Adulti

- Terapia sostitutiva in adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita.
- *Esordio in età adulta*: pazienti affetti da grave deficit dell'ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli dovuti a una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, che presentano la carenza di almeno un ormone pituitario noto, che non sia la prolattina. Questi pazienti devono effettuare un test dinamico idoneo per la conferma della diagnosi o per l'esclusione del deficit dell'ormone della crescita.

- *Esordio in età infantile:* pazienti con deficit dell'ormone della crescita durante l'infanzia per cause congenite, genetiche, acquisite o idiopatiche. Nei pazienti con GHD a esordio in età infantile, la capacità di secrezione dell'ormone della crescita deve essere riesaminata dopo il completamento dello sviluppo in altezza. Nei pazienti con alta probabilità di GHD persistente, ad esempio a seguito di cause congenite o di una patologia o lesione ipofisaria/ipotalamica, un SDS < -2 del fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I) in assenza di trattamento con l'ormone della crescita per almeno 4 settimane deve essere considerato una prova sufficiente di GHD marcata.

In tutti gli altri pazienti devono essere effettuati dosaggi dell'IGF-I e un test di stimolazione dell'ormone della crescita.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La diagnosi e la terapia con somatropina devono essere iniziate e seguite da personale medico qualificato e con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con disturbi della crescita.

Posologia

Popolazione pediatrica

La posologia e il regime di somministrazione devono essere personalizzati.

Disturbi della crescita dovuti a secrezione insufficiente dell'ormone della crescita nei pazienti pediatrici

In genere si raccomanda una dose pari a 0,025 - 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 0,7 - 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Sono state usate anche dosi più elevate.

Se la GHD a esordio in età infantile persiste nell'adolescenza, il trattamento deve proseguire per ottenere uno sviluppo somatico completo (ad es. composizione corporea, massa ossea). Per il monitoraggio, il raggiungimento di un picco normale di massa ossea, definito da un punteggio T > -1 (standardizzato rispetto al picco medio di massa ossea nell'adulto, misurato tramite assorbimetria a raggi X a doppia energia tenendo in considerazione il sesso e l'etnia), è uno degli obiettivi terapeutici nel periodo di transizione. Per le indicazioni sul dosaggio si rimanda al paragrafo dedicato agli adulti riportato sotto.

Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della struttura corporea nei pazienti pediatrici

In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Non si deve superare la dose giornaliera di 2,7 mg. Il trattamento non deve essere somministrato ai pazienti pediatrici con velocità di crescita inferiore a 1 cm all'anno e prossimi alla saldatura delle epifisi.

Disturbi della crescita dovuti alla sindrome di Turner

In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die o 1,4 mg/m² di superficie corporea/die.

Disturbi della crescita in pazienti con insufficienza renale cronica

In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die (1,4 mg/m² di superficie corporea/die). Se la velocità di crescita è troppo bassa, possono essere somministrate dosi più elevate. Dopo sei mesi di trattamento può essere necessaria una correzione della dose (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi della crescita in bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)

In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die (1 mg/m² di superficie corporea/die) fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno qualora l' SDS di velocità di crescita fosse inferiore a + 1, se la

velocità di crescita fosse < 2 cm/anno e, nel caso fosse necessaria una conferma, se l'età ossea fosse > 14 anni (per le ragazze) o > 16 anni (per i ragazzi) corrispondente alla saldatura delle piastre epifisarie.

Dosi raccomandate nei pazienti pediatrici

Indicazioni	mg/kg di peso corporeo/die	mg/m² di superficie corporea/die
Deficit dell'ormone della crescita	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Sindrome di Prader-Willi	0,035	1,0
Sindrome di Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insufficienza renale cronica	0,045 - 0,050	1,4
Bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)	0,035	1,0

Deficit dell'ormone della crescita in pazienti adulti

Nei pazienti che proseguono la terapia con l'ormone della crescita dopo un GHD con esordio in età infantile, la dose raccomandata per riprendere il trattamento è di 0,2 - 0,5 mg/die. La dose deve essere ridotta o aumentata gradualmente a seconda delle necessità individuali, determinate misurando la concentrazione dell'IGF-I.

Nei pazienti con GHD a esordio in età adulta, la terapia inizia con un basso dosaggio pari a 0,15 - 0,3 mg/die. La dose deve essere aumentata gradualmente in base alle esigenze individuali del paziente, in linea con le concentrazioni di IGF-I.

In entrambi i casi, l'obiettivo del trattamento è il raggiungimento di concentrazioni del fattore di crescita insulino-simile (IGF-I) entro 2 SDS della media corretta per l'età. Ai pazienti con concentrazioni di IGF-I normali all'inizio del trattamento deve essere somministrato l'ormone della crescita fino a un livello di IGF-I entro l'intervallo superiore di normalità, senza superare le 2 SDS. La risposta clinica ed eventuali effetti indesiderati possono influenzare la posologia. È noto che esistono pazienti con GHD in cui i livelli IGF-I non si normalizzano nonostante una buona risposta clinica; questi pazienti non necessitano di un aumento della dose. La dose di mantenimento raramente supera 1,0 mg al giorno. Le donne potrebbero richiedere un dosaggio superiore a quello degli uomini, che mostrano nel tempo una maggiore sensibilità all'IGF-I. Pertanto esiste la possibilità che le donne vengano sottodosate, specie se in terapia sostitutiva orale con estrogeni, mentre gli uomini vengano sovradosati. L'accuratezza della dose dell'ormone della crescita, pertanto, deve essere controllata ogni 6 mesi. La produzione fisiologica dell'ormone della crescita diminuisce con l'età, quindi la dose richiesta può essere ridotta.

Popolazioni particolari

Anziani

Nei pazienti di età superiore a 60 anni, la terapia deve iniziare con una dose di 0,1 - 0,2 mg/die, che deve essere aumentata lentamente in base alle necessità individuali. Deve essere utilizzata la minima dose efficace. La dose di mantenimento in questi pazienti non supera in genere 0,5 mg/die.

Modo di somministrazione

L'iniezione deve essere eseguita per via sottocutanea e il sito d'iniezione deve essere variato di volta in volta per evitare lipoatrofia.

Per le istruzioni sull'uso e la manipolazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

La somatropina non deve essere assunta in presenza di una neoplasia in fase attiva. Le neoplasie intracraniche devono essere inattive e comunque il trattamento antitumorale deve essere stato ultimato prima di iniziare la terapia con GH. Il trattamento deve essere interrotto qualora vi sia evidenza di crescita tumorale.

La somatropina non deve essere utilizzata per stimolare la crescita in bambini con la saldatura delle epifisi.

Pazienti in terapia intensiva che presentino complicanze da chirurgia a cuore aperto, chirurgia addominale maggiore, politraumatismi accidentali, insufficienza respiratoria acuta o situazioni cliniche similari, non devono essere trattati con somatropina (per i pazienti in terapia sostitutiva vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La dose giornaliera massima raccomandata non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2).

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Iposurrenalismo

L'introduzione di un trattamento con somatropina può comportare l'inibizione di 11 β HSD-1 e una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo. Nei pazienti trattati con somatropina, l'ipossurrenalismo centrale (secondario) non diagnosticato in precedenza potrebbe essere scoperto e potrebbe essere richiesta una terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Inoltre, i pazienti trattati con terapia sostitutiva con glucocorticoidi con precedente diagnosi di ipossurrenalismo potrebbero richiedere un aumento della dose di mantenimento o di carico, dopo l'inizio del trattamento con somatropina (vedere paragrafo 4.5).

Uso con terapia orale estrogenica

Se una donna che sta assumendo somatropina inizia una terapia orale con estrogeni, potrebbe essere necessario aumentare la dose di somatropina per mantenere i livelli sierici di IGF-1 entro i limiti normali per l'età. Al contrario, se una donna in trattamento con somatropina interrompe la terapia orale con estrogeni, potrebbe essere necessario ridurre la dose di somatropina per evitare un eccesso di ormone della crescita e/o eventi avversi (vedere paragrafo 4.5).

Sensibilità all'insulina

La somatropina può ridurre la sensibilità all'insulina. Per i pazienti con diabete mellito è possibile che la dose d'insulina debba essere modificata dopo l'inizio della terapia con somatropina. I pazienti con un diabete mellito, intolleranza al glucosio o altri fattori di rischio per il diabete devono essere sottoposti a stretto monitoraggio durante la terapia con somatropina.

Funzione tiroidea

L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di T4 in T3, che può determinare una riduzione del T4 ed un conseguente aumento delle concentrazioni sieriche di T3. Mentre i livelli periferici di ormone tiroideo si sono mantenuti entro i valori di riferimento per i soggetti sani, si può teoricamente sviluppare un ipotiroidismo nei soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico. Perciò, la funzione tiroidea deve essere monitorata in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo e terapia

sostitutiva standard, i potenziali effetti del trattamento con l'ormone della crescita sulla funzione tiroidea devono essere monitorati strettamente.

Tumori

In pazienti con deficit dell'ormone della crescita secondario a trattamento di patologia neoplastica, prestare particolare attenzione alla possibile insorgenza di eventuali recidive. Nei soggetti sopravvissuti a un tumore maligno dell'infanzia è stato segnalato un aumento del rischio di una seconda neoplasia nei pazienti trattati con somatropina dopo la prima neoplasia. I tumori intracranici, in particolare meningiomi, sono stati il tipo più comune di seconda neoplasia nei pazienti sottoposti a radioterapia del capo per il trattamento della prima neoplasia.

Scivolamento dell'epifisi femorale

Nei pazienti affetti da disturbi endocrini, incluso il deficit dell'ormone della crescita, si può verificare lo slittamento delle epifisi dell'anca più frequentemente che nella popolazione generale. I pazienti, che zoppicano in corso di terapia con somatropina devono essere sottoposti ad una valutazione clinica.

Ipertensione endocranica benigna

In caso di cefalea grave o ricorrente, alterazione del visus, nausea e/o vomito, si raccomanda di effettuare un esame oftalmoscopico per accertare l'eventuale presenza di papilledema e, nel caso in cui ciò sia confermata, si può prendere in considerazione un'eventuale diagnosi di ipertensione endocranica benigna che comporterebbe l'interruzione del trattamento con somatropina. I dati attualmente a disposizione non sono sufficienti per consigliare un'eventuale continuazione del trattamento con l'ormone della crescita in pazienti con ipertensione endocranica risolta. Pertanto, se il trattamento viene ripreso, il paziente va attentamente controllato per valutare l'insorgenza di un'eventuale sintomatologia ipertensiva.

Leucemia

In un numero ridotto di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina, è stata osservata leucemia. Tuttavia, non vi è evidenza di un aumento dell'incidenza di leucemia nei pazienti trattati con ormone della crescita senza fattori predisponenti.

Anticorpi

Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi contro Omnitrope. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è bassa e non sono stati osservati effetti sulla velocità di crescita. La ricerca degli anticorpi anti-somatropina deve essere effettuata in tutti i pazienti che inspiegabilmente non rispondono alla terapia.

Pancreatite

Anche se rare, è necessario prendere in considerazione la possibilità di pancreatiti nei pazienti, specialmente nei bambini, trattati con somatropina che manifestano dolori addominali.

Scoliosi

È noto che la scoliosi si manifesta più frequentemente in alcuni gruppi di pazienti trattati con somatropina. Inoltre, in qualsiasi bambino una crescita rapida può causare la progressione della scoliosi. Non è dimostrato che la somatropina aumenti l'incidenza o la gravità della scoliosi. Durante il trattamento i segni di scoliosi devono essere monitorati.

Situazioni critiche acute

Gli effetti della somatropina sul recupero funzionale sono stati valutati in due studi controllati verso placebo condotti su 522 pazienti adulti in condizioni estremamente critiche con complicanze derivanti da operazioni chirurgiche a cuore aperto od addominali, politraumatismi accidentali o stress respiratorio acuto. La mortalità è risultata più elevata (42% contro 19%) nel gruppo di pazienti trattati

con 5,3 o 8 mg/die di somatropina rispetto ai pazienti trattati con placebo. Sulla base di queste informazioni, questi particolari pazienti non devono essere trattati con somatropina. Non essendo disponibili informazioni riguardo alla sicurezza della terapia sostitutiva con l'ormone della crescita in pazienti che si trovano in situazioni cliniche critiche, il rapporto beneficio/rischio di un proseguimento della terapia, deve essere valutato con estrema attenzione.

Lo stesso approccio va applicato a tutti i pazienti che si trovassero in situazioni cliniche critiche simili o di tipo differente.

Pazienti anziani

L'esperienza nei pazienti di età superiore a 80 anni è limitata. I pazienti anziani possono essere più sensibili all'azione di Omnitrope e quindi più predisposti a sviluppare reazioni avverse.

Sindrome di Prader-Willi

Nei pazienti affetti da PWS il trattamento deve essere sempre associato ad una dieta ipocalorica.

Sono stati riportati casi di decessi associati alla terapia con ormone della crescita nei bambini con PWS che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave (pazienti con eccesso di peso/statura del 200%), anamnesi positiva di insufficienza respiratoria o apnea notturna od infezioni respiratorie aspecifiche. I pazienti affetti da PWS e con uno o più di questi fattori di rischio possono presentare un rischio maggiore.

Prima di iniziare la terapia con somatropina i pazienti con PWS devono essere valutati per la diagnosi di un'eventuale ostruzione delle vie respiratorie superiori, apnea notturna o affezioni respiratorie.

In presenza di referti patologici osservati durante la valutazione dei segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori, il bambino deve essere curato da un otorinolaringoiatra per risolvere i disturbi respiratori prima che venga iniziata la terapia con l'ormone della crescita.

L'apnea notturna deve essere diagnosticata prima di iniziare il trattamento con l'ormone della crescita con esami specifici, come la polisonnografia o l'ossimetria notturna, e monitorata in caso di sospetta apnea notturna.

Se durante il trattamento con somatropina i pazienti mostrano segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori (compresa l'insorgenza o l'aumento del russamento), si deve interrompere il trattamento, e deve essere eseguita una nuova valutazione otorinolaringologica.

Tutti i pazienti con PWS devono essere studiati per valutare la possibile presenza di apnea notturna ed opportunamente controllati qualora venisse sospettata. I pazienti devono essere controllati per valutare l'eventuale comparsa di segni e sintomi di infezioni respiratorie che devono essere diagnosticate quanto prima possibile per poter eseguire un trattamento aggressivo.

Prima e durante il trattamento con ormone della crescita si deve controllare il peso dei pazienti con PWS.

L'esperienza di trattamenti prolungati in adulti e in pazienti con PWS è limitata.

Bambini nati piccoli per l'età gestazionale

In bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), prima di iniziare il trattamento si devono escludere altre ragioni cliniche o situazioni che possano giustificare i disturbi della crescita.

Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare l'insulina a digiuno e la glicemia prima di iniziare il trattamento e con scadenza annuale durante il trattamento. In pazienti a maggior rischio di

sviluppare il diabete mellito (ad es. anamnesi familiare di diabete, obesità, insulino-resistenza, acantosi nigricans) si deve eseguire il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT). Nel caso di diabete conclamato, l'ormone della crescita non deve essere somministrato.

Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare il livello di IGF-I prima di iniziare il trattamento e due volte all'anno durante il trattamento. Se dopo ripetute misurazioni i livelli di IGF-I superano di +2 SD i limiti di riferimento per età e stadio puberale, si deve valutare il rapporto IGF-I/IGFBP-3 per la correzione posologica.

Attualmente è molto limitata l'esperienza sulla terapia di pazienti SGA vicino all'esordio puberale, pertanto si raccomanda di non iniziare il trattamento in questo periodo. L'esperienza su pazienti con sindrome di Silver-Russell è limitata.

Parte del guadagno staturale, ottenuto con la terapia con l'ormone della crescita nei bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), può andar perso qualora il trattamento venga interrotto prima del raggiungimento della statura finale.

Insufficienza renale cronica

Nell'insufficienza renale cronica, la funzione renale deve essere inferiore al 50% della norma prima dell'inizio della terapia. Per poter accertare eventuali disturbi della crescita, l'accrescimento deve essere controllato nell'anno precedente l'inizio della terapia. In questo periodo deve essere iniziato un trattamento conservativo dell'insufficienza renale (comprendente il controllo dell'acidosi, dell'iperparatiroidismo e dello stato nutrizionale), che deve proseguire durante la terapia.

Il trattamento deve essere interrotto in occasione del trapianto renale.

Attualmente non sono disponibili dati sulla statura finale dei pazienti con insufficienza renale cronica trattati con Omnitrope.

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile contiene alcol benzilico:

Questo medicinale contiene 9 mg di alcol benzilico per ogni ml.
Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte in neonati (sindrome da respiro agonico). Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità.

Consigliare i genitori o il tutore legale di non usare per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) senza il permesso di un medico o di un farmacista.

Avvisare le pazienti in gravidanza o in fase di allattamento al seno che grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nell'organismo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

Avvisare i pazienti con malattia epatica o renale che grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nell'organismo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce l'effetto di promozione della crescita di Omnitrope. Per i pazienti con deficit ACTH deve essere attentamente aggiustata la loro terapia sostitutiva con glucocorticoidi per evitare qualsiasi effetto inibitorio sulla crescita.

L'ormone della crescita diminuisce la conversione del cortisone in cortisolo e potrebbe svelare un iposurrenalismo centrale non precedentemente rilevato o rendere inefficaci le basse dosi di terapia sostitutiva di glucocorticoidi (vedere paragrafo 4.4).

Nelle donne in terapia sostitutiva estrogenica orale, potrebbe essere richiesta una dose più alta di ormone della crescita per raggiungere l'obiettivo terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

I dati derivanti da uno studio interattivo eseguito su adulti con deficit dell'ormone della crescita, suggeriscono che la somministrazione di somatropina può aumentare la clearance dei composti riconosciuti come metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance di composti metabolizzati dal citocromo P450 3A4 (ad es. steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) potrebbe essere particolarmente aumentata con conseguente riduzione dei loro livelli plasmatici. Al momento non si conoscono le implicazioni cliniche di questo fenomeno. Per quanto riguarda il diabete mellito e i disturbi tiroidei, vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.2 per la terapia sostitutiva estrogenica orale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di somatropina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La somatropina non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non sono stati condotti studi clinici con medicinali contenenti somatropina in donne che allattano. Non è noto se la somatropina sia escreta nel latte materno, ma è piuttosto improbabile che il tratto intestinale del neonato possa assorbirla. Pertanto, Omnitrope deve essere somministrato con cautela a donne durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità con Omnitrope.

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

Omnitrope non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Nei pazienti con carenza dell'ormone della crescita è caratteristico un deficit del volume extracellulare, che viene corretto rapidamente quando si inizia il trattamento con somatropina. Le reazioni avverse dovute alla ritenzione di liquidi, come edema periferico e artralgia sono molto comuni; rigidità muscoloscheletrica, mialgia e parestesia sono comuni. In genere, tali reazioni avverse sono da lievi a moderate, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose.

L'incidenza di tali reazioni avverse è dose-dipendente e correlata all'età del paziente e può essere inversamente correlata all'età del paziente al momento della comparsa del deficit dell'ormone della crescita.

Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e alla loro formazione non è stata associata alcuna variazione clinica, vedere paragrafo 4.4.

b. Tabelle delle reazioni avverse

La Tabella 1 riporta le reazioni avverse elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, secondo la seguente convenzione: 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) per ognuna delle condizioni indicate.

Tabella 1

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	<u>Non comune:</u> Leucemia ^{†1} <u>Non nota:</u> Leucemia ^{†2,3,4,5}
Patologie endocrine	<u>Non nota:</u> Ipotiroidismo**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<u>Non nota:</u> Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso	<u>Comune:</u> Parestesia*, Ipertensione endocranica benigna ⁵ , Sindrome del tunnel carpale ⁶ <u>Non nota:</u> Ipertensione endocranica benigna ^{1,2,3,4,6} <u>Non nota:</u> Cefalea**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Comune:</u> Eruzione cutanea**, Orticaria** <u>Non comune:</u> Prurito**
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<u>Molto comune:</u> Artralgia* <u>Comune:</u> Mialgia*, Rigidità muscoloscheletrica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<u>Non comune:</u> Ginecomastia**
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Molto comune:</u> Reazione in sede d'iniezione [§] , Edema periferico* <u>Non nota:</u> Edema facciale*
Esami diagnostici	<u>Non nota:</u> Riduzione del cortisolo nel sangue [‡]

¹ Studi clinici in bambini con GHD

² Studi clinici in bambini con sindrome di Turner

³ Studi clinici in bambini con insufficienza renale cronica

⁴ Studi clinici in bambini SGA

⁵ Studi clinici nella PWS

⁶ Studi clinici in adulti con GHD

*In genere, questi effetti 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 tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

** Reazione avversa al farmaco (ADR) identificata successivamente all'immissione in commercio.

\$ Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini.

‡ Il significato clinico non è noto

† Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Riduzione dei livelli sierici di cortisolo

È stato osservato che la somatropina riduce i livelli di cortisolo nel siero, eventualmente agendo sulle proteine di trasporto o aumentando la clearance epatica. La rilevanza clinica di questi dati potrebbe essere limitata. Tuttavia, la terapia di sostituzione corticosteroidica deve essere ottimizzata prima di iniziare il trattamento.

Sindrome di Prader-Willi

Nell'esperienza dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi rari di morte improvvisa in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi trattati con somatropina, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione causale.

Leucemia

Casi (rari o molto rari) di leucemia sono stati segnalati in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina e inclusi nell'esperienza dopo l'immissione in commercio. Tuttavia, non vi sono evidenze di un aumento del rischio di leucemia in assenza di fattori predisponenti, come esposizione del cervello o della testa a radiazioni.

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

Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e la malattia di Legg-Calvé-Perthes sono stati segnalati in bambini trattati con GH. Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale si manifesta più frequentemente in caso di disturbi endocrini e la malattia di Legg-Calvé-Perthes è più frequente in caso di bassa statura. Non è peraltro noto se queste due patologie siano o non siano più frequenti in caso di trattamento con somatropina. Una diagnosi di questo tipo deve essere tenuta in considerazione nei bambini con 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 dovuta a ridotta sensibilità all'insulina, livelli ridotti di tiroxina 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 riportato nell' [Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

Il sovradosaggio acuto può comportare una iniziale ipoglicemia e successivamente una iperglicemia.

Il sovradosaggio a lungo termine può provocare sintomi in linea con i noti effetti da eccesso di ormone della crescita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e analoghi, codice ATC: H01AC01.

Omnitrope è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Meccanismo d'azione

La somatropina è un potente ormone metabolico, molto importante per il metabolismo dei lipidi, dei carboidrati e delle proteine. Nei bambini con un deficit della secrezione endogena di ormone della crescita, la somatropina stimola la crescita lineare e aumenta la velocità di crescita. Negli adulti, come pure nei bambini, la somatropina mantiene normale la composizione dell'organismo aumentando la ritenzione dell'azoto, stimolando la crescita del muscolo scheletrico e mobilizzando il grasso corporeo. Il tessuto adiposo viscerale è particolarmente sensibile alla somatropina. La somatropina non solo aumenta la lipolisi, ma riduce anche l'accumulo dei trigliceridi nei depositi di grasso corporeo. La somatropina aumenta le concentrazioni sieriche di IGF-I (fattore di crescita insulino-simile I) e di IGFBP3 (proteina di legame del fattore di crescita insulino-simile III). Inoltre sono state dimostrate le seguenti azioni.

Effetti farmacodinamici

Metabolismo dei lipidi

La somatropina attiva i recettori del colesterolo LDL e influisce sul profilo dei lipidi sierici e delle lipoproteine. In generale si è osservato che la somministrazione di somatropina ai pazienti affetti da deficit dell'ormone della crescita riduce l'LDL nel siero e l'apolipoproteina B; si può osservare anche una riduzione del colesterolo sierico totale.

Metabolismo dei carboidrati

La somatropina aumenta i valori insulinemici mantenendo invariati quelli della glicemia a digiuno. I bambini con ipopituitarismo possono presentare episodi di ipoglicemia a digiuno che vengono annullati dalla terapia con somatropina.

Metabolismo dell'acqua e dei minerali

Il deficit dell'ormone della crescita è associato alla riduzione del plasma e dei volumi extracellulari. Entrambi aumentano rapidamente dopo il trattamento con somatropina. La somatropina induce la ritenzione di sodio, potassio e fosforo.

Metabolismo osseo

La somatropina stimola il turnover osseo. La somministrazione di somatropina a lungo termine ai pazienti con deficit dell'ormone della crescita e osteopenia determina un aumento della densità minerale ossea nelle parti che sopportano il peso.

Capacità fisica

La forza muscolare e l'attività fisica migliorano dopo un trattamento a lungo termine con somatropina. La somatropina aumenta anche la gittata cardiaca, ma non è ancora noto il meccanismo alla base di questo fenomeno, a cui potrebbe contribuire una riduzione delle resistenze vascolari periferiche.

Efficacia e sicurezza clinica

Nelle sperimentazioni cliniche su bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), sono state somministrate dosi di 0,033 e 0,067 mg/kg di peso corporeo/die sino al raggiungimento della statura finale. In 56 pazienti che sono stati trattati senza interruzione e che hanno raggiunto (o quasi) la statura definitiva, la differenza media rispetto alla statura iniziale è stata di + 1,90 SDS (0,033 mg/kg di peso corporeo/die) e +2,19 SDS (0,067 mg/kg di peso corporeo/die). I dati di letteratura su bambini/adolescenti SGA non trattati, senza un iniziale recupero spontaneo, suggeriscono una crescita tardiva di 0,5 SDS.

Esperienza dello studio dopo l'immissione in commercio:

Tra il 2006 e il 2020 Sandoz ha condotto in 11 Paesi europei, in Nord America, Canada, Australia e Taiwan uno studio post-autorizzativo sulla sicurezza (PASS) volontario, internazionale, non interventistico, non controllato, longitudinale, in aperto, multicentrico, di categoria 3 volto a registrare i dati di sicurezza ed efficacia di 7359 pazienti pediatrici trattati con Omnitrope per diverse indicazioni.

Le principali indicazioni pediatriche erano: GHD (57,-9%), SGA (26,-6%), sindrome di Turner (4,-9%), ISS (3,-3%), PWS (3,-2%) e IRC (1,-0%). La maggior parte dei pazienti (86,0%) era naïve a precedente trattamento con rhGH. In tutte le indicazioni gli EA più frequenti nei pazienti, con sospetta relazione causale al trattamento con Omnitrope, sono stati cefalea (1,6%), dolore al sito di iniezione (1,1%) ematoma nel sito di iniezione (1,1%) e artralgia (0,6%), valutati in 7359 pazienti pediatrici (serie di analisi di sicurezza). La maggior parte degli EA valutati come correlati al trattamento con Omnitrope era prevista sulla base dell'RCP e perché notoriamente associati a questo tipo di classe di molecole (GH). L'intensità della maggior parte degli EA era lieve o moderata.

I risultati di efficacia, valutati in 6589 pazienti pediatrici (serie di analisi di efficacia di 5671 naïve, 915 pretrattati con rhGH e 3 pazienti con informazioni di pretrattamento mancanti), mostrano che il trattamento con Omnitrope è stato efficace e ha portato a una sostanziale ripresa della crescita coerente con quelle registrate negli studi osservazionali di altri medicinali a base di rhGH: la media dell'SDS dell'altezza aumentava efficacemente da -2,64 al basale a -1,97 dopo 1 anno e a -0,98 dopo 5 anni di trattamento nei pazienti naïve e la media dell'SDS dell'altezza aumentava da -1,49 a -1,21 dopo 1 anno e a -0,98 dopo 5 anni di trattamento con Omnitrope nei pazienti pretrattati. 1628 pazienti su 6589 (24,7%) della serie di analisi di efficacia hanno raggiunto l'altezza finale secondo il parere del medico (naïve: 1289 su 5671, 22,7%); pretrattati con rhGH: 338 su 915, 36,9%). Media dell'SDS dell'altezza finale (intervallo): -1,51 (da -9,3 a 2,7) nei pazienti naïve e -1,43 (da -8,7 a 2,1) nei pazienti pretrattati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità della somatropina somministrata per via sottocutanea è approssimativamente dell'80% sia nei soggetti sani che nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita.

Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, dà luogo a valori plasmatici di C_{max} e t_{max} pari a $72 \pm 28 \mu\text{g/l}$ e $4,0 \pm 2,0$ ore, rispettivamente.

Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, dà luogo a valori plasmatici di C_{max} e t_{max} pari a $74 \pm 22 \mu\text{g/l}$ e $3,9 \pm 1,2$ ore, rispettivamente.

Eliminazione

L'emivita media terminale della somatropina, dopo somministrazione endovenosa in soggetti adulti con deficit di ormone della crescita è di circa 0,4 ore. Comunque, dopo somministrazione sottocutanea di Omnitrope 5 mg/1,5 ml, Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, si raggiunge una emivita di 3 ore. La differenza osservata è probabilmente dovuta ad un lento assorbimento dal sito di iniezione a seguito di una somministrazione sottocutanea.

Popolazioni particolari

La biodisponibilità assoluta della somatropina sembra essere simile sia nei maschi che nelle femmine dopo somministrazione sottocutanea.

Sono insufficienti o carenti le informazioni relative alla farmacocinetica della somatropina nelle popolazioni geriatrica e pediatrica, nelle diverse razze e nei pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi con Omnitrope relativi alla tossicità subacuta e tollerabilità locale, non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti.

In altri studi con la somatropina relativi alla tossicità generale, tollerabilità locale e tossicità riproduttività non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti.

Con le somatropine, gli studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* sulle mutazioni geniche e l'induzione di aberrazioni cromosomiche hanno fornito risultati negativi.

È stata osservata un'aumentata fragilità cromosomica in uno studio *in vitro* su linfociti di pazienti trattati con somatropina a lungo termine e successivo all'aggiunta di un medicinale radiomimetico come la bleomicina. Il significato clinico di tale osservazione non è chiaro.

In un altro studio con la somatropina, non è stato rilevato alcun aumento delle anomalie cromosomiche nei linfociti di pazienti che erano stati trattati con somatropina per lunghi periodi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

sodio fosfato bibasico eptaidrato
sodio fosfato monobasico diidrato
mannitolo
poloxamer 188
alcol benzilico
acqua per preparazioni iniettabili

Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

sodio fosfato bibasico eptaidrato

sodio fosfato monobasico diidrato
glicina
poloxamer 188
fenolo
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile
2 anni

Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile
18 mesi.

Periodo di validità dopo il primo uso

Dopo il primo uso, la cartuccia deve rimanere nella penna ed essere conservata in frigorifero (2°C - 8°C) fino ad un massimo di 28 giorni. Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella penna originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Cartuccia chiusa

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale durante il periodo di utilizzo, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,5 ml di soluzione in una cartuccia (vetro di tipo I incolore) con stantuffo su un lato (bromobutile siliconato), un disco (bromobutile) e una capsula di chiusura (alluminio) sull'altro lato.

Confezioni da 1, 5 e 10.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile è una soluzione sterile e pronta per l'uso per iniezione sottocutanea fornita in una cartuccia di vetro.

Questa preparazione è destinata a un multiuso. Deve essere iniettata solo con Omnitrope Pen 5, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 5 mg /1,5 ml soluzione iniettabile. Deve essere iniettata con aghi per penna sterili, monouso. I medici o altri operatori sanitari qualificati forniranno le istruzioni e un addestramento adeguato sull'uso corretto delle cartucce di Omnitrope e della penna ai pazienti e a coloro che li assistono.

Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile è una soluzione sterile e pronta per l'uso per iniezione sottocutanea fornita in una cartuccia di vetro.

Questa preparazione è destinata a un multiuso. Deve essere iniettata solo con Omnitrope Pen 10, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 10 mg /1,5 ml soluzione iniettabile. Deve essere iniettata con aghi per penna sterili, monouso. I medici o altri operatori sanitari

qualificati forniranno le istruzioni e un addestramento adeguato sull'uso corretto delle cartucce di Omnitrope e della penna ai pazienti e a coloro che li assistono.

La descrizione generale del processo di ricostituzione e somministrazione è riportata di seguito. Per il caricamento della cartuccia, per l'inserimento dell'ago per iniezione e per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni del produttore su ogni penna.

1. Lavare le mani.
2. Se la soluzione è torbida o contiene depositi non deve essere utilizzata. Il contenuto deve essere limpido e incolore.
3. Disinfettare la membrana in gomma della cartuccia con un batuffolo di cotone disinfettante
4. Porre la cartuccia nell'iniettore a penna Omnitrope Pen seguendo le istruzioni fornite con la penna.
5. Disinfettare il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcool.
6. Somministrare la dose corretta per iniezione sottocutanea utilizzando un ago sterile per la penna. Rimuovere l'ago dalla penna e smaltirlo in accordo con i requisiti delle normative locali.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni della normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Omnitrope 5 mg /1,5 ml soluzione iniettabile

EU/1/06/332/004

EU/1/06/332/005

EU/1/06/332/006

Omnitrope 10 mg /1,5 ml soluzione iniettabile

EU/1/06/332/007

EU/1/06/332/008

EU/1/06/332/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 aprile 2006

Data del rinnovo più recente: 28 febbraio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile in cartuccia
Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile in cartuccia
Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile in cartuccia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

Ogni ml di soluzione contiene 3,3 mg di somatropina* (corrispondenti a 10 UI).
Una cartuccia contiene 1,5 ml, corrispondenti a 5 mg di somatropina* (15 UI).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Questo medicinale contiene 9 mg di alcol benzilico per ml.

L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

Ogni ml di soluzione contiene 6,7 mg di somatropina* (corrispondenti a 20 UI).
Una cartuccia contiene 1,5 ml, corrispondenti a 10 mg di somatropina* (30 UI).

Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

Ogni ml di soluzione contiene 10 mg di somatropina* (corrispondenti a 30 UI).
Una cartuccia contiene 1,5 ml, corrispondenti a 15 mg di somatropina* (45 UI).

*prodotta da *Escherichia coli* con tecniche di DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in una cartuccia per SurePal 5, SurePal 10, SurePal 15.
La soluzione è limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lattanti, bambini e adolescenti

- Disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita (*growth hormone deficiency*, GHD).
- Disturbi della crescita associati alla sindrome di Turner.
- Disturbi della crescita associati ad insufficienza renale cronica.
- Disturbi della crescita (punteggio di deviazione standard (SDS) dell'altezza attuale < -2,5 e SDS dell'altezza corretta in base alla statura dei genitori < -1) in bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 deviazioni standard (SD), che non abbiano presentato una ripresa della crescita (velocità di crescita dell'altezza SDS < 0 durante l'ultimo anno) nei primi 4 anni o successivamente.
- Sindrome di Prader-Willi (PWS) per il miglioramento della crescita e della struttura corporea. La diagnosi di PWS deve essere confermata da analisi genetiche appropriate.

Adulti

- Terapia sostitutiva in adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita.

- *Esordio in età adulta:* pazienti affetti da grave deficit dell'ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli dovuti a una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, che presentano la carenza di almeno un ormone pituitario noto, che non sia la prolattina. Questi pazienti devono effettuare un test dinamico idoneo per la conferma della diagnosi o per l'esclusione del deficit dell'ormone della crescita.
- *Esordio in età infantile:* pazienti con deficit dell'ormone della crescita durante l'infanzia per cause congenite, genetiche, acquisite o idiopatiche. Nei pazienti con GHD a esordio in età infantile, la capacità di secrezione dell'ormone della crescita deve essere riesaminata dopo il completamento dello sviluppo in altezza. Nei pazienti con alta probabilità di GHD persistente, ad esempio a seguito di cause congenite o di una patologia o lesione ipofisaria/ipotalamica, un SDS < -2 del fattore di crescita insulino-simile I (IGF-I) in assenza di trattamento con l'ormone della crescita per almeno 4 settimane deve essere considerato una prova sufficiente di GHD marcata.

In tutti gli altri pazienti devono essere effettuati dosaggi dell'IGF-I e un test di stimolazione dell'ormone della crescita.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La diagnosi e la terapia con somatropina devono essere iniziate e seguite da personale medico qualificato e con esperienza nella diagnosi e nel trattamento di pazienti con disturbi della crescita.

Posologia

Popolazione pediatrica

La posologia e il regime di somministrazione devono essere personalizzati.

Disturbi della crescita dovuti a secrezione insufficiente dell'ormone della crescita nei pazienti pediatrici

In genere si raccomanda una dose pari a 0,025 - 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 0,7 - 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Sono state usate anche dosi più elevate.

Se la GHD a esordio in età infantile persiste nell'adolescenza, il trattamento deve proseguire per ottenere uno sviluppo somatico completo (ad es. composizione corporea, massa ossea). Per il monitoraggio, il raggiungimento di un picco normale di massa ossea, definito da un punteggio T > -1 (standardizzato rispetto al picco medio di massa ossea nell'adulto, misurato tramite assorbimetria a raggi X a doppia energia tenendo in considerazione il sesso e l'etnia), è uno degli obiettivi terapeutici nel periodo di transizione. Per le indicazioni sul dosaggio si rimanda al paragrafo dedicato agli adulti riportato sotto.

Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della struttura corporea nei pazienti pediatrici

In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die o 1,0 mg/m² di superficie corporea/die. Non si deve superare la dose giornaliera di 2,7 mg. Il trattamento non deve essere somministrato ai pazienti pediatrici con velocità di crescita inferiore a 1 cm all'anno e prossimi alla saldatura delle epifisi.

Disturbi della crescita dovuti alla sindrome di Turner

In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die o 1,4 mg/m² di superficie corporea/die.

Disturbi della crescita in pazienti con insufficienza renale cronica

In genere si raccomanda una dose pari a 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo/die (1,4 mg/m² di superficie corporea/die). Se la velocità di crescita è troppo bassa, possono essere somministrate dosi più elevate. Dopo sei mesi di trattamento può essere necessaria una correzione della dose (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi della crescita in bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)

In genere si raccomanda una dose pari a 0,035 mg/kg di peso corporeo/die (1 mg/m² di superficie corporea/die) fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno qualora l' SDS di velocità di crescita fosse inferiore a + 1, se la velocità di crescita fosse < 2 cm/anno e, nel caso fosse necessaria una conferma, se l'età ossea fosse > 14 anni (per le ragazze) o > 16 anni (per i ragazzi) corrispondente alla saldatura delle piastre epifisarie.

Dosi raccomandate nei pazienti pediatrici

Indicazioni	mg/kg di peso corporeo/die	mg/m² di superficie corporea/die
Deficit dell'ormone della crescita	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Sindrome di Prader-Willi	0,035	1,0
Sindrome di Turner	0,045 - 0,050	1,4
Insufficienza renale cronica	0,045 - 0,050	1,4
Bambini/adolescenti bassi, nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)	0,035	1,0

Deficit dell'ormone della crescita in pazienti adulti

Nei pazienti che proseguono la terapia con l'ormone della crescita dopo un GHD con esordio in età infantile, la dose raccomandata per riprendere il trattamento è di 0,2 - 0,5 mg/die. La dose deve essere ridotta o aumentata gradualmente a seconda delle necessità individuali, determinate misurando la concentrazione dell'IGF-I.

Nei pazienti con GHD a esordio in età adulta, la terapia inizia con un basso dosaggio pari a 0,15 - 0,3 mg/die. La dose deve essere aumentata gradualmente in base alle esigenze individuali del paziente, in linea con le concentrazioni di IGF-I.

In entrambi i casi, l'obiettivo del trattamento è il raggiungimento di concentrazioni del fattore di crescita insulino-simile (IGF-I) entro 2 SDS della media corretta per l'età. Ai pazienti con concentrazioni di IGF-I normali all'inizio del trattamento deve essere somministrato l'ormone della crescita fino a un livello di IGF-I entro l'intervallo superiore di normalità, senza superare le 2 SDS. La risposta clinica ed eventuali effetti indesiderati possono influenzare la posologia. È noto che esistono pazienti con GHD in cui i livelli IGF-I non si normalizzano nonostante una buona risposta clinica; questi pazienti non necessitano di un aumento della dose. La dose di mantenimento raramente supera 1,0 mg al giorno. Le donne potrebbero richiedere un dosaggio superiore a quello degli uomini, che mostrano nel tempo una maggiore sensibilità all'IGF-I. Pertanto esiste la possibilità che le donne vengano sottodosate, specie se in terapia sostitutiva orale con estrogeni, mentre gli uomini vengano sovradosati. L'accuratezza della dose dell'ormone della crescita, pertanto, deve essere controllata ogni 6 mesi. La produzione fisiologica dell'ormone della crescita diminuisce con l'età, quindi la dose richiesta può essere ridotta.

Popolazioni particolari

Anziani

Nei pazienti di età superiore a 60 anni, la terapia deve iniziare con una dose di 0,1 - 0,2 mg/die, che deve essere aumentata lentamente in base alle necessità individuali. Deve essere utilizzata la minima dose efficace. La dose di mantenimento in questi pazienti non supera in genere 0,5 mg/die.

Modo di somministrazione

L'iniezione deve essere eseguita per via sottocutanea e il sito d'iniezione deve essere variato di volta in volta per evitare lipoatrofia.

Per le istruzioni sull'uso e la manipolazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

La somatropina non deve essere assunta in presenza di una neoplasia in fase attiva. Le neoplasie intracraniche devono essere inattive e comunque il trattamento antitumorale deve essere stato ultimato prima di iniziare la terapia con GH. Il trattamento deve essere interrotto qualora vi sia evidenza di crescita tumorale.

La somatropina non deve essere utilizzata per stimolare la crescita in bambini con la saldatura delle epifisi.

Pazienti in terapia intensiva che presentino complicanze da chirurgia a cuore aperto, chirurgia addominale maggiore, politraumatismi accidentali, insufficienza respiratoria acuta o situazioni cliniche similari, non devono essere trattati con somatropina (per i pazienti in terapia sostitutiva vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La dose giornaliera massima raccomandata non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2).

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Iposurrenalismo

L'introduzione di un trattamento con somatropina può comportare l'inibizione di 11 β HSD-1 e una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo. Nei pazienti trattati con somatropina, l'iposurrenalismo centrale (secondario) non diagnosticato in precedenza potrebbe essere scoperto e potrebbe essere richiesta una terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Inoltre, i pazienti trattati con terapia sostitutiva con glucocorticoidi con precedente diagnosi di iposurrenalismo potrebbero richiedere un aumento della dose di mantenimento o di carico, dopo l'inizio del trattamento con somatropina (vedere paragrafo 4.5).

Uso con terapia orale estrogenica

Se una donna che sta assumendo somatropina inizia una terapia orale con estrogeni, potrebbe essere necessario aumentare la dose di somatropina per mantenere i livelli sierici di IGF-1 entro i limiti normali per l'età. Al contrario, se una donna in trattamento con somatropina interrompe la terapia orale con estrogeni, potrebbe essere necessario ridurre la dose di somatropina per evitare un eccesso di ormone della crescita e/o eventi avversi (vedere paragrafo 4.5).

Sensibilità all'insulina

La somatropina può ridurre la sensibilità all'insulina. Per i pazienti con diabete mellito è possibile che la dose d'insulina debba essere modificata dopo l'inizio della terapia con somatropina. I pazienti con un diabete mellito, intolleranza al glucosio o altri fattori di rischio per il diabete devono essere sottoposti a stretto monitoraggio durante la terapia con somatropina.

Funzione tiroidea

L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di T4 in T3, che può determinare una riduzione del T4 ed un conseguente aumento delle concentrazioni sieriche di T3. Mentre i livelli periferici di ormone tiroideo si sono mantenuti entro i valori di riferimento per i soggetti sani, si può teoricamente sviluppare un ipotiroidismo nei soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico. Perciò, la funzione tiroidea deve essere monitorata in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo e terapia sostitutiva standard, i potenziali effetti del trattamento con l'ormone della crescita sulla funzione tiroidea devono essere monitorati strettamente.

Tumori

In pazienti con deficit dell'ormone della crescita secondario a trattamento di patologia neoplastica, prestare particolare attenzione alla possibile insorgenza di eventuali recidive. Nei soggetti sopravvissuti a un tumore maligno dell'infanzia è stato segnalato un aumento del rischio di una seconda neoplasia nei pazienti trattati con somatropina dopo la prima neoplasia. I tumori intracranici, in particolare meningiomi, sono stati il tipo più comune di seconda neoplasia nei pazienti sottoposti a radioterapia della testa per il trattamento della prima neoplasia.

Scioglimento dell'epifisi femorale

Nei pazienti affetti da disturbi endocrini, incluso il deficit dell'ormone della crescita, si può verificare lo slittamento delle epifisi dell'anca più frequentemente che nella popolazione generale. I pazienti, che zoppicano in corso di terapia con somatropina devono essere sottoposti ad una valutazione clinica.

Ipertensione endocranica benigna

In caso di cefalea grave o ricorrente, alterazione del visus, nausea e/o vomito, si raccomanda di effettuare un esame oftalmoscopico per accertare l'eventuale presenza di papilledema e, nel caso in cui ciò sia confermata, si può prendere in considerazione un'eventuale diagnosi di ipertensione endocranica benigna che comporterebbe l'interruzione del trattamento con somatropina. I dati attualmente a disposizione non sono sufficienti per consigliare un'eventuale continuazione del trattamento con l'ormone della crescita in pazienti con ipertensione endocranica risolta. Pertanto, se il trattamento viene ripreso, il paziente va attentamente controllato per valutare l'insorgenza di un'eventuale sintomatologia ipertensiva.

Leucemia

In un numero ridotto di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatropina, è stata osservata leucemia. Tuttavia, non vi è evidenza di un aumento dell'incidenza di leucemia nei pazienti trattati con ormone della crescita senza fattori predisponenti.

Anticorpi

Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi contro Omnitrope. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è bassa e non sono stati osservati effetti sulla velocità di crescita. La ricerca degli anticorpi anti-somatropina deve essere effettuata in tutti i pazienti che inspiegabilmente non rispondono alla terapia.

Pancreatite

Anche se rare, è necessario prendere in considerazione la possibilità di pancreatiti nei pazienti, specialmente nei bambini, trattati con somatropina che manifestano dolori addominali.

Scoliosi

È noto che la scoliosi si manifesta più frequentemente in alcuni gruppi di pazienti trattati con somatropina. Inoltre, in qualsiasi bambino una crescita rapida può causare la progressione della scoliosi. Non è dimostrato che la somatropina aumenti l'incidenza o la gravità della scoliosi. Durante il trattamento i segni di scoliosi devono essere monitorati.

Situazioni critiche acute

Gli effetti della somatropina sul recupero funzionale sono stati valutati in due studi controllati verso placebo condotti su 522 pazienti adulti in condizioni estremamente critiche con complicanze derivanti da operazioni chirurgiche a cuore aperto od addominali, politraumatismi accidentali o stress respiratorio acuto. La mortalità è risultata più elevata (42% contro 19%) nel gruppo di pazienti trattati con 5,3 o 8 mg/die di somatropina rispetto ai pazienti trattati con placebo. Sulla base di queste informazioni, questi particolari pazienti non devono essere trattati con somatropina. Non essendo disponibili informazioni riguardo alla sicurezza della terapia sostitutiva con l'ormone della crescita in pazienti che si trovano in situazioni cliniche critiche, il rapporto beneficio/rischio di un proseguimento della terapia, deve essere valutato con estrema attenzione.

Lo stesso approccio va applicato a tutti i pazienti che si trovassero in situazioni cliniche critiche simili o di tipo differente.

Pazienti anziani

L'esperienza nei pazienti di età superiore a 80 anni è limitata. I pazienti anziani possono essere più sensibili all'azione di Omnitrope e quindi più predisposti a sviluppare reazioni avverse.

Sindrome di Prader-Willi

Nei pazienti affetti da PWS il trattamento deve essere sempre associato ad una dieta ipocalorica.

Sono stati riportati casi di decessi associati alla terapia con ormone della crescita nei bambini con PWS che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave (pazienti con eccesso di peso/statura del 200%), anamnesi positiva di insufficienza respiratoria o apnea notturna od infezioni respiratorie aspecifiche. I pazienti affetti da PWS e con uno o più di questi fattori di rischio possono presentare un rischio maggiore.

Prima di iniziare la terapia con somatropina i pazienti con PWS devono essere valutati per la diagnosi di un'eventuale ostruzione delle vie respiratorie superiori, apnea notturna o affezioni respiratorie.

In presenza di referti patologici osservati durante la valutazione dei segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori, il bambino deve essere curato da un otorinolaringoiatra per risolvere i disturbi respiratori prima che venga iniziata la terapia con l'ormone della crescita.

L'apnea notturna deve essere diagnosticata prima di iniziare il trattamento con l'ormone della crescita con esami specifici, come la polissonnografia o l'ossimetria notturna, e monitorata in caso di sospetta apnea notturna.

Se durante il trattamento con somatropina i pazienti mostrano segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori (compresa l'insorgenza o l'aumento del russamento), si deve interrompere il trattamento, e deve essere eseguita una nuova valutazione otorinolaringologica.

Tutti i pazienti con PWS devono essere studiati per valutare la possibile presenza di apnea notturna ed opportunamente controllati qualora venisse sospettata. I pazienti devono essere controllati per valutare l'eventuale comparsa di segni di infezioni respiratorie che devono essere diagnosticate quanto prima possibile per poter eseguire un trattamento aggressivo.

Prima e durante il trattamento con ormone della crescita si deve controllare il peso dei pazienti con PWS.

L'esperienza di trattamenti prolungati in adulti e in pazienti con PWS è limitata.

Bambini nati piccoli per l'età gestazionale

In bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), prima di iniziare il trattamento si devono escludere altre ragioni cliniche o situazioni che possano giustificare i disturbi della crescita.

Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare l'insulina a digiuno e la glicemia prima di iniziare il trattamento e con scadenza annuale durante il trattamento. In pazienti a maggior rischio di sviluppare il diabete mellito (ad es. anamnesi familiare di diabete, obesità, insulino-resistenza, acantosi nigricans) si deve eseguire il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT). Nel caso di diabete conclamato, l'ormone della crescita non deve essere somministrato.

Nei bambini/adolescenti SGA si raccomanda di misurare il livello di IGF-I prima di iniziare il trattamento e due volte all'anno durante il trattamento. Se dopo ripetute misurazioni i livelli di IGF-I superano di +2 SD i limiti di riferimento per età e stadio puberale, si deve valutare il rapporto IGF-I/IGFBP-3 per la correzione posologica.

Attualmente è molto limitata l'esperienza sulla terapia di pazienti SGA vicino all'esordio puberale; pertanto si raccomanda di non iniziare il trattamento in questo periodo. L'esperienza su pazienti con sindrome di Silver-Russell è limitata.

Parte del guadagno staturale, ottenuto con la terapia con l'ormone della crescita nei bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), può andar perso qualora il trattamento venga interrotto prima del raggiungimento della statura finale.

Insufficienza renale cronica

Nell'insufficienza renale cronica, la funzione renale deve essere inferiore al 50% della norma prima dell'inizio della terapia. Per poter accertare eventuali disturbi della crescita, l'accrescimento deve essere controllato nell'anno precedente l'inizio della terapia. In questo periodo deve essere iniziato un trattamento conservativo dell'insufficienza renale (comprendente il controllo dell'acidosi, dell'iperparatiroidismo e dello stato nutrizionale), che deve proseguire durante la terapia.

Il trattamento deve essere interrotto in occasione del trapianto renale.

Attualmente non sono disponibili dati sulla statura finale dei pazienti con insufficienza renale cronica trattati con Omnitrope.

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile contiene alcol benzilico:

Questo medicinale contiene 9 mg di alcol benzilico per ogni ml.

Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte in neonati (sindrome da respiro agonico). Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità.

Consigliare i genitori o il tutore legale di non usare per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età) senza il permesso di un medico o di un farmacista.

Avvisare le pazienti in gravidanza o in fase di allattamento al seno che grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nell'organismo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

Avvisare i pazienti con malattia epatica o renale che grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nell'organismo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce l’effetto di promozione della crescita di Omnitrope. Per i pazienti con deficit ACTH deve essere attentamente aggiustata la loro terapia sostitutiva con glucocorticoidi per evitare qualsiasi effetto inibitorio sulla crescita.

L’ormone della crescita diminuisce la conversione del cortisone in cortisolo e potrebbe svelare un iposurrenalismo centrale non precedentemente rilevato o rendere inefficaci le basse dosi di terapia sostitutiva di glucocorticoidi (vedere paragrafo 4.4).

Nelle donne in terapia sostitutiva estrogenica orale, potrebbe essere richiesta una dose più alta di ormone della crescita per raggiungere l’obiettivo terapeutico (vedere paragrafo 4.4).

I dati derivanti da uno studio interattivo eseguito su adulti con deficit dell’ormone della crescita, suggeriscono che la somministrazione di somatropina può aumentare la clearance dei composti riconosciuti come metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance di composti metabolizzati dal citocromo P450 3A4 (ad es. steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) potrebbe essere particolarmente aumentata con conseguente riduzione dei loro livelli plasmatici. Al momento non si conoscono le implicazioni cliniche di questo fenomeno.

Per quanto riguarda il diabete mellito e i disturbi tiroidei, vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.2 per la terapia sostitutiva estrogenica orale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all’uso di somatropina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La somatropina non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non sono stati condotti studi clinici con medicinali contenenti somatropina in donne che allattano. Non è noto se la somatropina sia escreta nel latte materno, ma è piuttosto improbabile che il tratto intestinale del neonato possa assorbirla. Pertanto, Omnitrope deve essere somministrato con cautela a donne durante l’allattamento.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità con Omnitrope.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

Omnitrope non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Nei pazienti con carenza dell'ormone della crescita è caratteristico un deficit del volume extracellulare, che viene corretto rapidamente quando si inizia il trattamento con somatropina. Le reazioni avverse dovute alla ritenzione di liquidi, come edema periferico e artralgia sono molto comuni; rigidità muscoloscheletrica, mialgia e parestesia sono comuni. In genere, tali reazioni avverse sono da lievi a moderate, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose.

L'incidenza di tali reazioni avverse è dose-dipendente e correlata all'età del paziente e può essere inversamente correlata all'età del paziente al momento della comparsa del deficit dell'ormone della crescita.

Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e alla loro formazione non è stata associata alcuna variazione clinica, vedere paragrafo 4.4.

b. Tabelle delle reazioni avverse

La Tabella 1 riporta le reazioni avverse elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, secondo la seguente convenzione: 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) per ognuna delle condizioni indicate.

Tabella 1

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	<u>Non comune</u> : Leucemia ^{†1} <u>Non nota</u> : Leucemia ^{†2,3,4,5}
Patologie endocrine	<u>Non nota</u> : Ipotiroidismo**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<u>Non nota</u> : Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso	<u>Comune</u> : Parestesia*, Ipertensione endocranica benigna ⁵ , Sindrome del tunnel carpale ⁶ <u>Non nota</u> : Ipertensione endocranica benigna ^{1,2,3,4,6} <u>Non nota</u> : Cefalea**
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Comune</u> : Eruzione cutanea**, Orticaria** <u>Non comune</u> : Prurito**
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<u>Molto comune</u> : Artralgia* <u>Comune</u> : Mialgia*, Rigidità muscoloscheletrica*
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<u>Non comune</u> : Ginecomastia**

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Molto comune</u> : Reazione in sede d'iniezione [§] , Edema periferico* <u>Non nota</u> : Edema facciale*
Esami diagnostici	<u>Non nota</u> : Riduzione del cortisolo nel sangue [‡]

¹ Studi clinici in bambini con GHD

² Studi clinici in bambini con sindrome di Turner

³ Studi clinici in bambini con insufficienza renale cronica

⁴ Studi clinici in bambini SGA

⁵ Studi clinici nella PWS

⁶ Studi clinici in adulti con GHD

*In genere, questi effetti 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 tali effetti avversi è correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita.

** Reazione avversa al farmaco (ADR) identificata successivamente all'immissione in commercio.

§ Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini.

‡ Il significato clinico non è noto

† Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Riduzione dei livelli sierici di cortisolo

È stato osservato che la somatropina riduce i livelli di cortisolo nel siero, eventualmente agendo sulle proteine di trasporto o aumentando la clearance epatica. La rilevanza clinica di questi dati potrebbe essere limitata. Tuttavia, la terapia di sostituzione corticosteroidica deve essere ottimizzata prima di iniziare il trattamento.

Sindrome di Prader-Willi

Nell'esperienza dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi rari di morte improvvisa in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi trattati con somatropina, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione causale.

Leucemia

Casi (rari o molto rari) di leucemia sono stati segnalati in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina e inclusi nell'esperienza dopo l'immissione in commercio. Tuttavia, non vi sono evidenze di un aumento del rischio di leucemia in assenza di fattori predisponenti, come esposizione del cervello o della testa a radiazioni.

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

Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e la malattia di Legg-Calvé-Perthes sono stati segnalati in bambini trattati con GH. Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale si manifesta più frequentemente in caso di disturbi endocrini e la malattia di Legg-Calvé-Perthes è più frequente in caso di bassa statura. Non è peraltro noto se queste due patologie siano o non siano più frequenti in

caso di trattamento con somatropina. Una diagnosi di questo tipo deve essere tenuta in considerazione nei bambini con 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 dovuta a ridotta sensibilità all'insulina, livelli ridotti di tiroxina 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 riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

Il sovradosaggio acuto può comportare una iniziale ipoglicemia e successivamente una iperglicemia.

Il sovradosaggio a lungo termine può provocare sintomi in linea con i noti effetti da eccesso di ormone della crescita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e analoghi, codice ATC: H01AC01.

Omnitrope è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Meccanismo d'azione

La somatropina è un potente ormone metabolico, molto importante per il metabolismo dei lipidi, dei carboidrati e delle proteine. Nei bambini con un deficit della secrezione endogena di ormone della crescita, la somatropina stimola la crescita lineare e aumenta la velocità di crescita. Negli adulti, come pure nei bambini, la somatropina mantiene normale la composizione dell'organismo aumentando la ritenzione dell'azoto, stimolando la crescita del muscolo scheletrico e mobilizzando il grasso corporeo. Il tessuto adiposo viscerale è particolarmente sensibile alla somatropina. La somatropina non solo aumenta la lipolisi, ma riduce anche l'accumulo dei trigliceridi nei depositi di grasso corporeo. La somatropina aumenta le concentrazioni sieriche di IGF-I (fattore di crescita insulino-simile I) e di IGFBP3 (proteina di legame del fattore di crescita insulino-simile III). Inoltre sono state dimostrate le seguenti azioni.

Effetti farmacodinamici

Metabolismo dei lipidi

La somatropina attiva i recettori del colesterolo LDL e influisce sul profilo dei lipidi sierici e delle lipoproteine. In generale si è osservato che la somministrazione di somatropina ai pazienti affetti da deficit dell'ormone della crescita riduce l'LDL nel siero e l'apolipoproteina B; si può osservare anche una riduzione del colesterolo sierico totale.

Metabolismo dei carboidrati

La somatropina aumenta i valori insulinemici mantenendo invariati quelli della glicemia a digiuno. I bambini con ipopituitarismo possono presentare episodi di ipoglicemia a digiuno che vengono annullati dalla terapia con somatropina.

Metabolismo dell'acqua e dei minerali

Il deficit dell'ormone della crescita è associato alla riduzione del plasma e dei volumi extracellulari. Entrambi aumentano rapidamente dopo il trattamento con somatropina. La somatropina induce la ritenzione di sodio, potassio e fosforo.

Metabolismo osseo

La somatropina stimola il turnover osseo. La somministrazione di somatropina a lungo termine ai pazienti con deficit dell'ormone della crescita e osteopenia determina un aumento della densità minerale ossea nelle parti che sopportano il peso.

Capacità fisica

La forza muscolare e l'attività fisica migliorano dopo un trattamento a lungo termine con somatropina. La somatropina aumenta anche la gittata cardiaca, ma non è ancora noto il meccanismo alla base di questo fenomeno, a cui potrebbe contribuire una riduzione delle resistenze vascolari periferiche.

Efficacia e sicurezza clinica

Nelle sperimentazioni cliniche su bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), sono state somministrate dosi di 0,033 e 0,067 mg/kg di peso corporeo/die sino al raggiungimento della statura finale. In 56 pazienti che sono stati trattati senza interruzione e che hanno raggiunto (o quasi) la statura definitiva, la differenza media rispetto alla statura iniziale è stata di + 1,90 SDS (0,033 mg/kg di peso corporeo/die) e +2,19 SDS (0,067 mg/kg di peso corporeo/die). I dati di letteratura su bambini/adolescenti SGA non trattati, senza un iniziale recupero spontaneo, suggeriscono una crescita tardiva di 0,5 SDS.

Esperienza dello studio dopo l'immissione in commercio:

Tra il 2006 e il 2020 Sandoz ha condotto in 11 Paesi europei, in Nord America, Canada, Australia e Taiwan uno studio post-autorizzativo sulla sicurezza (PASS) volontario, internazionale, non interventistico, non controllato, longitudinale, in aperto, multicentrico, di categoria 3 volto a registrare i dati di sicurezza ed efficacia di 7359 pazienti pediatriche trattate con Omnitrope per diverse indicazioni.

Le principali indicazioni pediatriche erano: GHD (57,-9%), SGA (26,-6%), sindrome di Turner (4,9%), ISS (3,-3%), PWS (3,-2%) e IRC (1,-0%). La maggior parte dei pazienti (86,0%) era naïve a precedente trattamento con rhGH. In tutte le indicazioni gli EA più frequenti nei pazienti, con sospetta relazione causale al trattamento con Omnitrope, sono stati cefalea (1,6%), dolore al sito di iniezione (1,1%) ematoma nel sito di iniezione (1,1%) e artralgia (0,6%), valutati in 7359 pazienti pediatriche (serie di analisi di sicurezza). La maggior parte degli EA valutati come correlati al trattamento con Omnitrope era prevista sulla base dell'RCP e perché notoriamente associati a questo tipo di classe di molecole (GH). L'intensità della maggior parte degli EA era lieve o moderata.

I risultati di efficacia, valutati in 6589 pazienti pediatriche (serie di analisi di efficacia di 5671 naïve, 915 pretrattati con rhGH e 3 pazienti con informazioni di pretrattamento mancanti), mostrano che il trattamento con Omnitrope è stato efficace e ha portato a una sostanziale ripresa della crescita coerente con quelle registrate negli studi osservazionali di altri medicinali a base di rhGH: la media dell'SDS dell'altezza aumentava efficacemente da -2,64 al basale a -1,97 dopo 1 anno e a -0,98 dopo 5 anni di trattamento nei pazienti naïve e la media dell'SDS dell'altezza aumentava da -1,49 a -1,21 dopo 1 anno e a -0,98 dopo 5 anni di trattamento con Omnitrope nei pazienti pretrattati. 1628 pazienti su 6589 (24,7%) della serie di analisi di efficacia hanno raggiunto l'altezza finale secondo il parere

del medico (naïve: 1289 su 5671, 22,7%); pretrattati con rhGH: 338 su 915, 36,9%). Media dell' SDS dell'altezza finale (intervallo): -1,51 (da -9,3 a 2,7) nei pazienti naïve e -1,43 (da -8,7 a 2,1) nei pazienti pretrattati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità della somatropina somministrata per via sottocutanea è approssimativamente dell'80% sia nei soggetti sani che nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita.

Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, dà luogo a valori plasmatici di C_{max} e t_{max} pari a $72 \pm 28 \mu\text{g/l}$ e $4,0 \pm 2,0$ ore, rispettivamente.

Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, dà luogo a valori plasmatici di C_{max} e t_{max} pari a $74 \pm 22 \mu\text{g/l}$ e $3,9 \pm 1,2$ ore, rispettivamente.

Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, dà luogo a valori plasmatici di C_{max} e t_{max} pari a $52 \pm 19 \mu\text{g/l}$ e $3,7 \pm 1,2$ ore, rispettivamente.

Eliminazione

L'emivita media terminale della somatropina, dopo somministrazione endovenosa in soggetti adulti con deficit di ormone della crescita è di circa 0,4 ore. Comunque, dopo somministrazione sottocutanea di Omnitrope 5 mg/1,5 ml, Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, si raggiunge una emi-vita di 3 ore. Comunque, dopo somministrazione sottocutanea di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, si raggiunge una emi-vita di 2,76 ore. La differenza osservata è probabilmente dovuta ad un lento assorbimento dal sito di iniezione a seguito di una somministrazione sottocutanea.

Popolazioni particolari

La biodisponibilità assoluta della somatropina sembra essere simile sia nei maschi che nelle femmine dopo somministrazione sottocutanea.

Sono insufficienti o carenti le informazioni relative alla farmacocinetica della somatropina nelle popolazioni geriatrica e pediatrica, nelle diverse razze e nei pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi con Omnitrope relativi alla tossicità subacuta e tollerabilità locale, non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti.

In altri studi con la somatropina relativi alla tossicità generale, tollerabilità locale e tossicità riproduttività non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti.

Con le somatropine, gli studi di genotossicità *in vivo* ed *in vitro* sulle mutazioni geniche e l'induzione di aberrazioni cromosomiche hanno fornito risultati negativi.

È stata osservata un'aumentata fragilità cromosomica in uno studio *in vitro* su linfociti di pazienti trattati con somatropina a lungo termine e successivo all'aggiunta di un medicinale radiomimetico come la bleomicina. Il significato clinico di tale osservazione non è chiaro.

In un altro studio con la somatropina, non è stato rilevato alcun aumento delle anomalie cromosomiche nei linfociti di pazienti che erano stati trattati con somatropina per lunghi periodi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

sodio fosfato bibasico eptaidrato
sodio fosfato monobasico diidrato
mannitolo
poloxamer 188
alcol benzilico
acqua per preparazioni iniettabili

Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

sodio fosfato bibasico eptaidrato
sodio fosfato monobasico diidrato
glicina
poloxamer 188
fenolo
acqua per preparazioni iniettabili

Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

sodio fosfato bibasico eptaidrato
sodio fosfato monobasico diidrato
sodio cloruro
poloxamer 188
fenolo
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

2 anni

Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

18 mesi

Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

18 mesi

Periodo di validità dopo il primo uso

Dopo il primo uso, la cartuccia deve rimanere nella penna ed essere conservata in frigorifero (2°C - 8°C) fino ad un massimo di 28 giorni. Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella penna originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Cartuccia chiusa

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale durante il periodo di utilizzo, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,5 ml di soluzione in una cartuccia (vetro di tipo I incolore) con stantuffo e un anello blu (solo per Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile) su un lato (bromobutile siliconato), un disco (bromobutile) e una capsula di chiusura (alluminio) sull'altro lato. La cartuccia in vetro è irreversibilmente incorporata in un contenitore trasparente e collegata a un meccanismo in plastica con una barra filettata a un'estremità.

Confezioni da 1, 5 e 10.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile è una soluzione sterile e pronta per l'uso per iniezione sottocutanea fornita in una cartuccia di vetro.

Questa preparazione è destinata a un multiuso. Deve essere iniettata solo con SurePal 5, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 5 mg /1,5 ml soluzione iniettabile. Deve essere iniettata con aghi per penna sterili, monouso. I medici o altri operatori sanitari qualificati forniranno le istruzioni e un addestramento adeguato sull'uso corretto delle cartucce di Omnitrope e della penna ai pazienti e a coloro che li assistono.

Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile è una soluzione sterile e pronta per l'uso per iniezione sottocutanea fornita in una cartuccia di vetro.

Questa preparazione è destinata a un multiuso. Deve essere iniettata solo con SurePal 10, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 10 mg /1,5 ml soluzione iniettabile. Deve essere iniettata con aghi per penna sterili, monouso. I medici o altri operatori sanitari qualificati forniranno le istruzioni e un addestramento adeguato sull'uso corretto delle cartucce di Omnitrope e della penna ai pazienti e a coloro che li assistono.

Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile è una soluzione sterile e pronta per l'uso per iniezione sottocutanea fornita in una cartuccia di vetro.

Questa preparazione è destinata a un multiuso. Deve essere iniettata solo con SurePal 15, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile. Deve essere iniettata con aghi per penna sterili, monouso. I medici o altri operatori sanitari qualificati forniranno le istruzioni e un addestramento adeguato sull'uso corretto delle cartucce di Omnitrope e della penna ai pazienti e a coloro che li assistono.

La descrizione generale del processo di ricostituzione e somministrazione è riportata di seguito. Per il caricamento della cartuccia, per l'inserimento dell'ago per iniezione e per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni del produttore su ogni penna.

1. Lavare le mani.
2. Se la soluzione è torbida o contiene depositi non deve essere utilizzata. Il contenuto deve essere limpido e incolore.
3. Disinfettare la membrana in gomma della cartuccia con un batuffolo di cotone disinfettante
4. Porre la cartuccia nell'iniettore SurePal seguendo le istruzioni fornite con la penna.
5. Disinfettare il sito d'iniezione con un tampone imbevuto di alcool.
6. Somministrare la dose corretta per iniezione sottocutanea utilizzando un ago sterile per la penna. Rimuovere l'ago dalla penna e smaltirlo in accordo con i requisiti delle normative locali.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità delle disposizioni della normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

EU/1/06/332/013

EU/1/06/332/014

EU/1/06/332/015

Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

EU/1/06/332/016

EU/1/06/332/017

EU/1/06/332/018

Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

EU/1/06/332/010

EU/1/06/332/011

EU/1/06/332/012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 aprile 2006

Data del rinnovo più recente: 28 febbraio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Austria

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco