

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Somatropin Biopartners 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino fornisce 2 mg di somatropina\* (corrispondenti a 6 UI).

Dopo la ricostituzione, 0,2 mL di sospensione contengono 2 mg di somatropina (10 mg/mL).

\*prodotta in *Saccharomyces cerevisiae* tramite tecniche di DNA ricombinante

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Polvere bianca o biancastra. Il solvente è una soluzione limpida e oleosa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Somatropin Biopartners è indicato per la terapia sostitutiva dell'ormone della crescita endogeno negli adulti con deficit di ormone della crescita (*growth hormone deficiency*, GHD) a esordio infantile o in età adulta.

Esordio in età adulta: sono definiti pazienti con GHD in età adulta i soggetti con patologia ipotalamico-ipofisaria nota e almeno un deficit supplementare noto di un ormone ipofisario, esclusa la prolattina. Questi pazienti devono essere sottoposti a un singolo test dinamico per diagnosticare o escludere un GHD.

Esordio infantile: nei pazienti con GHD isolato a esordio infantile (assenza di indizi di una patologia ipotalamico-ipofisaria o di irradiazione cranica) devono essere effettuati due test dinamici una volta completata la crescita, tranne che nei pazienti con basse concentrazioni di fattore di crescita insulino-simile I (*insulin-like growth factor-I*, IGF-I) (punteggio di deviazione standard (*standard deviation score*, SDS) < -2), i quali possono eventualmente essere sottoposti a un solo test. Il cut-off del test dinamico deve essere stretto.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La diagnosi e la terapia con questo medicinale devono essere iniziate e seguite da medici con adeguata esperienza nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti con GHD.

## Posologia

Somatropin Biopartners deve essere somministrato per via sottocutanea a una concentrazione di 10 mg/mL.

### Dose iniziale

In genere, 2 mg una volta alla settimana per tutti i pazienti, ad eccezione delle donne sottoposte a una terapia orale a base di estrogeni, le quali devono ricevere 3 mg una volta alla settimana. Nei pazienti anziani o sovrappeso possono essere necessarie dosi più basse.

Sesso	Dose iniziale
Maschile	2 mg (6 UI)
Femminile (senza estrogeni per via orale)	2 mg (6 UI)
Femminile (con estrogeni per via orale)	3 mg (9 UI)

### Adattamento posologico

Inizialmente, i livelli di IGF-I devono essere determinati a intervalli di 3-4 settimane finché il punteggio SDS dell'IGF-I rientra nell'intervallo target compreso tra -0,5 e +1,5. I campioni devono essere prelevati 4 giorni dopo la dose precedente (giorno 4). Possono essere necessari adattamenti posologici ripetuti, a seconda della risposta IGF-I del paziente come indicato di seguito.

SDS IGF-I	Adattamento rispetto alla dose precedente	Modifica della dose per volta
SDS IGF-I minore di -1	Aumento	+1,5 mg (donna trattata con estrogeni per via orale) +1,0 mg (tutti gli altri pazienti)
SDS IGF-I compreso tra -1 e +1 e meno di 1 SDS di aumento dal basale	Aumento	+1,5 mg (donna trattata con estrogeni per via orale) +1,0 mg (tutti gli altri pazienti)
SDS IGF-I compreso tra -1 e +1 e più di 1 SDS di aumento dal basale	Mantenimento	Nessuna
SDS IGF-I compreso tra +1 e +2	Mantenimento o riduzione a seconda delle condizioni cliniche	Nessuna o -0,5 mg (tutti i pazienti)
SDS IGF-I maggiore di +2	Riduzione	-0,5 mg (tutti i pazienti)

IGF-I = *insulin-like growth factor-I*, SDS = *standard deviation score*.

### Conversione dalla dose necessaria al volume di iniezione e al dosaggio del flaconcino

Dose di somatropina (mg)	Flaconcini e solvente necessari per preparare una dose*	Volume di iniezione (mL)
1	un flaconcino da 2 mg ricostituito con 0,4 mL di solvente	0,1
1,5		0,15
2		0,2

\* Ogni flaconcino contiene un eccesso di polvere di somatropina per consentire il prelievo della quantità di somatropina necessaria dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.6).

Per altre dosi sono disponibili flaconcini da 4 mg o 7 mg di somatropina.

Deve essere utilizzata la minima dose efficace. Obiettivo del trattamento dev'essere il raggiungimento di concentrazioni di IGF-I comprese tra -0,5 e +1,5 SDS della media corretta per l'età.

Per raggiungere l'obiettivo terapeutico definito, negli uomini possono essere necessarie dosi più basse di ormone della crescita che nelle donne. La somministrazione orale di estrogeni aumenta la dose necessaria nelle donne. Con il passare del tempo si può osservare un aumento della sensibilità all'ormone della crescita (indicata dalle variazioni dell'IGF-I per ogni dose di ormone della crescita), soprattutto negli uomini. Pertanto, la correttezza della dose di ormone della crescita deve essere controllata ogni 6 mesi.

La dose di somatropina deve essere ridotta in presenza di edema persistente o di parestesia grave, al fine di evitare l'insorgenza di una sindrome del tunnel carpale.

La dose può essere ridotta con decrementi di 0,5 mg per volta. Se i sintomi responsabili della riduzione della dose scompaiono, la dose può essere mantenuta al livello ridotto o aumentata in base allo schema di adattamento posologico descritto sopra, a discrezione del medico. Se i sintomi si ripresentano dopo l'aumento della dose, questa deve essere mantenuta al livello inferiore precedente.

### Popolazioni particolari

#### *Persone anziane*

L'esperienza relativa al trattamento con somatropina nei pazienti oltre i 60 anni è limitata. La dose necessaria può ridursi con l'aumento dell'età.

#### *Disfunzione renale/epatica*

Non sono disponibili informazioni su pazienti con disfunzione renale o epatica e non possono essere formulate raccomandazioni specifiche per la dose.

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Somatropin Biopartners 2 mg nella popolazione pediatrica nell'indicazione trattamento a lungo termine di un difetto della crescita dovuto a insufficiente secrezione di ormone della crescita endogeno. Per il trattamento dei bambini e degli adolescenti di età compresa tra 2 e 18 anni devono essere utilizzati i flaconcini da 10 mg e 20 mg di questo medicinale.

### Modo di somministrazione

Il paziente o la persona che lo assiste deve essere addestrato in modo che abbia compreso la procedura di somministrazione prima di poter procedere all'(auto)iniezione.

Somatropin Biopartners viene somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana. Dopo la ricostituzione, la preparazione iniettabile deve essere somministrata immediatamente.

L'iniezione sottocutanea deve sempre essere effettuata alla stessa ora del giorno per aumentare l'aderenza alla terapia e la sede di iniezione deve variare per prevenire una lipoatrofia.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, 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 utilizzata in caso di qualsiasi evidenza di attività tumorale. I tumori intracranici devono essere inattivi e la terapia antitumorale deve essere completata prima dell'inizio della terapia con ormone della crescita. Il trattamento deve essere interrotto in caso di evidente (ri)crescita tumorale.

- Il trattamento con somatropina non deve essere avviato nei pazienti con gravi patologie acute dovute alle complicanze di interventi a cuore aperto o addominali o trauma multiplo accidentale, o nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta o condizioni simili.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tumori maligni

I pazienti con pregressi tumori maligni devono essere sottoposti a esami di routine in merito a progressione o recidiva.

##### Iperensione endocranica benigna

In caso di cefalea grave o ricorrente, disturbi della vista, nausea e/o vomito si consiglia una fundoscopia per poter rilevare un eventuale edema della papilla. Se l'edema della papilla è confermato, occorre considerare l'eventualità di un'ipertensione endocranica benigna e, se necessario, interrompere il trattamento con l'ormone della crescita. Al momento attuale non esistono dati sufficienti per fornire raccomandazioni cliniche nei pazienti con pregressa ipertensione endocranica. In caso di ripresa della terapia con l'ormone della crescita è necessario un attento monitoraggio in merito ai sintomi di ipertensione endocranica.

##### Sensibilità all'insulina

Dal momento che l'ormone umano della crescita (*human growth hormone*, hGH) può indurre resistenza all'insulina e iperglicemia, i pazienti trattati con questo medicinale devono essere monitorati in merito a eventuali segni di intolleranza al glucosio. Nei pazienti con diabete mellito manifesto può essere necessario modificare la terapia antidiabetica dopo l'inizio del trattamento con somatropina. I pazienti con diabete, 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 a T3, con possibile riduzione della concentrazione sierica di T4 e aumento della concentrazione sierica di T3. Un ipotiroidismo può svilupparsi nei pazienti con ipotiroidismo subclinico centrale dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita. Un trattamento insufficiente dell'ipotiroidismo può impedire una risposta ottimale alla somatropina.

Nei pazienti con ipopituitarismo trattati con terapia sostitutiva di tiroxina può svilupparsi un iperipituitarismo. Pertanto, la funzione tiroidea deve essere monitorata con attenzione in tutti i pazienti.

##### Funzione surrenalica

Il trattamento con ormone della crescita può favorire lo sviluppo di insufficienza surrenalica e di crisi surrenaliche potenzialmente fatali nei pazienti con GHD organico o ipopituitarismo idiopatico. È quindi cruciale determinare le dosi basali e da stress dei glucocorticoidi, che possono necessitare di una modifica all'inizio della terapia con ormone della crescita.

##### Adulti con GHD a esordio infantile

I giovani adulti con epifisi saldate, sottoposti a trattamento del GHD durante l'infanzia, devono essere sottoposti a un nuovo esame del GHD utilizzando i criteri adottati per i pazienti adulti (vedere paragrafo 4.1) prima di riprendere la terapia sostitutiva alle dosi consigliate per gli adulti.

### Altre precauzioni

Questo medicinale non è indicato per il trattamento dei pazienti con difetto della crescita dovuto a sindrome di Prader-Willi, a meno che non sia stato loro diagnosticato anche un GHD. Sono stati segnalati casi di apnea da sonno e morte improvvisa dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi con uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave, anamnesi di ostruzione delle vie aeree superiori o apnea da sonno o infezione respiratoria non identificata.

In caso di iniezione accidentale intramuscolare può verificarsi ipoglicemia.

### Anticorpi

Alcuni pazienti possono sviluppare anticorpi diretti contro questo medicinale. Somatropin Biopartners ha indotto la formazione di anticorpi nel 4% circa dei pazienti adulti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e nessuna conseguenza clinica è stata associata alla loro formazione.

### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Un'eccessiva terapia con glucocorticoidi può inibire l'azione dell'hGH. Nei pazienti che ricevono una terapia congiunta con glucocorticoidi, la dose deve essere modificata con attenzione.

L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di tiroxina (T4) a triiodotironina (T3) e può evidenziare un ipotiroidismo centrale. Può quindi essere necessario iniziare o modificare la terapia sostitutiva con tiroxina.

L'ormone della crescita riduce la conversione del cortisone a cortisolo e può evidenziare un iposurrenalismo centrale non ancora diagnosticato o rendere inefficace una terapia sostitutiva con glucocorticoidi a dosi basse.

Nelle donne che assumono estrogeni per via orale può rendersi necessaria una dose maggiore di somatropina per raggiungere l'obiettivo terapeutico, vedere paragrafo 4.2.

Durante il trattamento con somatropina, i pazienti diabetici trattati con insulina devono essere monitorati con attenzione. Poiché l'hGH può indurre uno stato di resistenza all'insulina, può essere necessario modificare la dose di insulina.

La somministrazione di somatropina può aumentare la clearance delle sostanze metabolizzate dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance delle sostanze metabolizzate dal citocromo P450 3A4 (ad es. ormoni sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivi e ciclosporine) può aumentare, con conseguente riduzione dei livelli plasmatici di tali sostanze. La rilevanza clinica di questi dati è ancora sconosciuta.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Somatropin Biopartners non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

## Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di questo medicinale in donne in gravidanza. Dati molto limitati relativi all'esposizione ad altri preparati a base di somatotropina durante le fasi iniziali della gravidanza non hanno evidenziato esiti avversi. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nella gravidanza normale, i livelli di ormone della crescita ipofisario si sono ridotti in misura marcata dopo 20 settimane di gestazione e sono stati sostituiti pressoché interamente dall'ormone della crescita placentare entro 30 settimane. Per questo, è improbabile che nelle donne con deficit di ormone della crescita sia necessaria una terapia sostitutiva continuata con somatotropina nel terzo trimestre di gravidanza. Somatotropin Biopartners non è raccomandato durante la gravidanza.

## Allattamento

Non sono stati condotti studi con Somatotropin Biopartners in donne che allattano. Non è noto se somatotropina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno, ma l'assorbimento della proteina intatta nel tratto gastrointestinale del lattante è improbabile. Occorre procedere con cautela in caso di somministrazione di questo medicinale a donne che allattano.

## Fertilità

Gli studi sugli animali condotti con altre formulazioni di somatotropina hanno evidenziato effetti avversi, ma i dati non clinici disponibili sono considerati insufficienti per trarre conclusioni definitive sull'uso negli esseri umani (vedere paragrafo 5.3).

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Gli studi clinici hanno incluso circa 530 pazienti trattati con Somatotropin Biopartners. In caso di reazioni avverse, queste sono state tendenzialmente transitorie e di entità in genere da lieve a moderata. Il profilo di sicurezza di Somatotropin Biopartners è generalmente coerente con il ben noto profilo di sicurezza dei trattamenti giornalieri con ormone della crescita. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state reazioni della sede di iniezione, edema periferico, cefalea, mialgia, artralgia, parestesia, ipotiroidismo e riduzione della tiroxina libera.

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante il trattamento con Somatotropin Biopartners in uno studio clinico controllato di 6 mesi condotto con 151 pazienti adulti affetti da GHD a esordio infantile o in età adulta e in uno studio di estensione di 6 mesi. Ulteriori rapporti basati su informazioni pubblicate per i trattamenti giornalieri con ormone della crescita sono elencati con asterischi.

La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito è definita secondo le seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

#### Infezioni ed infestazioni

Comune: herpes simplex

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Comune: progressione tumorale (1 caso di progressione tumorale in una paziente con anamnesi di neurofibromatosi e terapia radiante), acrocordon, craniofaringioma

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: riduzione o aumento della conta leucocitaria, aumento dell'emoglobina glicosilata, riduzione dell'emoglobina

Disturbi del sistema immunitario

Comune: formazione di anticorpi anti-ormone della crescita

Patologie endocrine

Comune: insufficienza surrenalica, riduzione della tiroxina libera, riduzione della triiodotironina libera, aumento del TSH nel sangue, ipotiroidismo\*

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: lieve iperglicemia\*

Comune: alterazione del glucosio a digiuno, iperlipidemia, aumento dell'insulina nel sangue, aumento del colesterolo nel sangue, riduzione del sodio nel sangue, aumento dei trigliceridi nel sangue, aumento della glicemia, aumento o riduzione delle HDL, aumento delle LDL

Non nota: resistenza all'insulina\*

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Comune: parestesia, ipoestesia, sindrome del tunnel carpale, capogiro, sonnolenza

Raro: ipertensione endocranica benigna\*

Patologie dell'occhio

Comune: congiuntivite, riduzione dell'acuità visiva

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: vertigine

Patologie cardiache

Comune: tachicardia, frequenza cardiaca anomala/irregolare

Patologie vascolari

Comune: ipertensione, aumento della pressione arteriosa

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: epistassi

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea

Patologie epatobiliari

Comune: iperbilirubinemia, colecistite, anomalie dei test di funzionalità epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: gonfiore al viso, acne, dermatite allergica, iperidrosi, orticaria, eruzione cutanea

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore al dorso, dolore alle estremità, artralgia, dolore alla spalla, rigidità muscoloscheletrica, dolore osseo, debolezza muscolare, sensazione di pesantezza, tenovaginite, gonfiore articolare, artrite, dolore muscoloscheletrico, mialgia\*

#### Patologie renali e urinarie

Comune: ematuria, aumento dell'acido urico nel sangue, aumento della creatinina nel sangue

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: dolore al capezzolo

Non comune: ginecomastia\*

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: edema periferico, edema (locale e generalizzato)\*

Comune: affaticamento, dolore, astenia, edema facciale, gonfiore locale, edema, sete, malessere, dolore toracico, aumento del peso corporeo, dolore nella sede di iniezione

#### Esami diagnostici

Comune: aumento del fosforo nel sangue, aumento o riduzione dell'IGF

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### Immunogenicità

Alcuni pazienti possono sviluppare anticorpi anti-rhGH. Somatropin Biopartners ha indotto la formazione di anticorpi nel 4% circa dei pazienti adulti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e nessuna conseguenza clinica è stata associata alla loro formazione.

Per quanto riguarda gli anticorpi diretti contro proteine delle cellule ospiti, in alcuni pazienti trattati con questo medicinale sono stati riscontrati titoli bassi di anticorpi diretti contro proteine di *S. cerevisiae*, simili ai livelli riscontrati nella popolazione normale non trattata. È improbabile che la formazione di tali anticorpi con bassa capacità di legame sia clinicamente rilevante.

##### Tumori maligni/tumori

Casi di recidiva di tumori maligni e benigni, tumori de novo e tumori secondari sono stati segnalati in correlazione temporale con la terapia con somatropina.

##### Popolazione pediatrica

Con l'eccezione delle reazioni della sede di iniezione e della formazione di anticorpi anti-rhGH, che sono stati segnalati più frequentemente nei bambini che negli adulti, il profilo di sicurezza di Somatropin Biopartners è simile nei bambini e negli adulti.

##### 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**

Il sovradosaggio acuto può, inizialmente, indurre ipoglicemia e, in seguito, iperglicemia. A causa del rilascio prolungato di questo medicinale, i livelli di picco di ormone della crescita sono previsti 15 ore dopo l'iniezione, vedere paragrafo 5.2. Un sovradosaggio a lungo termine può comportare la comparsa di segni e sintomi di gigantismo e/o acromegalia, compatibili con i noti effetti di un eccesso di hGH.

Il trattamento è sintomatico e di supporto. Non esiste un antidoto per il sovradosaggio di somatropina. Dopo un sovradosaggio si raccomanda il monitoraggio della funzione tiroidea.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi, somatropina e agonisti, codice ATC: H01AC01

La somatropina contenuta in questo medicinale è un ormone polipeptidico prodotto con DNA ricombinante. Possiede 191 residui di aminoacidi e un peso molecolare di 22.125 dalton. La sequenza aminoacidica del principio attivo è identica a quella dell'hGH prodotto dall'ipofisi. La somatropina contenuta in questo medicinale è prodotta nel lievito (*Saccharomyces cerevisiae*).

#### Meccanismo d'azione

Gli effetti biologici della somatropina equivalgono a quelli dell'hGH prodotto dall'ipofisi.

La somatropina favorisce la sintesi di proteine cellulari e la ritenzione di azoto. L'effetto più evidente della somatropina nei bambini è la stimolazione delle placche di crescita delle ossa lunghe.

#### Effetti farmacodinamici

La somatropina stimola il metabolismo lipidico; aumenta gli acidi grassi nel plasma e il colesterolo legato alla lipoproteina ad alta densità (HDL) e riduce il colesterolo plasmatico totale.

La terapia con somatropina ha un effetto positivo sulla costituzione fisica dei pazienti con deficit di GHD, in quanto riduce i depositi di lipidi e aumenta la massa magra. Una terapia a lungo termine nei pazienti con deficit di ormone della crescita aumenta la densità minerale ossea.

La somatropina può indurre resistenza all'insulina. Alte dosi di somatropina possono alterare la tolleranza al glucosio.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia negli adulti con GHD sono state determinate in uno studio multicentrico di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, a gruppi paralleli. Questo studio cardine di fase III ha incluso 151 pazienti adulti con GHD a esordio infantile o in età adulta ed è durato 6 mesi. Dopo 6 mesi di trattamento settimanale con Somatropin Biopartners è stata riscontrata una riduzione statisticamente significativa di 1,6 kg della massa lipidica nel gruppo trattato con Somatropin Biopartners in confronto al gruppo placebo. Un miglioramento simile è stato osservato per gli endpoint di efficacia secondari, cioè aumento della massa magra, IGF-I nel siero e SDS IGF-I. Gli effetti sono stati mantenuti nel periodo di follow-up di 6 mesi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta a intervalli settimanali di una dose media 4,4 mg di somatropina a rilascio prolungato in adulti con GHD,  $C_{max}$  e  $t_{max}$  dell'hGH plasmatico sono stati, rispettivamente, circa 4,5 ng/mL e 15 h. L'emivita terminale apparente è stata di circa 16,8 h negli adulti; questo dato rispecchia presumibilmente il lento assorbimento dalla sede di iniezione. La  $t_{max}$  è stata ritardata e l'emivita è stata maggiore dopo la somministrazione di Somatropin Biopartners in confronto alla somministrazione di prodotti a rilascio immediato una volta al giorno negli stessi soggetti: ciò rispecchia il rilascio più lento e prolungato di hGH dalla sede di iniezione con Somatropin Biopartners.

### Distribuzione

Dopo somministrazioni multiple di questo medicinale non è stato osservato accumulo di hGH.

### Biotrasformazione/Eliminazione

Il metabolismo dell'hGH comprende il classico catabolismo proteico a livello sia epatico che renale.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi farmacocinetici e farmacodinamici non clinici condotti in cani e giovani scimmie, Somatropin Biopartners ha rilasciato l'hGH ricombinante in modo prolungato e ha aumentato l'IGF-I nel siero per un periodo massimo di 5-6 giorni.

I dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Gli studi condotti sugli animali con questo medicinale non sono sufficienti a determinare per intero la potenziale tossicità della riproduzione. Dagli studi di tossicità della riproduzione condotti con altri prodotti a base di somatropina non sono stati ricavati dati relativi a un aumento del rischio di reazioni avverse per l'embrione o il feto. Con dosi superiori alle dosi terapeutiche umane sono stati osservati effetti avversi sulla funzione riproduttiva nei ratti maschi e femmine e nei cani maschi, eventualmente dovuti a uno squilibrio della regolazione ormonale. Nei conigli e nelle scimmie non sono stati osservati effetti avversi.

Con Somatropin Biopartners non sono stati condotti studi di cancerogenesi a lungo termine. Non esistono studi specifici sulla tollerabilità locale negli animali dopo iniezione sottocutanea, ma i dati ottenuti negli studi di tossicità a dosi ripetute hanno evidenziato gonfiore e infiltrato infiammatorio nella sede di iniezione.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Sodio ialuronato

Fosfolipidi d'uovo

Sodio diidrogeno fosfato anidro

Disodio fosfato anidro.

Solvente:

Trigliceridi a catena media.

## 6.2 Incompatibilità

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

## 6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione: dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere: flaconcino (vetro tipo I) chiuso con un tappo di gomma (butile) e una capsula di chiusura a strappo gialla (alluminio e plastica).

Solvente: flaconcino (vetro tipo I) chiuso con un tappo di gomma (butile) e una capsula di chiusura a strappo (alluminio e plastica).

Ogni flaconcino di polvere fornisce 2 mg di somatropina; ogni flaconcino di solvente contiene 1,5 mL di liquido.

Confezione: 4 flaconcini di polvere e 4 flaconcini di solvente.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Ricostituzione

Somatropin Biopartners 2 mg deve essere ricostituito con 0,4 mL di solvente.

La sospensione deve apparire uniforme e di colore bianco.

Il flaconcino contiene un eccesso di polvere di somatropina per consentire il prelievo di un massimo di 2 mg (0,2 mL di sospensione) di somatropina dopo la ricostituzione.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

La ricostituzione e la diluizione devono essere effettuate con tecniche asettiche per garantire la sterilità della sospensione preparata. Il flaconcino del solvente deve essere portato a temperatura ambiente e il flaconcino della polvere deve essere chiuso e agitato in modo che la polvere si muova liberamente. Dopo la rimozione delle capsule di chiusura da entrambi i flaconcini, i tappi di gomma devono essere puliti con un tampone imbevuto di alcool. Per prelevare il solvente dal flaconcino deve essere utilizzata una siringa graduata da 1 mL con un ago da 19 gauge o maggiore. La siringa deve essere riempita con un volume di aria uguale al volume di solvente necessario per la preparazione iniettabile e l'aria deve essere iniettata nel flaconcino del solvente per facilitarne il prelievo. Il flaconcino deve essere capovolto con la siringa inserita e la punta dell'ago deve trovarsi nel solvente. Per rimuovere le bolle d'aria, picchiettare leggermente sulla siringa. Lo stantuffo deve essere spinto con delicatezza fino a che tutte le bolle siano state rimosse dalla siringa e dall'ago. La siringa deve essere riempita con il volume corretto di solvente per preparazione iniettabile come riportato sopra e successivamente l'ago della siringa deve essere estratto dal flaconcino. Gli eventuali residui di solvente non devono essere utilizzati per una seconda preparazione.

L'intero contenuto della siringa deve essere iniettato nel flaconcino della polvere, appoggiando l'ago sulla parete interna del flaconcino. Senza toccare la gomma, il flaconcino deve essere agitato vigorosamente fino a che il contenuto sia stato completamente miscelato. Ciò avviene in genere in circa 60 secondi, ma può richiedere fino a 90 secondi. Lo scuotimento deve essere terminato solo quando la sospensione appare uniforme e bianca e tutta la polvere sul fondo è stata dispersa. Dopo la ricostituzione, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente prima che si formino depositi. Se non viene utilizzata immediatamente, la sospensione deve essere ricostituita nuovamente tramite scuotimento immediatamente prima dell'iniezione. Il volume appropriato deve essere prelevato in una siringa sterile con un ago sterile da 26 gauge: il flaconcino deve essere capovolto con la siringa inserita e la punta dell'ago deve trovarsi nella sospensione, che deve essere prelevata lentamente. Per rimuovere piccole bolle d'aria, picchiettare leggermente sulla siringa. Prima della somministrazione, la polvere deve essere risospesa in modo omogeneo nella preparazione iniettabile. Mantenendo la siringa in posizione verticale, applicare una leggera pressione sullo stantuffo fino a far apparire una goccia della sospensione sulla punta dell'ago. La sede di iniezione deve essere pulita con un tampone imbevuto di alcool e la sospensione deve essere iniettata in 5 secondi.

Informazioni dettagliate sulla somministrazione di questo medicinale sono riportate nel paragrafo 3 del foglio illustrativo.

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

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

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Germania  
Tel: +49 (0) 7121 948 7756  
Fax: +49 (0) 7121 346 255  
E-mail: [info@biopartners.de](mailto:info@biopartners.de)

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/849/001

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

Data della prima autorizzazione: 05 agosto 2013

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

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Somatropin Biopartners 4 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino fornisce 4 mg di somatropina\* (corrispondenti a 12 UI).

Dopo la ricostituzione, 0,4 mL di sospensione contengono 4 mg di somatropina (10 mg/mL).

\*prodotta in *Saccharomyces cerevisiae* tramite tecniche di DNA ricombinante

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Polvere bianca o biancastra. Il solvente è una soluzione limpida e oleosa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Somatropin Biopartners è indicato per la terapia sostitutiva dell'ormone della crescita endogeno negli adulti con deficit di ormone della crescita (*growth hormone deficiency*, GHD) a esordio infantile o in età adulta.

Esordio in età adulta: sono definiti pazienti con GHD in età adulta i soggetti con patologia ipotalamico-ipofisaria nota e almeno un deficit supplementare noto di un ormone ipofisario, esclusa la prolattina. Questi pazienti devono essere sottoposti a un singolo test dinamico per diagnosticare o escludere un GHD.

Esordio infantile: nei pazienti con GHD isolato a esordio infantile (assenza di indizi di una patologia ipotalamico-ipofisaria o di irradiazione cranica) devono essere effettuati due test dinamici una volta completata la crescita, tranne che nei pazienti con basse concentrazioni di fattore di crescita insulino-simile I (*insulin-like growth factor-I*, IGF-I) (punteggio di deviazione standard (*standard deviation score*, SDS) < -2), i quali possono eventualmente essere sottoposti a un solo test. Il cut-off del test dinamico deve essere stretto.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La diagnosi e la terapia con questo medicinale devono essere iniziate e seguite da medici con adeguata esperienza nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti con GHD.

## Posologia

Somatropin Biopartners deve essere somministrato per via sottocutanea a una concentrazione di 10 mg/mL.

### Dose iniziale

In genere, 2 mg una volta alla settimana per tutti i pazienti, ad eccezione delle donne sottoposte a una terapia orale a base di estrogeni, le quali devono ricevere 3 mg una volta alla settimana. Nei pazienti anziani o sovrappeso possono essere necessarie dosi più basse.

Sesso	Dose iniziale
Maschile	2 mg (6 UI)
Femminile (senza estrogeni per via orale)	2 mg (6 UI)
Femminile (con estrogeni per via orale)	3 mg (9 UI)

### Adattamento posologico

Inizialmente, i livelli di IGF-I devono essere determinati a intervalli di 3-4 settimane finché il punteggio SDS dell'IGF-I rientra nell'intervallo target compreso tra -0,5 e +1,5. I campioni devono essere prelevati 4 giorni dopo la dose precedente (giorno 4). Possono essere necessari adattamenti posologici ripetuti, a seconda della risposta IGF-I del paziente come indicato di seguito.

SDS IGF-I	Adattamento rispetto alla dose precedente	Modifica della dose per volta
SDS IGF-I minore di -1	Aumento	+1,5 mg (donna trattata con estrogeni per via orale) +1,0 mg (tutti gli altri pazienti)
SDS IGF-I compreso tra -1 e +1 e meno di 1 SDS di aumento dal basale	Aumento	+1,5 mg (donna trattata con estrogeni per via orale) +1,0 mg (tutti gli altri pazienti)
SDS IGF-I compreso tra -1 e +1 e più di 1 SDS di aumento dal basale	Mantenimento	Nessuna
SDS IGF-I compreso tra +1 e +2	Mantenimento o riduzione a seconda delle condizioni cliniche	Nessuna o -0,5 mg (tutti i pazienti)
SDS IGF-I maggiore di +2	Riduzione	-0,5 mg (tutti i pazienti)

IGF-I = *insulin-like growth factor-I*, SDS = *standard deviation score*.

### **Conversione dalla dose necessaria al volume di iniezione e al dosaggio del flaconcino**

Dose di somatropina (mg)	Flaconcini e solvente necessari per preparare una dose*	Volume di iniezione (mL)
2,5	un flaconcino da 4 mg ricostituito con 0,6 mL di solvente	0,25
3		0,3
3,5		0,35
4		0,4

\* Ogni flaconcino contiene un eccesso di polvere di somatropina per consentire il prelievo della quantità di somatropina necessaria dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.6).

Per altre dosi sono disponibili flaconcini da 2 mg o 7 mg di somatropina.

Deve essere utilizzata la minima dose efficace. Obiettivo del trattamento dev'essere il raggiungimento di concentrazioni di IGF-I comprese tra -0,5 e +1,5 SDS della media corretta per l'età.

Per raggiungere l'obiettivo terapeutico definito, negli uomini possono essere necessarie dosi più basse di ormone della crescita che nelle donne. La somministrazione orale di estrogeni aumenta la dose necessaria nelle donne. Con il passare del tempo si può osservare un aumento della sensibilità all'ormone della crescita (indicata dalle variazioni dell'IGF-I per ogni dose di ormone della crescita), soprattutto negli uomini. Pertanto, la correttezza della dose di ormone della crescita deve essere controllata ogni 6 mesi.

La dose di somatropina deve essere ridotta in presenza di edema persistente o di parestesia grave, al fine di evitare l'insorgenza di una sindrome del tunnel carpale.

La dose può essere ridotta con decrementi di 0,5 mg per volta. Se i sintomi responsabili della riduzione della dose scompaiono, la dose può essere mantenuta al livello ridotto o aumentata in base allo schema di adattamento posologico descritto sopra, a discrezione del medico. Se i sintomi si ripresentano dopo l'aumento della dose, questa deve essere mantenuta al livello inferiore precedente.

### Popolazioni particolari

#### *Persone anziane*

L'esperienza relativa al trattamento con somatropina nei pazienti oltre i 60 anni è limitata. La dose necessaria può ridursi con l'aumento dell'età.

#### *Disfunzione renale/epatica*

Non sono disponibili informazioni su pazienti con disfunzione renale o epatica e non possono essere formulate raccomandazioni specifiche per la dose.

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Somatropin Biopartners 4 mg nella popolazione pediatrica nell'indicazione trattamento a lungo termine di un difetto della crescita dovuto a insufficiente secrezione di ormone della crescita endogeno. Per il trattamento dei bambini e degli adolescenti di età compresa tra 2 e 18 anni devono essere utilizzati i flaconcini da 10 mg e 20 mg di questo medicinale.

### Modo di somministrazione

Il paziente o la persona che lo assiste deve essere addestrato in modo che abbia compreso la procedura di somministrazione prima di poter procedere all'(auto)iniezione.

Somatropin Biopartners viene somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana. Dopo la ricostituzione, la preparazione iniettabile deve essere somministrata immediatamente.

L'iniezione sottocutanea deve sempre essere effettuata alla stessa ora del giorno per aumentare l'aderenza alla terapia e la sede di iniezione deve variare per prevenire una lipatrofia.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipsensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- La somatropina non deve essere utilizzata in caso di qualsiasi evidenza di attività tumorale. I tumori intracranici devono essere inattivi e la terapia antitumorale deve essere completata prima

dell'inizio della terapia con ormone della crescita. Il trattamento deve essere interrotto in caso di evidente (ri)crescita tumorale.

- Il trattamento con somatropina non deve essere avviato nei pazienti con gravi patologie acute dovute alle complicanze di interventi a cuore aperto o addominali o trauma multiplo accidentale, o nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta o condizioni simili.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tumori maligni

I pazienti con pregressi tumori maligni devono essere sottoposti a esami di routine in merito a progressione o recidiva.

##### Iperensione endocranica benigna

In caso di cefalea grave o ricorrente, disturbi della vista, nausea e/o vomito si consiglia una fundoscopia per poter rilevare un eventuale edema della papilla. Se l'edema della papilla è confermato, occorre considerare l'eventualità di un'iperensione endocranica benigna e, se necessario, interrompere il trattamento con l'ormone della crescita. Al momento attuale non esistono dati sufficienti per fornire raccomandazioni cliniche nei pazienti con pregressa ipertensione endocranica. In caso di ripresa della terapia con l'ormone della crescita è necessario un attento monitoraggio in merito ai sintomi di ipertensione endocranica.

##### Sensibilità all'insulina

Dal momento che l'ormone umano della crescita (*human growth hormone*, hGH) può indurre resistenza all'insulina e iperglicemia, i pazienti trattati con questo medicinale devono essere monitorati in merito a eventuali segni di intolleranza al glucosio. Nei pazienti con diabete mellito manifesto può essere necessario modificare la terapia antidiabetica dopo l'inizio del trattamento con somatropina. I pazienti con diabete, 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 a T3, con possibile riduzione della concentrazione sierica di T4 e aumento della concentrazione sierica di T3. Un ipotiroidismo può svilupparsi nei pazienti con ipotiroidismo subclinico centrale dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita. Un trattamento insufficiente dell'ipotiroidismo può impedire una risposta ottimale alla somatropina.

Nei pazienti con ipopituitarismo trattati con terapia sostitutiva di tiroxina può svilupparsi un iperipituitarismo. Pertanto, la funzione tiroidea deve essere monitorata con attenzione in tutti i pazienti.

##### Funzione surrenalica

Il trattamento con ormone della crescita può favorire lo sviluppo di insufficienza surrenalica e di crisi surrenaliche potenzialmente fatali nei pazienti con GHD organico o panipituitarismo idiopatico. È quindi cruciale determinare le dosi basali e da stress dei glucocorticoidi, che possono necessitare di una modifica all'inizio della terapia con ormone della crescita.

##### Adulti con GHD a esordio infantile

I giovani adulti con epifisi saldate, sottoposti a trattamento del GHD durante l'infanzia, devono essere sottoposti a un nuovo esame del GHD utilizzando i criteri adottati per i pazienti adulti (vedere paragrafo 4.1) prima di riprendere la terapia sostitutiva alle dosi consigliate per gli adulti.

### Altre precauzioni

Questo medicinale non è indicato per il trattamento dei pazienti con difetto della crescita dovuto a sindrome di Prader-Willi, a meno che non sia stato loro diagnosticato anche un GHD. Sono stati segnalati casi di apnea da sonno e morte improvvisa dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi con uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave, anamnesi di ostruzione delle vie aeree superiori o apnea da sonno o infezione respiratoria non identificata.

In caso di iniezione accidentale intramuscolare può verificarsi ipoglicemia.

### Anticorpi

Alcuni pazienti possono sviluppare anticorpi diretti contro questo medicinale. Somatropin Biopartners ha indotto la formazione di anticorpi nel 4% circa dei pazienti adulti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e nessuna conseguenza clinica è stata associata alla loro formazione.

### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Un'eccessiva terapia con glucocorticoidi può inibire l'azione dell'hGH. Nei pazienti che ricevono una terapia congiunta con glucocorticoidi, la dose deve essere modificata con attenzione.

L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di tiroxina (T4) a triiodotironina (T3) e può evidenziare un ipotiroidismo centrale. Può quindi essere necessario iniziare o modificare la terapia sostitutiva con tiroxina.

L'ormone della crescita riduce la conversione del cortisone a cortisolo e può evidenziare un iposurrenalismo centrale non ancora diagnosticato o rendere inefficace una terapia sostitutiva con glucocorticoidi a dosi basse.

Nelle donne che assumono estrogeni per via orale può rendersi necessaria una dose maggiore di somatropina per raggiungere l'obiettivo terapeutico, vedere paragrafo 4.2.

Durante il trattamento con somatropina, i pazienti diabetici trattati con insulina devono essere monitorati con attenzione. Poiché l'hGH può indurre uno stato di resistenza all'insulina, può essere necessario modificare la dose di insulina.

La somministrazione di somatropina può aumentare la clearance delle sostanze metabolizzate dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance delle sostanze metabolizzate dal citocromo P450 3A4 (ad es. ormoni sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivi e ciclosporine) può aumentare, con conseguente riduzione dei livelli plasmatici di tali sostanze. La rilevanza clinica di questi dati è ancora sconosciuta.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Somatropin Biopartners non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

## Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di questo medicinale in donne in gravidanza. Dati molto limitati relativi all'esposizione ad altri preparati a base di somatotropina durante le fasi iniziali della gravidanza non hanno evidenziato esiti avversi. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nella gravidanza normale, i livelli di ormone della crescita ipofisario si sono ridotti in misura marcata dopo 20 settimane di gestazione e sono stati sostituiti pressoché interamente dall'ormone della crescita placentare entro 30 settimane. Per questo, è improbabile che nelle donne con deficit di ormone della crescita sia necessaria una terapia sostitutiva continuata con somatotropina nel terzo trimestre di gravidanza. Somatotropin Biopartners non è raccomandato durante la gravidanza.

## Allattamento

Non sono stati condotti studi con Somatotropin Biopartners in donne che allattano. Non è noto se somatotropina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno, ma l'assorbimento della proteina intatta nel tratto gastrointestinale del lattante è improbabile. Occorre procedere con cautela in caso di somministrazione di questo medicinale a donne che allattano.

## Fertilità

Gli studi sugli animali condotti con altre formulazioni di somatotropina hanno evidenziato effetti avversi, ma i dati non clinici disponibili sono considerati insufficienti per trarre conclusioni definitive sull'uso negli esseri umani (vedere paragrafo 5.3).

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Gli studi clinici hanno incluso circa 530 pazienti trattati con Somatotropin Biopartners. In caso di reazioni avverse, queste sono state tendenzialmente transitorie e di entità in genere da lieve a moderata. Il profilo di sicurezza di Somatotropin Biopartners è generalmente coerente con il ben noto profilo di sicurezza dei trattamenti giornalieri con ormone della crescita. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state reazioni della sede di iniezione, edema periferico, cefalea, mialgia, artralgia, parestesia, ipotiroidismo e riduzione della tiroxina libera.

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante il trattamento con Somatotropin Biopartners in uno studio clinico controllato di 6 mesi condotto con 151 pazienti adulti affetti da GHD a esordio infantile o in età adulta e in uno studio di estensione di 6 mesi. Ulteriori rapporti basati su informazioni pubblicate per i trattamenti giornalieri con ormone della crescita sono elencati con asterischi.

La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito è definita secondo le seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

#### Infezioni ed infestazioni

Comune: herpes simplex

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Comune: progressione tumorale (1 caso di progressione tumorale in una paziente con anamnesi di neurofibromatosi e terapia radiante), acrocordon, craniofaringioma

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: riduzione o aumento della conta leucocitaria, aumento dell'emoglobina glicosilata, riduzione dell'emoglobina

Disturbi del sistema immunitario

Comune: formazione di anticorpi anti-ormone della crescita

Patologie endocrine

Comune: insufficienza surrenalica, riduzione della tiroxina libera, riduzione della triiodotironina libera, aumento del TSH nel sangue, ipotiroidismo\*

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: lieve iperglicemia\*

Comune: alterazione del glucosio a digiuno, iperlipidemia, aumento dell'insulina nel sangue, aumento del colesterolo nel sangue, riduzione del sodio nel sangue, aumento dei trigliceridi nel sangue, aumento della glicemia, aumento o riduzione delle HDL, aumento delle LDL

Non nota: resistenza all'insulina\*

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Comune: parestesia, ipoestesia, sindrome del tunnel carpale, capogiro, sonnolenza

Raro: ipertensione endocranica benigna\*

Patologie dell'occhio

Comune: congiuntivite, riduzione dell'acuità visiva

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: vertigine

Patologie cardiache

Comune: tachicardia, frequenza cardiaca anomala/irregolare

Patologie vascolari

Comune: ipertensione, aumento della pressione arteriosa

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: epistassi

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea

Patologie epatobiliari

Comune: iperbilirubinemia, colecistite, anomalie dei test di funzionalità epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: gonfiore al viso, acne, dermatite allergica, iperidrosi, orticaria, eruzione cutanea

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore al dorso, dolore alle estremità, artralgia, dolore alla spalla, rigidità muscoloscheletrica, dolore osseo, debolezza muscolare, sensazione di pesantezza, tenovaginite, gonfiore articolare, artrite, dolore muscoloscheletrico, mialgia\*

#### Patologie renali e urinarie

Comune: ematuria, aumento dell'acido urico nel sangue, aumento della creatinina nel sangue

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: dolore al capezzolo

Non comune: ginecomastia\*

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: edema periferico, edema (locale e generalizzato)\*

Comune: affaticamento, dolore, astenia, edema facciale, gonfiore locale, edema, sete, malessere, dolore toracico, aumento del peso corporeo, dolore nella sede di iniezione

#### Esami diagnostici

Comune: aumento del fosforo nel sangue, aumento o riduzione dell'IGF

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### Immunogenicità

Alcuni pazienti possono sviluppare anticorpi anti-rhGH. Somatropin Biopartners ha indotto la formazione di anticorpi nel 4% circa dei pazienti adulti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e nessuna conseguenza clinica è stata associata alla loro formazione.

Per quanto riguarda gli anticorpi diretti contro proteine delle cellule ospiti, in alcuni pazienti trattati con questo medicinale sono stati riscontrati titoli bassi di anticorpi diretti contro proteine di *S. cerevisiae*, simili ai livelli riscontrati nella popolazione normale non trattata. È improbabile che la formazione di tali anticorpi con bassa capacità di legame sia clinicamente rilevante.

##### Tumori maligni/tumori

Casi di recidiva di tumori maligni e benigni, tumori de novo e tumori secondari sono stati segnalati in correlazione temporale con la terapia con somatropina.

##### Popolazione pediatrica

Con l'eccezione delle reazioni della sede di iniezione e della formazione di anticorpi anti-rhGH, che sono stati segnalati più frequentemente nei bambini che negli adulti, il profilo di sicurezza di Somatropin Biopartners è simile nei bambini e negli adulti.

##### 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**

Il sovradosaggio acuto può, inizialmente, indurre ipoglicemia e, in seguito, iperglicemia. A causa del rilascio prolungato di questo medicinale, i livelli di picco di ormone della crescita sono previsti 15 ore dopo l'iniezione, vedere paragrafo 5.2. Un sovradosaggio a lungo termine può comportare la comparsa di segni e sintomi di gigantismo e/o acromegalia, compatibili con i noti effetti di un eccesso di hGH.

Il trattamento è sintomatico e di supporto. Non esiste un antidoto per il sovradosaggio di somatropina. Dopo un sovradosaggio si raccomanda il monitoraggio della funzione tiroidea.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi, somatropina e agonisti, codice ATC: H01AC01

La somatropina contenuta in questo medicinale è un ormone polipeptidico prodotto con DNA ricombinante. Possiede 191 residui di aminoacidi e un peso molecolare di 22.125 dalton. La sequenza aminoacidica del principio attivo è identica a quella dell'hGH prodotto dall'ipofisi. La somatropina contenuta in questo medicinale è prodotta nel lievito (*Saccharomyces cerevisiae*).

#### Meccanismo d'azione

Gli effetti biologici della somatropina equivalgono a quelli dell'hGH prodotto dall'ipofisi.

La somatropina favorisce la sintesi di proteine cellulari e la ritenzione di azoto. L'effetto più evidente della somatropina nei bambini è la stimolazione delle placche di crescita delle ossa lunghe.

#### Effetti farmacodinamici

La somatropina stimola il metabolismo lipidico; aumenta gli acidi grassi nel plasma e il colesterolo legato alla lipoproteina ad alta densità (HDL) e riduce il colesterolo plasmatico totale.

La terapia con somatropina ha un effetto positivo sulla costituzione fisica dei pazienti con deficit di GHD, in quanto riduce i depositi di lipidi e aumenta la massa magra. Una terapia a lungo termine nei pazienti con deficit di ormone della crescita aumenta la densità minerale ossea.

La somatropina può indurre resistenza all'insulina. Alte dosi di somatropina possono alterare la tolleranza al glucosio.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia negli adulti con GHD sono state determinate in uno studio multicentrico di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, a gruppi paralleli. Questo studio cardine di fase III ha incluso 151 pazienti adulti con GHD a esordio infantile o in età adulta ed è durato 6 mesi. Dopo 6 mesi di trattamento settimanale con Somatropin Biopartners è stata riscontrata una riduzione statisticamente significativa di 1,6 kg della massa lipidica nel gruppo trattato con Somatropin Biopartners in confronto al gruppo placebo. Un miglioramento simile è stato osservato per gli endpoint di efficacia secondari, cioè aumento della massa magra, IGF-I nel siero e SDS IGF-I. Gli effetti sono stati mantenuti nel periodo di follow-up di 6 mesi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta a intervalli settimanali di una dose media 4,4 mg di somatropina a rilascio prolungato in adulti con GHD,  $C_{max}$  e  $t_{max}$  dell'hGH plasmatico sono stati, rispettivamente, circa 4,5 ng/mL e 15 h. L'emivita terminale apparente è stata di circa 16,8 h negli adulti; questo dato rispecchia presumibilmente il lento assorbimento dalla sede di iniezione. La  $t_{max}$  è stata ritardata e l'emivita è stata maggiore dopo la somministrazione di Somatropin Biopartners in confronto alla somministrazione di prodotti a rilascio immediato una volta al giorno negli stessi soggetti: ciò rispecchia il rilascio più lento e prolungato di hGH dalla sede di iniezione con Somatropin Biopartners.

### Distribuzione

Dopo somministrazioni multiple di questo medicinale non è stato osservato accumulo di hGH.

### Biotrasformazione/Eliminazione

Il metabolismo dell'hGH comprende il classico catabolismo proteico a livello sia epatico che renale.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi farmacocinetici e farmacodinamici non clinici condotti in cani e giovani scimmie, Somatropin Biopartners ha rilasciato l'hGH ricombinante in modo prolungato e ha aumentato l'IGF-I nel siero per un periodo massimo di 5-6 giorni.

I dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Gli studi condotti sugli animali con questo medicinale non sono sufficienti a determinare per intero la potenziale tossicità della riproduzione. Dagli studi di tossicità della riproduzione condotti con altri prodotti a base di somatropina non sono stati ricavati dati relativi a un aumento del rischio di reazioni avverse per l'embrione o il feto. Con dosi superiori alle dosi terapeutiche umane sono stati osservati effetti avversi sulla funzione riproduttiva nei ratti maschi e femmine e nei cani maschi, eventualmente dovuti a uno squilibrio della regolazione ormonale. Nei conigli e nelle scimmie non sono stati osservati effetti avversi.

Con Somatropin Biopartners non sono stati condotti studi di cancerogenesi a lungo termine. Non esistono studi specifici sulla tollerabilità locale negli animali dopo iniezione sottocutanea, ma i dati ottenuti negli studi di tossicità a dosi ripetute hanno evidenziato gonfiore e infiltrato infiammatorio nella sede di iniezione.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Sodio ialuronato

Fosfolipidi d'uovo

Sodio diidrogeno fosfato anidro

Disodio fosfato anidro.

Solvente:

Trigliceridi a catena media.

## 6.2 Incompatibilità

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

## 6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione: dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere: flaconcino (vetro tipo I) chiuso con un tappo di gomma (butile) e una capsula di chiusura a strappo rosa (alluminio e plastica).

Solvente: flaconcino (vetro tipo I) chiuso con un tappo di gomma (butile) e una capsula di chiusura a strappo (alluminio e plastica).

Ogni flaconcino di polvere fornisce 4 mg di somatropina; ogni flaconcino di solvente contiene 1,5 mL di liquido.

Confezione: 4 flaconcini di polvere e 4 flaconcini di solvente.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Ricostituzione

Somatropin Biopartners 4 mg deve essere ricostituito con 0,6 mL di solvente.

La sospensione deve apparire uniforme e di colore bianco.

Il flaconcino contiene un eccesso di polvere di somatropina per consentire il prelievo di un massimo di 4 mg (0,4 mL di sospensione) di somatropina dopo la ricostituzione.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

La ricostituzione e la diluizione devono essere effettuate con tecniche asettiche per garantire la sterilità della sospensione preparata. Il flaconcino del solvente deve essere portato a temperatura ambiente e il flaconcino della polvere deve essere chiuso e agitato in modo che la polvere si muova liberamente. Dopo la rimozione delle capsule di chiusura da entrambi i flaconcini, i tappi di gomma devono essere puliti con un tampone imbevuto di alcool. Per prelevare il solvente dal flaconcino deve essere utilizzata una siringa graduata da 1 mL con un ago da 19 gauge o maggiore. La siringa deve essere riempita con un volume di aria uguale al volume di solvente necessario per la preparazione iniettabile e l'aria deve essere iniettata nel flaconcino del solvente per facilitarne il prelievo. Il flaconcino deve essere capovolto con la siringa inserita e la punta dell'ago deve trovarsi nel solvente. Per rimuovere le bolle d'aria, picchiettare leggermente sulla siringa. Lo stantuffo deve essere spinto con delicatezza fino a che tutte le bolle siano state rimosse dalla siringa e dall'ago. La siringa deve essere riempita con il volume corretto di solvente per preparazione iniettabile come riportato sopra e successivamente l'ago della siringa deve essere estratto dal flaconcino. Gli eventuali residui di solvente non devono essere utilizzati per una seconda preparazione.

L'intero contenuto della siringa deve essere iniettato nel flaconcino della polvere, appoggiando l'ago sulla parete interna del flaconcino. Senza toccare la gomma, il flaconcino deve essere agitato vigorosamente fino a che il contenuto sia stato completamente miscelato. Ciò avviene in genere in circa 60 secondi, ma può richiedere fino a 90 secondi. Lo scuotimento deve essere terminato solo quando la sospensione appare uniforme e bianca e tutta la polvere sul fondo è stata dispersa. Dopo la ricostituzione, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente prima che si formino depositi. Se non viene utilizzata immediatamente, la sospensione deve essere ricostituita nuovamente tramite scuotimento immediatamente prima dell'iniezione. Il volume appropriato deve essere prelevato in una siringa sterile con un ago sterile da 26 gauge: il flaconcino deve essere capovolto con la siringa inserita e la punta dell'ago deve trovarsi nella sospensione, che deve essere prelevata lentamente. Per rimuovere piccole bolle d'aria, picchiettare leggermente sulla siringa. Prima della somministrazione, la polvere deve essere risospesa in modo omogeneo nella preparazione iniettabile. Mantenendo la siringa in posizione verticale, applicare una leggera pressione sullo stantuffo fino a far apparire una goccia della sospensione sulla punta dell'ago. La sede di iniezione deve essere pulita con un tampone imbevuto di alcool e la sospensione deve essere iniettata in 5 secondi.

Informazioni dettagliate sulla somministrazione di questo medicinale sono riportate nel paragrafo 3 del foglio illustrativo.

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

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

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Germania  
Tel: +49 (0) 7121 948 7756  
Fax: +49 (0) 7121 346 255  
E-mail: [info@biopartners.de](mailto:info@biopartners.de)

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/849/002

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

Data della prima autorizzazione: 05 agosto 2013

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

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Somatropin Biopartners 7 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino fornisce 7 mg di somatropina\* (corrispondenti a 21 UI).

Dopo la ricostituzione, 0,7 mL di sospensione contengono 7 mg di somatropina (10 mg/mL).

\*prodotta in *Saccharomyces cerevisiae* tramite tecniche di DNA ricombinante

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Polvere bianca o biancastra. Il solvente è una soluzione limpida e oleosa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Somatropin Biopartners è indicato per la terapia sostitutiva dell'ormone della crescita endogeno negli adulti con deficit di ormone della crescita (*growth hormone deficiency*, GHD) a esordio infantile o in età adulta.

Esordio in età adulta: sono definiti pazienti con GHD in età adulta i soggetti con patologia ipotalamico-ipofisaria nota e almeno un deficit supplementare noto di un ormone ipofisario, esclusa la prolattina. Questi pazienti devono essere sottoposti a un singolo test dinamico per diagnosticare o escludere un GHD.

Esordio infantile: nei pazienti con GHD isolato a esordio infantile (assenza di indizi di una patologia ipotalamico-ipofisaria o di irradiazione cranica) devono essere effettuati due test dinamici una volta completata la crescita, tranne che nei pazienti con basse concentrazioni di fattore di crescita insulino-simile I (*insulin-like growth factor-I*, IGF-I) (punteggio di deviazione standard (*standard deviation score*, SDS) < -2), i quali possono eventualmente essere sottoposti a un solo test. Il cut-off del test dinamico deve essere stretto.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La diagnosi e la terapia con questo medicinale devono essere iniziate e seguite da medici con adeguata esperienza nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti con GHD.

## Posologia

Somatropin Biopartners deve essere somministrato per via sottocutanea a una concentrazione di 10 mg/mL.

### Dose iniziale

In genere, 2 mg una volta alla settimana per tutti i pazienti, ad eccezione delle donne sottoposte a una terapia orale a base di estrogeni, le quali devono ricevere 3 mg una volta alla settimana. Nei pazienti anziani o sovrappeso possono essere necessarie dosi più basse.

Sesso	Dose iniziale
Maschile	2 mg (6 UI)
Femminile (senza estrogeni per via orale)	2 mg (6 UI)
Femminile (con estrogeni per via orale)	3 mg (9 UI)

### Adattamento posologico

Inizialmente, i livelli di IGF-I devono essere determinati a intervalli di 3-4 settimane finché il punteggio SDS dell'IGF-I rientra nell'intervallo target compreso tra -0,5 e +1,5. I campioni devono essere prelevati 4 giorni dopo la dose precedente (giorno 4). Possono essere necessari adattamenti posologici ripetuti, a seconda della risposta IGF-I del paziente come indicato di seguito.

SDS IGF-I	Adattamento rispetto alla dose precedente	Modifica della dose per volta
SDS IGF-I minore di -1	Aumento	+1,5 mg (donna trattata con estrogeni per via orale) +1,0 mg (tutti gli altri pazienti)
SDS IGF-I compreso tra -1 e +1 e meno di 1 SDS di aumento dal basale	Aumento	+1,5 mg (donna trattata con estrogeni per via orale) +1,0 mg (tutti gli altri pazienti)
SDS IGF-I compreso tra -1 e +1 e più di 1 SDS di aumento dal basale	Mantenimento	Nessuna
SDS IGF-I compreso tra +1 e +2	Mantenimento o riduzione a seconda delle condizioni cliniche	Nessuna o -0,5 mg (tutti i pazienti)
SDS IGF-I maggiore di +2	Riduzione	-0,5 mg (tutti i pazienti)

IGF-I = *insulin-like growth factor-I*, SDS = *standard deviation score*.

### Conversione dalla dose necessaria al volume di iniezione e al dosaggio del flaconcino

Dose di somatropina (mg)	Flaconcini e solvente necessari per preparare una dose*	Volume di iniezione (mL)
4,5	un flaconcino da 7 mg ricostituito con 0,9 mL di solvente	0,45
5		0,5
5,5		0,55
6		0,6
6,5		0,65
7		0,7

\* Ogni flaconcino contiene un eccesso di polvere di somatropina per consentire il prelievo della quantità di somatropina necessaria dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.6).

Per altre dosi sono disponibili flaconcini da 2 mg o 4 mg di somatropina.

Deve essere utilizzata la minima dose efficace. Obiettivo del trattamento dev'essere il raggiungimento di concentrazioni di IGF-I comprese tra -0,5 e +1,5 SDS della media corretta per l'età.

Per raggiungere l'obiettivo terapeutico definito, negli uomini possono essere necessarie dosi più basse di ormone della crescita che nelle donne. La somministrazione orale di estrogeni aumenta la dose necessaria nelle donne. Con il passare del tempo si può osservare un aumento della sensibilità all'ormone della crescita (indicata dalle variazioni dell'IGF-I per ogni dose di ormone della crescita), soprattutto negli uomini. Pertanto, la correttezza della dose di ormone della crescita deve essere controllata ogni 6 mesi.

La dose di somatropina deve essere ridotta in presenza di edema persistente o di parestesia grave, al fine di evitare l'insorgenza di una sindrome del tunnel carpale.

La dose può essere ridotta con decrementi di 0,5 mg per volta. Se i sintomi responsabili della riduzione della dose scompaiono, la dose può essere mantenuta al livello ridotto o aumentata in base allo schema di adattamento posologico descritto sopra, a discrezione del medico. Se i sintomi si ripresentano dopo l'aumento della dose, questa deve essere mantenuta al livello inferiore precedente.

### Popolazioni particolari

#### *Persone anziane*

L'esperienza relativa al trattamento con somatropina nei pazienti oltre i 60 anni è limitata. La dose necessaria può ridursi con l'aumento dell'età.

#### *Disfunzione renale/epatica*

Non sono disponibili informazioni su pazienti con disfunzione renale o epatica e non possono essere formulate raccomandazioni specifiche per la dose.

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Somatropin Biopartners 7 mg nella popolazione pediatrica nell'indicazione trattamento a lungo termine di un difetto della crescita dovuto a insufficiente secrezione di ormone della crescita endogeno. Per il trattamento dei bambini e degli adolescenti di età compresa tra 2 e 18 anni devono essere utilizzati i flaconcini da 10 mg e 20 mg di questo medicinale.

### Modo di somministrazione

Il paziente o la persona che lo assiste deve essere addestrato in modo che abbia compreso la procedura di somministrazione prima di poter procedere all'(auto)iniezione.

Somatropin Biopartners viene somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana. Dopo la ricostituzione, la preparazione iniettabile deve essere somministrata immediatamente.

L'iniezione sottocutanea deve sempre essere effettuata alla stessa ora del giorno per aumentare l'aderenza alla terapia e la sede di iniezione deve variare per prevenire una lipoatrofia.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, 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 utilizzata in caso di qualsiasi evidenza di attività tumorale. I tumori intracranici devono essere inattivi e la terapia antitumorale deve essere completata prima dell'inizio della terapia con ormone della crescita. Il trattamento deve essere interrotto in caso di evidente (ri)crescita tumorale.
- Il trattamento con somatropina non deve essere avviato nei pazienti con gravi patologie acute dovute alle complicanze di interventi a cuore aperto o addominali o trauma multiplo accidentale, o nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta o condizioni simili.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tumori maligni

I pazienti con pregressi tumori maligni devono essere sottoposti a esami di routine in merito a progressione o recidiva.

##### Iperensione endocranica benigna

In caso di cefalea grave o ricorrente, disturbi della vista, nausea e/o vomito si consiglia una fundoscopia per poter rilevare un eventuale edema della papilla. Se l'edema della papilla è confermato, occorre considerare l'eventualità di un'iperensione endocranica benigna e, se necessario, interrompere il trattamento con l'ormone della crescita. Al momento attuale non esistono dati sufficienti per fornire raccomandazioni cliniche nei pazienti con pregressa ipertensione endocranica. In caso di ripresa della terapia con l'ormone della crescita è necessario un attento monitoraggio in merito ai sintomi di ipertensione endocranica.

##### Sensibilità all'insulina

Dal momento che l'ormone umano della crescita (*human growth hormone*, hGH) può indurre resistenza all'insulina e iperglicemia, i pazienti trattati con questo medicinale devono essere monitorati in merito a eventuali segni di intolleranza al glucosio. Nei pazienti con diabete mellito manifesto può essere necessario modificare la terapia antidiabetica dopo l'inizio del trattamento con somatropina. I pazienti con diabete, 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 a T3, con possibile riduzione della concentrazione sierica di T4 e aumento della concentrazione sierica di T3. Un ipotiroidismo può svilupparsi nei pazienti con ipotiroidismo subclinico centrale dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita. Un trattamento insufficiente dell'ipotiroidismo può impedire una risposta ottimale alla somatropina.

Nei pazienti con ipopituitarismo trattati con terapia sostitutiva di tiroxina può svilupparsi un iperipituitarismo. Pertanto, la funzione tiroidea deve essere monitorata con attenzione in tutti i pazienti.

##### Funzione surrenalica

Il trattamento con ormone della crescita può favorire lo sviluppo di insufficienza surrenalica e di crisi surrenaliche potenzialmente fatali nei pazienti con GHD organico o panipituitarismo idiopatico. È quindi cruciale determinare le dosi basali e da stress dei glucocorticoidi, che possono necessitare di una modifica all'inizio della terapia con ormone della crescita.

### Adulti con GHD a esordio infantile

I giovani adulti con epifisi saldate, sottoposti a trattamento del GHD durante l'infanzia, devono essere sottoposti a un nuovo esame del GHD utilizzando i criteri adottati per i pazienti adulti (vedere paragrafo 4.1) prima di riprendere la terapia sostitutiva alle dosi consigliate per gli adulti.

### Altre precauzioni

Questo medicinale non è indicato per il trattamento dei pazienti con difetto della crescita dovuto a sindrome di Prader-Willi, a meno che non sia stato loro diagnosticato anche un GHD. Sono stati segnalati casi di apnea da sonno e morte improvvisa dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi con uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave, anamnesi di ostruzione delle vie aeree superiori o apnea da sonno o infezione respiratoria non identificata.

In caso di iniezione accidentale intramuscolare può verificarsi ipoglicemia.

### Anticorpi

Alcuni pazienti possono sviluppare anticorpi diretti contro questo medicinale. Somatropin Biopartners ha indotto la formazione di anticorpi nel 4% circa dei pazienti adulti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e nessuna conseguenza clinica è stata associata alla loro formazione.

### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Un'eccessiva terapia con glucocorticoidi può inibire l'azione dell'hGH. Nei pazienti che ricevono una terapia congiunta con glucocorticoidi, la dose deve essere modificata con attenzione.

L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di tiroxina (T4) a triiodotironina (T3) e può evidenziare un ipotiroidismo centrale. Può quindi essere necessario iniziare o modificare la terapia sostitutiva con tiroxina.

L'ormone della crescita riduce la conversione del cortisone a cortisolo e può evidenziare un iposurrenalismo centrale non ancora diagnosticato o rendere inefficace una terapia sostitutiva con glucocorticoidi a dosi basse.

Nelle donne che assumono estrogeni per via orale può rendersi necessaria una dose maggiore di somatropina per raggiungere l'obiettivo terapeutico, vedere paragrafo 4.2.

Durante il trattamento con somatropina, i pazienti diabetici trattati con insulina devono essere monitorati con attenzione. Poiché l'hGH può indurre uno stato di resistenza all'insulina, può essere necessario modificare la dose di insulina.

La somministrazione di somatropina può aumentare la clearance delle sostanze metabolizzate dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance delle sostanze metabolizzate dal citocromo P450 3A4 (ad es. ormoni sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivi e ciclosporine) può aumentare, con conseguente riduzione dei livelli plasmatici di tali sostanze. La rilevanza clinica di questi dati è ancora sconosciuta.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Somatropin Biopartners non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

### Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di questo medicinale in donne in gravidanza. Dati molto limitati relativi all'esposizione ad altri preparati a base di somatropina durante le fasi iniziali della gravidanza non hanno evidenziato esiti avversi. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nella gravidanza normale, i livelli di ormone della crescita ipofisario si sono ridotti in misura marcata dopo 20 settimane di gestazione e sono stati sostituiti pressoché interamente dall'ormone della crescita placentare entro 30 settimane. Per questo, è improbabile che nelle donne con deficit di ormone della crescita sia necessaria una terapia sostitutiva continuata con somatropina nel terzo trimestre di gravidanza. Somatropin Biopartners non è raccomandato durante la gravidanza.

### Allattamento

Non sono stati condotti studi con Somatropin Biopartners in donne che allattano. Non è noto se somatropina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno, ma l'assorbimento della proteina intatta nel tratto gastrointestinale del lattante è improbabile. Occorre procedere con cautela in caso di somministrazione di questo medicinale a donne che allattano.

### Fertilità

Gli studi sugli animali condotti con altre formulazioni di somatropina hanno evidenziato effetti avversi, ma i dati non clinici disponibili sono considerati insufficienti per trarre conclusioni definitive sull'uso negli esseri umani (vedere paragrafo 5.3).

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

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Gli studi clinici hanno incluso circa 530 pazienti trattati con Somatropin Biopartners. In caso di reazioni avverse, queste sono state tendenzialmente transitorie e di entità in genere da lieve a moderata. Il profilo di sicurezza di Somatropin Biopartners è generalmente coerente con il ben noto profilo di sicurezza dei trattamenti giornalieri con ormone della crescita. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state reazioni della sede di iniezione, edema periferico, cefalea, mialgia, artralgia, parestesia, ipotiroidismo e riduzione della tiroxina libera.

## Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante il trattamento con Somatropin Biopartners in uno studio clinico controllato di 6 mesi condotto con 151 pazienti adulti affetti da GHD a esordio infantile o in età adulta e in uno studio di estensione di 6 mesi. Ulteriori rapporti basati su informazioni pubblicate per i trattamenti giornalieri con ormone della crescita sono elencati con asterischi.

La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito è definita secondo le seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

### Infezioni ed infestazioni

Comune: herpes simplex

### Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Comune: progressione tumorale (1 caso di progressione tumorale in una paziente con anamnesi di neurofibromatosi e terapia radiante), acrocordon, craniofaringioma

### Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: riduzione o aumento della conta leucocitaria, aumento dell'emoglobina glicosilata, riduzione dell'emoglobina

### Disturbi del sistema immunitario

Comune: formazione di anticorpi anti-ormone della crescita

### Patologie endocrine

Comune: insufficienza surrenalica, riduzione della tiroxina libera, riduzione della triiodotironina libera, aumento del TSH nel sangue, ipotiroidismo\*

### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: lieve iperglicemia\*

Comune: alterazione del glucosio a digiuno, iperlipidemia, aumento dell'insulina nel sangue, aumento del colesterolo nel sangue, riduzione del sodio nel sangue, aumento dei trigliceridi nel sangue, aumento della glicemia, aumento o riduzione delle HDL, aumento delle LDL

Non nota: resistenza all'insulina\*

### Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia

### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Comune: parestesia, ipoestesia, sindrome del tunnel carpale, capogiro, sonnolenza

Raro: ipertensione endocranica benigna\*

### Patologie dell'occhio

Comune: congiuntivite, riduzione dell'acuità visiva

### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: vertigine

### Patologie cardiache

Comune: tachicardia, frequenza cardiaca anomala/irregolare

### Patologie vascolari

Comune: ipertensione, aumento della pressione arteriosa

### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: epistassi

### Patologie gastrointestinali

Comune: nausea

### Patologie epatobiliari

Comune: iperbilirubinemia, colecistite, anomalie dei test di funzionalità epatica

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: gonfiore al viso, acne, dermatite allergica, iperidrosi, orticaria, eruzione cutanea

### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore al dorso, dolore alle estremità, artralgia, dolore alla spalla, rigidità muscoloscheletrica, dolore osseo, debolezza muscolare, sensazione di pesantezza, tenovaginite, gonfiore articolare, artrite, dolore muscoloscheletrico, mialgia\*

### Patologie renali e urinarie

Comune: ematuria, aumento dell'acido urico nel sangue, aumento della creatinina nel sangue

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: dolore al capezzolo

Non comune: ginecomastia\*

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: edema periferico, edema (locale e generalizzato)\*

Comune: affaticamento, dolore, astenia, edema facciale, gonfiore locale, edema, sete, malessere, dolore toracico, aumento del peso corporeo, dolore nella sede di iniezione

### Esami diagnostici

Comune: aumento del fosforo nel sangue, aumento o riduzione dell'IGF

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### Immunogenicità

Alcuni pazienti possono sviluppare anticorpi anti-rhGH. Somatropin Biopartners ha indotto la formazione di anticorpi nel 4% circa dei pazienti adulti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e nessuna conseguenza clinica è stata associata alla loro formazione.

Per quanto riguarda gli anticorpi diretti contro proteine delle cellule ospiti, in alcuni pazienti trattati con questo medicinale sono stati riscontrati titoli bassi di anticorpi diretti contro proteine di *S. cerevisiae*, simili ai livelli riscontrati nella popolazione normale non trattata. È improbabile che la formazione di tali anticorpi con bassa capacità di legame sia clinicamente rilevante.

#### Tumori maligni/tumori

Casi di recidiva di tumori maligni e benigni, tumori de novo e tumori secondari sono stati segnalati in correlazione temporale con la terapia con somatropina.

#### Popolazione pediatrica

Con l'eccezione delle reazioni della sede di iniezione e della formazione di anticorpi anti-rhGH, che sono stati segnalati più frequentemente nei bambini che negli adulti, il profilo di sicurezza di Somatropin Biopartners è simile nei bambini e negli adulti.

## 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**

Il sovradosaggio acuto può, inizialmente, indurre ipoglicemia e, in seguito, iperglicemia. A causa del rilascio prolungato di questo medicinale, i livelli di picco di ormone della crescita sono previsti 15 ore dopo l'iniezione, vedere paragrafo 5.2. Un sovradosaggio a lungo termine può comportare la comparsa di segni e sintomi di gigantismo e/o acromegalia, compatibili con i noti effetti di un eccesso di hGH.

Il trattamento è sintomatico e di supporto. Non esiste un antidoto per il sovradosaggio di somatropina. Dopo un sovradosaggio si raccomanda il monitoraggio della funzione tiroidea.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi, somatropina e agonisti, codice ATC: H01AC01

La somatropina contenuta in questo medicinale è un ormone polipeptidico prodotto con DNA ricombinante. Possiede 191 residui di aminoacidi e un peso molecolare di 22.125 dalton. La sequenza aminoacidica del principio attivo è identica a quella dell'hGH prodotto dall'ipofisi. La somatropina contenuta in questo medicinale è prodotta nel lievito (*Saccharomyces cerevisiae*).

#### Meccanismo d'azione

Gli effetti biologici della somatropina equivalgono a quelli dell'hGH prodotto dall'ipofisi.

La somatropina favorisce la sintesi di proteine cellulari e la ritenzione di azoto. L'effetto più evidente della somatropina nei bambini è la stimolazione delle placche di crescita delle ossa lunghe.

#### Effetti farmacodinamici

La somatropina stimola il metabolismo lipidico; aumenta gli acidi grassi nel plasma e il colesterolo legato alla lipoproteina ad alta densità (HDL) e riduce il colesterolo plasmatico totale.

La terapia con somatropina ha un effetto positivo sulla costituzione fisica dei pazienti con deficit di GHD, in quanto riduce i depositi di lipidi e aumenta la massa magra. Una terapia a lungo termine nei pazienti con deficit di ormone della crescita aumenta la densità minerale ossea.

La somatropina può indurre resistenza all'insulina. Alte dosi di somatropina possono alterare la tolleranza al glucosio.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia negli adulti con GHD sono state determinate in uno studio multicentrico di fase III, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, a gruppi paralleli. Questo studio cardine di fase III ha incluso 151 pazienti adulti con GHD a esordio infantile o in età adulta ed è durato 6 mesi. Dopo 6 mesi di trattamento settimanale con Somatropin Biopartners è stata riscontrata

una riduzione statisticamente significativa di 1,6 kg della massa lipidica nel gruppo trattato con Somatropin Biopartners in confronto al gruppo placebo. Un miglioramento simile è stato osservato per gli endpoint di efficacia secondari, cioè aumento della massa magra, IGF-I nel siero e SDS IGF-I. Gli effetti sono stati mantenuti nel periodo di follow-up di 6 mesi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta a intervalli settimanali di una dose media 4,4 mg di somatropina a rilascio prolungato in adulti con GHD,  $C_{max}$  e  $t_{max}$  dell'hGH plasmatico sono stati, rispettivamente, circa 4,5 ng/mL e 15 h. L'emivita terminale apparente è stata di circa 16,8 h negli adulti; questo dato rispecchia presumibilmente il lento assorbimento dalla sede di iniezione. La  $t_{max}$  è stata ritardata e l'emivita è stata maggiore dopo la somministrazione di Somatropin Biopartners in confronto alla somministrazione di prodotti a rilascio immediato una volta al giorno negli stessi soggetti: ciò rispecchia il rilascio più lento e prolungato di hGH dalla sede di iniezione con Somatropin Biopartners.

### Distribuzione

Dopo somministrazioni multiple di questo medicinale non è stato osservato accumulo di hGH.

### Biotrasformazione/Eliminazione

Il metabolismo dell'hGH comprende il classico catabolismo proteico a livello sia epatico che renale.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi farmacocinetici e farmacodinamici non clinici condotti in cani e giovani scimmie, Somatropin Biopartners ha rilasciato l'hGH ricombinante in modo prolungato e ha aumentato l'IGF-I nel siero per un periodo massimo di 5-6 giorni.

I dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Gli studi condotti sugli animali con questo medicinale non sono sufficienti a determinare per intero la potenziale tossicità della riproduzione. Dagli studi di tossicità della riproduzione condotti con altri prodotti a base di somatropina non sono stati ricavati dati relativi a un aumento del rischio di reazioni avverse per l'embrione o il feto. Con dosi superiori alle dosi terapeutiche umane sono stati osservati effetti avversi sulla funzione riproduttiva nei ratti maschi e femmine e nei cani maschi, eventualmente dovuti a uno squilibrio della regolazione ormonale. Nei conigli e nelle scimmie non sono stati osservati effetti avversi.

Con Somatropin Biopartners non sono stati condotti studi di cancerogenesi a lungo termine. Non esistono studi specifici sulla tollerabilità locale negli animali dopo iniezione sottocutanea, ma i dati ottenuti negli studi di tossicità a dosi ripetute hanno evidenziato gonfiore e infiltrato infiammatorio nella sede di iniezione.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Sodio ialuronato

Fosfolipidi d'uovo

Sodio diidrogeno fosfato anidro  
Disodio fosfato anidro.

Solvente:  
Trigliceridi a catena media.

## **6.2 Incompatibilità**

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

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo la ricostituzione: dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.  
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Polvere: flaconcino (vetro tipo I) chiuso con un tappo di gomma (butile) e una capsula di chiusura a strappo azzurra (alluminio e plastica).  
Solvente: flaconcino (vetro tipo I) chiuso con un tappo di gomma (butile) e una capsula di chiusura a strappo (alluminio e plastica).

Ogni flaconcino di polvere fornisce 7 mg di somatropina; ogni flaconcino di solvente contiene 1,5 mL di liquido.

Confezione: 4 flaconcini di polvere e 4 flaconcini di solvente.

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

### Ricostituzione

Somatropin Biopartners 7 mg deve essere ricostituito con 0,9 mL di solvente.

La sospensione deve apparire uniforme e di colore bianco.

Il flaconcino contiene un eccesso di polvere di somatropina per consentire il prelievo di un massimo di 7 mg (0,7 mL di sospensione) di somatropina dopo la ricostituzione.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

La ricostituzione e la diluizione devono essere effettuate con tecniche asettiche per garantire la sterilità della sospensione preparata. Il flaconcino del solvente deve essere portato a temperatura ambiente e il flaconcino della polvere deve essere chiuso e agitato in modo che la polvere si muova liberamente. Dopo la rimozione delle capsule di chiusura da entrambi i flaconcini, i tappi di gomma devono essere puliti con un tampone imbevuto di alcool. Per prelevare il solvente dal flaconcino deve essere utilizzata una siringa graduata da 1 mL con un ago da 19 gauge o maggiore. La siringa deve essere riempita con un volume di aria uguale al volume di solvente necessario per la preparazione iniettabile e l'aria deve essere iniettata nel flaconcino del solvente per facilitarne il prelievo. Il flaconcino deve essere capovolto con la siringa inserita e la punta dell'ago deve trovarsi nel solvente. Per rimuovere le bolle d'aria, picchiettare leggermente sulla siringa. Lo stantuffo deve essere spinto

con delicatezza fino a che tutte le bolle siano state rimosse dalla siringa e dall'ago. La siringa deve essere riempita con il volume corretto di solvente per preparazione iniettabile come riportato sopra e successivamente l'ago della siringa deve essere estratto dal flaconcino. Gli eventuali residui di solvente non devono essere utilizzati per una seconda preparazione.

L'intero contenuto della siringa deve essere iniettato nel flaconcino della polvere, appoggiando l'ago sulla parete interna del flaconcino. Senza toccare la gomma, il flaconcino deve essere agitato vigorosamente fino a che il contenuto sia stato completamente miscelato. Ciò avviene in genere in circa 60 secondi, ma può richiedere fino a 90 secondi. Lo scuotimento deve essere terminato solo quando la sospensione appare uniforme e bianca e tutta la polvere sul fondo è stata dispersa. Dopo la ricostituzione, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente prima che si formino depositi. Se non viene utilizzata immediatamente, la sospensione deve essere ricostituita nuovamente tramite scuotimento immediatamente prima dell'iniezione. Il volume appropriato deve essere prelevato in una siringa sterile con un ago sterile da 26 gauge: il flaconcino deve essere capovolto con la siringa inserita e la punta dell'ago deve trovarsi nella sospensione, che deve essere prelevata lentamente. Per rimuovere piccole bolle d'aria, picchiare leggermente sulla siringa. Prima della somministrazione, la polvere deve essere risospesa in modo omogeneo nella preparazione iniettabile. Mantenendo la siringa in posizione verticale, applicare una leggera pressione sullo stantuffo fino a far apparire una goccia della sospensione sulla punta dell'ago. La sede di iniezione deve essere pulita con un tampone imbevuto di alcool e la sospensione deve essere iniettata in 5 secondi.

Informazioni dettagliate sulla somministrazione di questo medicinale sono riportate nel paragrafo 3 del foglio illustrativo.

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

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

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Germania  
Tel: +49 (0) 7121 948 7756  
Fax: +49 (0) 7121 346 255  
E-mail: [info@biopartners.de](mailto:info@biopartners.de)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/849/003

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

Data della prima autorizzazione: 05 agosto 2013

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

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Somatropin Biopartners 10 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino fornisce 10 mg di somatropina\* (corrispondenti a 30 UI).

Dopo la ricostituzione, 0,5 mL di sospensione contengono 10 mg di somatropina (20 mg/mL).

\*prodotta in *Saccharomyces cerevisiae* tramite tecniche di DNA ricombinante

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Polvere bianca o biancastra. Il solvente è una soluzione limpida e oleosa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Somatropin Biopartners è indicato nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 2 e 18 anni per il trattamento a lungo termine di un difetto della crescita dovuto a insufficiente secrezione di ormone della crescita endogeno.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La diagnosi e la terapia con questo medicinale devono essere iniziate e seguite da medici con adeguata esperienza nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti con deficit di ormone della crescita (*growth hormone deficiency, GHD*).

#### Posologia

La dose raccomandata e massima è di 0,5 mg/kg/settimana e non deve essere superata. Nei bambini, Somatropin Biopartners deve essere somministrato per via sottocutanea a una concentrazione di 20 mg/mL. Per le istruzioni sulla dose, vedere la tabella in basso.

Si raccomanda di non superare un volume di iniezione massimo di 1 mL per sede di iniezione, corrispondente a una dose di 20 mg di somatropina.

Per i bambini di peso superiore a 20 kg è disponibile Somatropin Biopartners 20 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Per i bambini di peso superiore a 40 kg possono essere utilizzati due flaconcini (un flaconcino da 10 mg e un flaconcino da 20 mg oppure due flaconcini da 20 mg) in base al peso corporeo, come

riportato nella tabella in basso. Il volume di iniezione massimo per sede di iniezione non deve superare 1 mL. Perciò, nei bambini con peso superiore a 40 kg, il volume di iniezione complessivo deve essere suddiviso in parti uguali su due sedi di iniezione, perché è necessario più di 1 mL di sospensione.

**Conversione dal peso corporeo del paziente a dose, numero di flaconcini, volume di iniezione totale e numero di iniezioni nei pazienti pediatrici**

Peso corporeo del paziente (kg)	Dose (mg)	Flaconcini e solvente necessari per la preparazione di una dose*	Volume di iniezione (mL)	Numero di iniezioni per dose
4	2	Un flaconcino da 10 mg ricostituito con 0,7 mL di solvente	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11		0,55	
24	12	0,6		
26	13	0,65		
28	14	0,7		
30	15	0,75		
32	16	0,8		
34	17	0,85		
36	18	0,9		
38	19	0,95		
40	20	1,0		
42	21	1,05	2	
44	22	1,1		
46	23	1,15		
48	24	1,2		
50	25	1,25		
52	26	1,3		
54	27	1,35		
56	28	1,4		
58	29	1,45		
60	30	1,5		
62	31	1,55		
64	32	1,6		
66	33	1,65		
68	34	1,7		
70	35	1,75		
72	36	1,8		
74	37	1,85		
76	38	1,9		
78	39	1,95		
80	40	2,0		

\* Ogni flaconcino contiene un eccesso di polvere di somatropina per consentire il prelievo della quantità di somatropina necessaria dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.6).

Il trattamento con questo medicinale deve proseguire fino al raggiungimento dell'altezza finale o fino alla chiusura delle epifisi.

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 a Somatropin Biopartners per adulti. Una volta raggiunto un picco normale di massa ossea e se indicato dal punto di vista clinico, i pazienti devono essere trattati con Somatropin Biopartners per adulti, attenendosi alle raccomandazioni di dose per gli adulti.

### Popolazioni particolari

#### *Disfunzione renale/epatica*

Non sono disponibili informazioni su pazienti con disfunzione renale o epatica e non possono essere formulate raccomandazioni specifiche per la dose.

#### *Popolazione pediatrica (sotto i 2 anni di età)*

Somatropin Biopartners non deve essere usato nei bambini sotto i 2 anni di età.

### Modo di somministrazione

Il paziente o la persona che lo assiste deve essere addestrato in modo che abbia compreso la procedura di somministrazione prima di poter procedere all'(auto)iniezione.

Somatropin Biopartners viene somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana. Dopo la ricostituzione, la preparazione iniettabile deve essere somministrata immediatamente.

L'iniezione sottocutanea deve sempre essere effettuata alla stessa ora del giorno per aumentare l'aderenza alla terapia e la sede di iniezione deve variare per prevenire una lipoatrofia.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, 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 utilizzata in caso di qualsiasi evidenza di attività tumorale. I tumori intracranici devono essere inattivi e la terapia antitumorale deve essere completata prima dell'inizio della terapia con ormone della crescita. Il trattamento deve essere interrotto in caso di evidente (ri)crescita tumorale.
- La somatropina non deve essere utilizzata per indurre la crescita nei bambini con epifisi saldate.
- Il trattamento con somatropina non deve essere avviato nei pazienti con gravi patologie acute dovute alle complicanze di interventi a cuore aperto o addominali o trauma multiplo accidentale, o nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta o condizioni simili.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tumori maligni

I pazienti con pregressi tumori maligni devono essere sottoposti a esami di routine in merito a progressione o recidiva.

Nei pazienti pediatrici non esistono dati che indichino un effetto sulla frequenza di recidiva o sulla ricrescita dei tumori endocranici da parte della terapia sostitutiva con ormone della crescita; ciò nonostante, la pratica clinica standard impone controlli regolari dell'ipofisi tramite diagnostica per immagini nei pazienti con patologia ipofisaria all'anamnesi. In questi pazienti si consiglia di eseguire una scansione di base prima di avviare la terapia sostitutiva con ormone della crescita.

Il rischio che i pazienti pediatrici con tumori maligni pregressi possano sviluppare un secondo tumore se trattati con ormone della crescita è aumentato, in particolare se il trattamento del tumore primario ha compreso la radioterapia. Questi pazienti devono essere informati dei rischi prima di iniziare la terapia.

#### Iperensione endocranica benigna

In caso di cefalea grave o ricorrente, disturbi della vista, nausea e/o vomito si consiglia una fundoscopia per poter rilevare un eventuale edema della papilla. Se l'edema della papilla è confermato, occorre considerare l'eventualità di un'ipertensione endocranica benigna e, se necessario, interrompere il trattamento con l'ormone della crescita. Al momento attuale non esistono dati sufficienti per fornire raccomandazioni cliniche nei pazienti con pregressa ipertensione endocranica. In caso di ripresa della terapia con l'ormone della crescita è necessario un attento monitoraggio in merito ai sintomi di ipertensione endocranica.

#### Sensibilità all'insulina

Dal momento che l'ormone umano della crescita (hGH) può indurre resistenza all'insulina e iperglicemia, i pazienti trattati con questo medicinale devono essere monitorati in merito a eventuali segni di intolleranza al glucosio. Nei pazienti con diabete mellito manifesto può essere necessario modificare la terapia antidiabetica dopo l'inizio del trattamento con somatropina. I pazienti con diabete, 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 a T3, con possibile riduzione della concentrazione sierica di T4 e aumento della concentrazione sierica di T3. Un ipotiroidismo può svilupparsi nei pazienti con ipotiroidismo subclinico centrale dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita. Un trattamento insufficiente dell'ipotiroidismo può impedire una risposta ottimale alla somatropina.

Nei pazienti con ipopituitarismo trattati con terapia sostitutiva di tiroxina può svilupparsi un iperipituitarismo. Pertanto, la funzione tiroidea deve essere monitorata con attenzione in tutti i pazienti.

#### Funzione surrenalica

Il trattamento con ormone della crescita può favorire lo sviluppo di insufficienza surrenalica e di crisi surrenaliche potenzialmente fatali nei pazienti con GHD organico o panipituitarismo idiopatico. È quindi cruciale determinare le dosi basali e da stress dei glucocorticoidi, che possono necessitare di una modifica all'inizio della terapia con ormone della crescita.

#### Altre precauzioni

Questo medicinale non è indicato per il trattamento dei pazienti con difetto della crescita dovuto a sindrome di Prader-Willi, a meno che non sia stato loro diagnosticato anche un GHD. Sono stati segnalati casi di apnea da sonno e morte improvvisa dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi con uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave, anamnesi di ostruzione delle vie aeree superiori o apnea da sonno o infezione respiratoria non identificata.

In caso di iniezione accidentale intramuscolare può verificarsi ipoglicemia.

I pazienti pediatrici con disturbi endocrini, compreso il GHD, possono subire più frequentemente un scivolamento dell'epifisi della testa del femore. I bambini che sviluppano un'andatura zoppicante durante il trattamento con l'ormone della crescita devono essere riesaminati.

La dose settimanale raccomandata nei bambini (cioè 0,5 mg/kg/settimana) non deve essere superata, perché esistono solo esperienze limitate con dosi maggiori in questa categoria di pazienti.

### Leucemia

In un numero ridotto di pazienti con GHD, 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 in assenza di fattori predisponenti.

### Scoliosi

La scoliosi può progredire nei pazienti che crescono rapidamente. Poiché la somatropina aumenta la velocità di crescita, i pazienti con anamnesi di scoliosi trattati con somatropina devono essere controllati in merito alla progressione della scoliosi. Non è stato evidenziato alcun aumento dell'incidenza o della gravità della scoliosi da parte della somatropina.

### Anticorpi

Alcuni pazienti possono sviluppare anticorpi diretti contro questo medicinale. Somatropin Biopartners ha indotto la formazione di anticorpi nel 33% circa dei pazienti pediatrici. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e nessuna conseguenza clinica è stata associata alla loro formazione. La ricerca degli anticorpi anti-somatropina può essere presa in considerazione nei pazienti con mancata risposta di crescita in assenza di altre spiegazioni.

### Reazioni della sede di iniezione

Nel 43% circa dei pazienti pediatrici sono state segnalate reazioni correlate alla sede di iniezione, soprattutto gonfiore nella sede di iniezione. Pochi pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni della sede di iniezione, vedere paragrafo 4.8.

### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Un'eccessiva terapia con glucocorticoidi inibisce l'effetto di induzione della crescita dell'hGH. Nei pazienti che ricevono una terapia congiunta con glucocorticoidi, la dose deve essere modificata con attenzione, per evitare un effetto inibitorio sulla crescita.

L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di tiroxina (T4) a triiodotironina (T3) e può evidenziare un ipotiroidismo centrale. Può quindi essere necessario iniziare o modificare la terapia sostitutiva con tiroxina.

L'ormone della crescita riduce la conversione del cortisone a cortisolo e può evidenziare un iposurrenalismo centrale non ancora diagnosticato o rendere inefficace una terapia sostitutiva con glucocorticoidi a dosi basse.

Durante il trattamento con somatropina, i pazienti diabetici trattati con insulina devono essere monitorati con attenzione. Poiché l'hGH può indurre uno stato di resistenza all'insulina, può essere necessario modificare la dose di insulina.

La somministrazione di somatropina può aumentare la clearance delle sostanze metabolizzate dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance delle sostanze metabolizzate dal citocromo P450 3A4 (ad es. ormoni sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivi e ciclosporine) può aumentare, con conseguente riduzione dei livelli plasmatici di tali sostanze. La rilevanza clinica di questi dati è ancora sconosciuta.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Somatropin Biopartners non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

##### Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di questo medicinale in donne in gravidanza. Dati molto limitati relativi all'esposizione ad altri preparati a base di somatropina durante le fasi iniziali della gravidanza non hanno evidenziato esiti avversi. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nella gravidanza normale, i livelli di ormone della crescita ipofisario si sono ridotti in misura marcata dopo 20 settimane di gestazione e sono stati sostituiti pressoché interamente dall'ormone della crescita placentare entro 30 settimane. Per questo, è improbabile che nelle donne con deficit di ormone della crescita sia necessaria una terapia sostitutiva continuata con somatropina nel terzo trimestre di gravidanza. Somatropin Biopartners non è raccomandato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non sono stati condotti studi con Somatropin Biopartners in donne che allattano. Non è noto se somatropina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno, ma l'assorbimento della proteina intatta nel tratto gastrointestinale del lattante è improbabile. Occorre procedere con cautela in caso di somministrazione di questo medicinale a donne che allattano.

##### Fertilità

Gli studi sugli animali condotti con altre formulazioni di somatropina hanno evidenziato effetti avversi, ma i dati non clinici disponibili sono considerati insufficienti per trarre conclusioni definitive sull'uso negli esseri umani (vedere paragrafo 5.3).

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Gli studi clinici hanno incluso circa 530 pazienti trattati con Somatropin Biopartners. In caso di reazioni avverse, queste sono state tendenzialmente transitorie e di entità in genere da lieve a moderata. Il profilo di sicurezza di Somatropin Biopartners è generalmente coerente con il ben noto profilo di sicurezza dei trattamenti giornalieri con ormone della crescita. Le reazioni avverse segnalate

più comunemente sono state reazioni della sede di iniezione, edema periferico, cefalea, mialgia, artralgia, parestesia, ipotiroidismo e riduzione della tiroxina libera.

#### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante il trattamento con Somatropin Biopartners in uno studio clinico comparativo controllato di 12 mesi condotto con 178 bambini non trattati in precedenza con mancata crescita dovuta a una secrezione insufficiente di ormone della crescita endogeno e in uno studio di determinazione della dose. Ulteriori rapporti basati su informazioni pubblicate per i trattamenti giornalieri con ormone della crescita sono elencati con asterischi. La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito è definita secondo le seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), 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):

#### Disturbi del sistema immunitario

Molto comune: formazione di anticorpi anti-ormone della crescita (33%), vedere paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate” alla voce “Immunogenicità”

#### Patologie endocrine

Comune: ipercortisolismo (7,7%), ipotiroidismo (2,2%), insufficienza della corteccia surrenalica (3,3%), ipotiroidosi secondaria a deficit di TSH (2,6%), riduzione della tiroxina libera (4,4%), aumento del TSH nel sangue (2,2%)

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: lieve iperglicemia\*

Non nota: resistenza all'insulina\*

#### Disturbi psichiatrici

Molto raro: insonnia\*

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea (4,4%), letargia (1,1%), capogiro (2,6%)

Raro: parestesia\*

#### Patologie vascolari

Raro: ipertensione\*

#### Patologie gastrointestinali

Comune: vomito (1,1%), dolore addominale (1,1%)

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: disturbi della pigmentazione (1,1%)

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia (1,1%), dolore alle estremità (5,1%)

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: ginecomastia\*

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: gonfiore nella sede di iniezione (30,8%)

Comune: dolore nella sede di iniezione (9,9%), alterazione di colore nella sede di iniezione (8,8%), eritema nella sede di iniezione (7,7%), nodulo nella sede di iniezione (4,4%), reazione nella sede di iniezione (1,1%), calore nella sede di iniezione (1,1%), piressia (2,6%), edema (locale e generalizzato)\*

### Esami diagnostici

Comune: riduzione del cortisolo nel sangue (2,2%)

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### Reazioni della sede di iniezione

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nei bambini sono state reazioni correlate alla sede di iniezione, per la maggior parte di entità da lieve a moderata. Pochi pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni della sede di iniezione.

#### Immunogenicità

Nello studio cardine pediatrico, una risposta anticorpale alla somatropina a due o più visite consecutive è stata osservata nel 33% dei pazienti. Non sono stati osservati effetti sulla sicurezza o sull'efficacia. È improbabile che la risposta anticorpale al trattamento con Somatropin Biopartners abbia rilevanza clinica.

Per quanto riguarda gli anticorpi diretti contro proteine delle cellule ospiti, in alcuni pazienti trattati con questo medicinale sono stati riscontrati titoli bassi di anticorpi diretti contro proteine di *S. cerevisiae*, simili ai livelli riscontrati nella popolazione normale non trattata. È improbabile che la formazione di tali anticorpi con bassa capacità di legame sia clinicamente rilevante.

### 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**

Il sovradosaggio acuto può, inizialmente, indurre ipoglicemia e, in seguito, iperglicemia. A causa del rilascio prolungato di questo medicinale, i livelli di picco di ormone della crescita sono previsti 15 ore dopo l'iniezione, vedere paragrafo 5.2. Un sovradosaggio a lungo termine può comportare la comparsa di segni e sintomi di gigantismo e/o acromegalia, compatibili con i noti effetti di un eccesso di hGH.

Il trattamento è sintomatico e di supporto. Non esiste un antidoto per il sovradosaggio di somatropina. Dopo un sovradosaggio si raccomanda il monitoraggio della funzione tiroidea.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi, somatropina e agonisti, codice ATC: H01AC01

La somatropina contenuta in questo medicinale è un ormone polipeptidico prodotto con DNA ricombinante. Possiede 191 residui di aminoacidi e un peso molecolare di 22.125 dalton. La sequenza aminoacidica del principio attivo è identica a quella dell'hGH prodotto dall'ipofisi. La somatropina contenuta in questo medicinale è prodotta nel lievito (*Saccharomyces cerevisiae*).

## Meccanismo d'azione

Gli effetti biologici della somatropina equivalgono a quelli dell'hGH prodotto dall'ipofisi.

L'effetto più evidente della somatropina nei bambini è la stimolazione delle placche di crescita delle ossa lunghe. Inoltre, favorisce la sintesi di proteine cellulari e la ritenzione di azoto.

## Effetti farmacodinamici

La somatropina stimola il metabolismo lipidico; aumenta gli acidi grassi nel plasma e il colesterolo legato alla lipoproteina ad alta densità (HDL) e riduce il colesterolo plasmatico totale.

La terapia con somatropina ha un effetto positivo sulla costituzione fisica dei pazienti con GHD, in quanto riduce i depositi di lipidi e aumenta la massa magra. Una terapia a lungo termine nei pazienti con deficit di ormone della crescita aumenta la densità minerale ossea.

La somatropina può indurre resistenza all'insulina. Alte dosi di somatropina possono alterare la tolleranza al glucosio.

## Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio multicentrico randomizzato, a gruppi paralleli, di fase III, 178 bambini di età compresa tra 3 e 12 anni con GHD organico e/o idiopatico sono stati randomizzati a ricevere Somatropin Biopartners a intervalli settimanali (0,5 mg/kg/settimana) o l'hGH ricombinante somministrato quotidianamente (0,03 mg/kg/die) per 12 mesi. I risultati hanno evidenziato che Somatropin Biopartners somministrato a intervalli settimanali non è inferiore all'hGH ricombinante somministrato quotidianamente per l'endpoint primario di velocità di crescita dopo 12 mesi. Risultati simili sono stati ottenuti con tutti gli altri parametri determinati, comprendenti l'SDS (*standard deviation score*) dell'altezza, la maturazione ossea, IGF-I e IGF BP-3.

Nei bambini trattati con Somatropin Biopartners sono stati osservati un aumento dell'incidenza di reazioni (non gravi) della sede di iniezione e un aumento della percentuale di formazione di anticorpi (non neutralizzanti) diretti contro la somatropina in confronto ai bambini trattati quotidianamente con ormone della crescita ricombinante (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta a intervalli settimanali di una dose media 0,5 mg/kg di somatropina a rilascio prolungato in bambini in età prepuberale con GHD,  $C_{max}$  e  $t_{max}$  dell'hGH plasmatico sono stati, rispettivamente, circa 60,7 ng/mL e 12 h. In generale,  $C_{max}$  e AUC sono aumentate in modo approssimativamente proporzionale alla dose in un intervallo di dose compreso tra 0,2 e 0,7 mg/kg in bambini in età prepuberale con GHD. L'emivita terminale apparente è stata di circa 7,4 h nei bambini; questo dato rispecchia presumibilmente il lento assorbimento dalla sede di iniezione.

La  $t_{max}$  è stata ritardata e l'emivita è stata maggiore dopo la somministrazione di Somatropin Biopartners in confronto alla somministrazione di prodotti a rilascio immediato una volta al giorno negli stessi soggetti: ciò rispecchia il rilascio più lento e prolungato di hGH dalla sede di iniezione con Somatropin Biopartners.

### Distribuzione

Dopo somministrazioni multiple di questo medicinale non è stato osservato accumulo di hGH.

## Biotrasformazione/Eliminazione

Il metabolismo dell'hGH comprende il classico catabolismo proteico a livello sia epatico che renale.

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

Negli studi farmacocinetici e farmacodinamici non clinici condotti in cani e giovani scimmie, Somatropin Biopartners ha rilasciato l'hGH ricombinante in modo prolungato e ha aumentato l'IGF-I nel siero per un periodo massimo di 5-6 giorni.

I dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Gli studi condotti sugli animali con questo medicinale non sono sufficienti a determinare per intero la potenziale tossicità della riproduzione. Dagli studi di tossicità della riproduzione condotti con altri prodotti a base di somatropina non sono stati ricavati dati relativi a un aumento del rischio di reazioni avverse per l'embrione o il feto. Con dosi superiori alle dosi terapeutiche umane sono stati osservati effetti avversi sulla funzione riproduttiva nei ratti maschi e femmine e nei cani maschi, eventualmente dovuti a uno squilibrio della regolazione ormonale. Nei conigli e nelle scimmie non sono stati osservati effetti avversi.

Con Somatropin Biopartners non sono stati condotti studi di cancerogenesi a lungo termine. Non esistono studi specifici sulla tollerabilità locale negli animali dopo iniezione sottocutanea, ma i dati ottenuti negli studi di tossicità a dosi ripetute hanno evidenziato gonfiore e infiltrato infiammatorio nella sede di iniezione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polvere:

Sodio ialuronato

Fosfolipidi d'uovo

Sodio diidrogeno fosfato anidro

Disodio fosfato anidro.

Solvente:

Trigliceridi a catena media.

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo la ricostituzione: dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la risospensione.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere: flaconcino (vetro tipo I) chiuso con un tappo di gomma (butile) e una capsula di chiusura a strappo gialla (alluminio e plastica).

Solvente: flaconcino (vetro tipo I) chiuso con un tappo di gomma (butile) e una capsula di chiusura a strappo (alluminio e plastica).

Ogni flaconcino di polvere fornisce 10 mg di somatropina; ogni flaconcino di solvente contiene 1,5 mL di liquido.

### Confezioni

1 flaconcino di polvere e 1 flaconcino di solvente.

4 flaconcini di polvere e 4 flaconcini di solvente.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Ricostituzione

Somatropin Biopartners 10 mg deve essere ricostituito con 0,7 mL di solvente.

La sospensione deve apparire uniforme e di colore bianco.

Il flaconcino da 10 mg contiene un eccesso di polvere di somatropina per consentire il prelievo di un massimo di 10 mg (0,5 mL di sospensione) di somatropina dopo la ricostituzione.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

La ricostituzione e la diluizione devono essere effettuate con tecniche asettiche per garantire la sterilità della sospensione preparata. Il flaconcino del solvente deve essere portato a temperatura ambiente e il flaconcino della polvere deve essere chiuso e agitato in modo che la polvere si muova liberamente. Dopo la rimozione delle capsule di chiusura da entrambi i flaconcini, i tappi di gomma devono essere puliti con un tampone imbevuto di alcool. Per prelevare il solvente dal flaconcino deve essere utilizzata una siringa graduata da 1 mL con un ago da 19 gauge o maggiore. La siringa deve essere riempita con un volume di aria uguale al volume di solvente necessario per la preparazione iniettabile e l'aria deve essere iniettata nel flaconcino del solvente per facilitarne il prelievo. Il flaconcino deve essere capovolto con la siringa inserita e la punta dell'ago deve trovarsi nel solvente. Per rimuovere le bolle d'aria, picchiare leggermente sulla siringa. Lo stantuffo deve essere spinto con delicatezza fino a che tutte le bolle siano state rimosse dalla siringa e dall'ago. La siringa deve essere riempita con il volume corretto di solvente per preparazione iniettabile come riportato sopra e successivamente l'ago della siringa deve essere estratto dal flaconcino. Gli eventuali residui di solvente non devono essere utilizzati per una seconda preparazione.

L'intero contenuto della siringa deve essere iniettato nel flaconcino della polvere, appoggiando l'ago sulla parete interna del flaconcino. Senza toccare la gomma, il flaconcino deve essere agitato vigorosamente fino a che il contenuto sia stato completamente miscelato. Ciò avviene in genere in circa 60 secondi, ma può richiedere fino a 90 secondi. Lo scuotimento deve essere terminato solo quando la sospensione appare uniforme e bianca e tutta la polvere sul fondo è stata dispersa. Dopo la ricostituzione, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente prima che si formino depositi. Se non viene utilizzata immediatamente, la sospensione deve essere ricostituita nuovamente tramite scuotimento immediatamente prima dell'iniezione. Il volume appropriato deve essere prelevato in una siringa sterile con un ago sterile da 26 gauge: il flaconcino deve essere capovolto con la siringa inserita e la punta dell'ago deve trovarsi nella sospensione, che deve essere prelevata lentamente. Per rimuovere piccole bolle d'aria, picchiare leggermente sulla siringa. Prima della somministrazione, la polvere deve essere risospesa in modo omogeneo nella preparazione iniettabile.

Mantenendo la siringa in posizione verticale, applicare una leggera pressione sullo stantuffo fino a far apparire una goccia della sospensione sulla punta dell'ago. La sede di iniezione deve essere pulita con un tampone imbevuto di alcool e la sospensione deve essere iniettata in 5 secondi.

Informazioni dettagliate sulla somministrazione di questo medicinale sono riportate nel paragrafo 3 del foglio illustrativo.

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

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

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Germania  
Tel: +49 (0) 7121 948 7756  
Fax: +49 (0) 7121 346 255  
E-mail: [info@biopartners.de](mailto:info@biopartners.de)

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/849/004  
EU/1/13/849/005

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

Data della prima autorizzazione: 05 agosto 2013

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

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Somatropin Biopartners 20 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino fornisce 20 mg di somatropina\* (corrispondenti a 60 UI).

Dopo la ricostituzione, 1 mL di sospensione contiene 20 mg di somatropina (20 mg/mL).

\*prodotta in *Saccharomyces cerevisiae* tramite tecniche di DNA ricombinante

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Polvere bianca o biancastra. Il solvente è una soluzione limpida e oleosa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Somatropin Biopartners è indicato nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 2 e 18 anni per il trattamento a lungo termine di un difetto della crescita dovuto a insufficiente secrezione di ormone della crescita endogeno.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La diagnosi e la terapia con questo medicinale devono essere iniziate e seguite da medici con adeguata esperienza nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti con deficit di ormone della crescita (*growth hormone deficiency, GHD*).

#### Posologia

La dose raccomandata e massima è di 0,5 mg/kg/settimana e non deve essere superata. Nei bambini, Somatropin Biopartners deve essere somministrato per via sottocutanea a una concentrazione di 20 mg/mL. Per le istruzioni sulla dose, vedere la tabella in basso.

Si raccomanda di non superare un volume di iniezione massimo di 1 mL per sede di iniezione, corrispondente a una dose di 20 mg di somatropina.

Per i bambini con peso fino a 20 kg è disponibile Somatropin Biopartners 10 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

La quantità massima di somatropina recuperabile da un flaconcino di sospensione è di 20 mg, sufficiente per la somministrazione nei bambini con peso corporeo massimo di 40 kg. Per i bambini di peso superiore a 40 kg possono essere utilizzati due flaconcini (un flaconcino da 10 mg e un

flaconcino da 20 mg oppure due flaconcini da 20 mg) in base al peso corporeo, come riportato nella tabella in basso. Il volume di iniezione massimo per sede di iniezione non deve superare 1 mL. Perciò, nei bambini con peso superiore a 40 kg, il volume di iniezione complessivo deve essere suddiviso in parti uguali su due sedi di iniezione, perché è necessario più di 1 mL di sospensione.

**Conversione dal peso corporeo del paziente a dose, numero di flaconcini, volume di iniezione totale e numero di iniezioni nei pazienti pediatrici**

<b>Peso corporeo del paziente (kg)</b>	<b>Dose (mg)</b>	<b>Flaconcini e solvente necessari per la preparazione di una dose*</b>	<b>Volume di iniezione (mL)</b>	<b>Numero di iniezioni per dose</b>	
4	2	Un flaconcino da 10 mg ricostituito con 0,7 mL di solvente	0,1	1	
6	3		0,15		
8	4		0,2		
10	5		0,25		
12	6		0,3		
14	7		0,35		
16	8		0,4		
18	9		0,45		
20	10		0,5		
22	11	Un flaconcino da 20 mg ricostituito con 1,2 mL di solvente	0,55		
24	12		0,6		
26	13		0,65		
28	14		0,7		
30	15		0,75		
32	16		0,8		
34	17		0,85		
36	18		0,9		
38	19		0,95		
40	20	1,0			
42	21	Un flaconcino da 10 mg ricostituito con 0,7 mL di solvente e un flaconcino da 20 mg ricostituito con 1,2 mL di solvente	1,05		2
44	22		1,1		
46	23		1,15		
48	24		1,2		
50	25		1,25		
52	26		1,3		
54	27		1,35		
56	28		1,4		
58	29		1,45		
60	30		1,5		
62	31	Due flaconcini da 20 mg ricostituiti con 1,2 mL di solvente ciascuno	1,55		
64	32		1,6		
66	33		1,65		
68	34		1,7		
70	35		1,75		
72	36		1,8		
74	37		1,85		
76	38		1,9		
78	39		1,95		
80	40	2,0			

\* Ogni flaconcino contiene un eccesso di polvere di somatropina per consentire il prelievo della quantità di somatropina necessaria dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.6).

Il trattamento con questo medicinale deve proseguire fino al raggiungimento dell'altezza finale o fino alla chiusura delle epifisi.

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 a Somatropin Biopartners per adulti. Una volta raggiunto un picco normale di massa ossea e se indicato dal punto di vista clinico, i pazienti devono essere trattati con Somatropin Biopartners per adulti, attenendosi alle raccomandazioni di dose per gli adulti.

#### Popolazioni particolari

##### *Disfunzione renale/epatica*

Non sono disponibili informazioni su pazienti con disfunzione renale o epatica e non possono essere formulate raccomandazioni specifiche per la dose.

##### *Popolazione pediatrica (sotto i 2 anni di età)*

Somatropin Biopartners non deve essere usato nei bambini sotto i 2 anni di età.

#### Modo di somministrazione

Il paziente o la persona che lo assiste deve essere addestrato in modo che abbia compreso la procedura di somministrazione prima di poter procedere all'(auto)iniezione.

Somatropin Biopartners viene somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana. Dopo la ricostituzione, la preparazione iniettabile deve essere somministrata immediatamente.

L'iniezione sottocutanea deve sempre essere effettuata alla stessa ora del giorno per aumentare l'aderenza alla terapia e la sede di iniezione deve variare per prevenire una lipoatrofia.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, 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 utilizzata in caso di qualsiasi evidenza di attività tumorale. I tumori intracranici devono essere inattivi e la terapia antitumorale deve essere completata prima dell'inizio della terapia con ormone della crescita. Il trattamento deve essere interrotto in caso di evidente (ri)crescita tumorale.
- La somatropina non deve essere utilizzata per indurre la crescita nei bambini con epifisi saldate.
- Il trattamento con somatropina non deve essere avviato nei pazienti con gravi patologie acute dovute alle complicanze di interventi a cuore aperto o addominali o trauma multiplo accidentale, o nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta o condizioni simili.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tumori maligni

I pazienti con pregressi tumori maligni devono essere sottoposti a esami di routine in merito a progressione o recidiva.

Nei pazienti pediatrici non esistono dati che indichino un effetto sulla frequenza di recidiva o sulla ricrescita dei tumori endocranici da parte della terapia sostitutiva con ormone della crescita; ciò nonostante, la pratica clinica standard impone controlli regolari dell'ipofisi tramite diagnostica per immagini nei pazienti con patologia ipofisaria all'anamnesi. In questi pazienti si consiglia di eseguire una scansione di base prima di avviare la terapia sostitutiva con ormone della crescita.

Il rischio che i pazienti pediatrici con tumori maligni pregressi possano sviluppare un secondo tumore se trattati con ormone della crescita è aumentato, in particolare se il trattamento del tumore primario ha compreso la radioterapia. Questi pazienti devono essere informati dei rischi prima di iniziare la terapia.

#### Iperensione endocranica benigna

In caso di cefalea grave o ricorrente, disturbi della vista, nausea e/o vomito si consiglia una fundoscopia per poter rilevare un eventuale edema della papilla. Se l'edema della papilla è confermato, occorre considerare l'eventualità di un'iperensione endocranica benigna e, se necessario, interrompere il trattamento con l'ormone della crescita. Al momento attuale non esistono dati sufficienti per fornire raccomandazioni cliniche nei pazienti con progressa ipertensione endocranica. In caso di ripresa della terapia con l'ormone della crescita è necessario un attento monitoraggio in merito ai sintomi di ipertensione endocranica.

#### Sensibilità all'insulina

Dal momento che l'ormone umano della crescita (hGH) può indurre resistenza all'insulina e iperglicemia, i pazienti trattati con questo medicinale devono essere monitorati in merito a eventuali segni di intolleranza al glucosio. Nei pazienti con diabete mellito manifesto può essere necessario modificare la terapia antidiabetica dopo l'inizio del trattamento con somatropina. I pazienti con diabete, 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 a T3, con possibile riduzione della concentrazione sierica di T4 e aumento della concentrazione sierica di T3. Un ipotiroidismo può svilupparsi nei pazienti con ipotiroidismo subclinico centrale dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita. Un trattamento insufficiente dell'ipotiroidismo può impedire una risposta ottimale alla somatropina.

Nei pazienti con ipopituitarismo trattati con terapia sostitutiva di tiroxina può svilupparsi un iperipituitarismo. Pertanto, la funzione tiroidea deve essere monitorata con attenzione in tutti i pazienti.

#### Funzione surrenalica

Il trattamento con ormone della crescita può favorire lo sviluppo di insufficienza surrenalica e di crisi surrenaliche potenzialmente fatali nei pazienti con GHD organico o panipituitarismo idiopatico. È quindi cruciale determinare le dosi basali e da stress dei glucocorticoidi, che possono necessitare di una modifica all'inizio della terapia con ormone della crescita.

#### Altre precauzioni

Questo medicinale non è indicato per il trattamento dei pazienti con difetto della crescita dovuto a sindrome di Prader-Willi, a meno che non sia stato loro diagnosticato anche un GHD. Sono stati segnalati casi di apnea da sonno e morte improvvisa dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi con uno o più dei seguenti fattori di rischio:

obesità grave, anamnesi di ostruzione delle vie aeree superiori o apnea da sonno o infezione respiratoria non identificata.

In caso di iniezione accidentale intramuscolare può verificarsi ipoglicemia.

I pazienti pediatrici con disturbi endocrini, compreso il GHD, possono subire più frequentemente un scivolamento dell'epifisi della testa del femore. I bambini che sviluppano un'andatura zoppicante durante il trattamento con l'ormone della crescita devono essere riesaminati.

La dose settimanale raccomandata nei bambini (cioè 0,5 mg/kg/settimana) non deve essere superata, perché esistono solo esperienze limitate con dosi maggiori in questa categoria di pazienti.

### Leucemia

In un numero ridotto di pazienti con GHD, 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 in assenza di fattori predisponenti.

### Scoliosi

La scoliosi può progredire nei pazienti che crescono rapidamente. Poiché la somatropina aumenta la velocità di crescita, i pazienti con anamnesi di scoliosi trattati con somatropina devono essere controllati in merito alla progressione della scoliosi. Non è stato evidenziato alcun aumento dell'incidenza o della gravità della scoliosi da parte della somatropina.

### Anticorpi

Alcuni pazienti possono sviluppare anticorpi diretti contro questo medicinale. Somatropin Biopartners ha indotto la formazione di anticorpi nel 33% circa dei pazienti pediatrici. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e nessuna conseguenza clinica è stata associata alla loro formazione. La ricerca degli anticorpi anti-somatropina può essere presa in considerazione nei pazienti con mancata risposta di crescita in assenza di altre spiegazioni.

### Reazioni della sede di iniezione

Nel 43% circa dei pazienti pediatrici sono state segnalate reazioni correlate alla sede di iniezione, soprattutto gonfiore nella sede di iniezione. Pochi pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni della sede di iniezione, vedere paragrafo 4.8.

### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Un'eccessiva terapia con glucocorticoidi inibisce l'effetto di induzione della crescita dell'hGH. Nei pazienti che ricevono una terapia congiunta con glucocorticoidi, la dose deve essere modificata con attenzione, per evitare un effetto inibitorio sulla crescita.

L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di tiroxina (T4) a triiodotironina (T3) e può evidenziare un ipotiroidismo centrale. Può quindi essere necessario iniziare o modificare la terapia sostitutiva con tiroxina.

L'ormone della crescita riduce la conversione del cortisone a cortisolo e può evidenziare un iposurrenalismo centrale non ancora diagnosticato o rendere inefficace una terapia sostitutiva con glucocorticoidi a dosi basse.

Durante il trattamento con somatropina, i pazienti diabetici trattati con insulina devono essere monitorati con attenzione. Poiché l'hGH può indurre uno stato di resistenza all'insulina, può essere necessario modificare la dose di insulina.

La somministrazione di somatropina può aumentare la clearance delle sostanze metabolizzate dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance delle sostanze metabolizzate dal citocromo P450 3A4 (ad es. ormoni sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivi e ciclosporine) può aumentare, con conseguente riduzione dei livelli plasmatici di tali sostanze. La rilevanza clinica di questi dati è ancora sconosciuta.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Somatropin Biopartners non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

##### Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di questo medicinale in donne in gravidanza. Dati molto limitati relativi all'esposizione ad altri preparati a base di somatropina durante le fasi iniziali della gravidanza non hanno evidenziato esiti avversi. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nella gravidanza normale, i livelli di ormone della crescita ipofisario si sono ridotti in misura marcata dopo 20 settimane di gestazione e sono stati sostituiti pressoché interamente dall'ormone della crescita placentare entro 30 settimane. Per questo, è improbabile che nelle donne con deficit di ormone della crescita sia necessaria una terapia sostitutiva continuata con somatropina nel terzo trimestre di gravidanza. Somatropin Biopartners non è raccomandato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non sono stati condotti studi con Somatropin Biopartners in donne che allattano. Non è noto se somatropina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno, ma l'assorbimento della proteina intatta nel tratto gastrointestinale del lattante è improbabile. Occorre procedere con cautela in caso di somministrazione di questo medicinale a donne che allattano.

##### Fertilità

Gli studi sugli animali condotti con altre formulazioni di somatropina hanno evidenziato effetti avversi, ma i dati non clinici disponibili sono considerati insufficienti per trarre conclusioni definitive sull'uso negli esseri umani (vedere paragrafo 5.3).

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Gli studi clinici hanno incluso circa 530 pazienti trattati con Somatropin Biopartners. In caso di reazioni avverse, queste sono state tendenzialmente transitorie e di entità in genere da lieve a moderata. Il profilo di sicurezza di Somatropin Biopartners è generalmente coerente con il ben noto profilo di sicurezza dei trattamenti giornalieri con ormone della crescita. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state reazioni della sede di iniezione, edema periferico, cefalea, mialgia, artralgia, parestesia, ipotiroidismo e riduzione della tiroxina libera.

### Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante il trattamento con Somatropin Biopartners in uno studio clinico comparativo controllato di 12 mesi condotto con 178 bambini non trattati in precedenza con mancata crescita dovuta a una secrezione insufficiente di ormone della crescita endogeno e in uno studio di determinazione della dose. Ulteriori rapporti basati su informazioni pubblicate per i trattamenti giornalieri con ormone della crescita sono elencati con asterischi. La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito è definita secondo le seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), 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):

#### Disturbi del sistema immunitario

Molto comune: formazione di anticorpi anti-ormone della crescita (33%), vedere paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate” alla voce “Immunogenicità”

#### Patologie endocrine

Comune: ipercortisolismo (7,7%), ipotiroidismo (2,2%), insufficienza della corteccia surrenalica (3,3%), ipotireosi secondaria a deficit di TSH (2,6%), riduzione della tiroxina libera (4,4%), aumento del TSH nel sangue (2,2%)

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: lieve iperglicemia\*

Non nota: resistenza all'insulina\*

#### Disturbi psichiatrici

Molto raro: insonnia\*

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea (4,4%), letargia (1,1%), capogiro (2,6%)

Raro: parestesia\*

#### Patologie vascolari

Raro: ipertensione\*

#### Patologie gastrointestinali

Comune: vomito (1,1%), dolore addominale (1,1%)

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: disturbi della pigmentazione (1,1%)

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia (1,1%), dolore alle estremità (5,1%)

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: ginecomastia\*

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: gonfiore nella sede di iniezione (30,8%)

Comune: dolore nella sede di iniezione (9,9%), alterazione di colore nella sede di iniezione (8,8%), eritema nella sede di iniezione (7,7%), nodulo nella sede di iniezione (4,4%), reazione nella sede di iniezione (1,1%), calore nella sede di iniezione (1,1%), piressia (2,6%), edema (locale e generalizzato)\*

### Esami diagnostici

Comune: riduzione del cortisolo nel sangue (2,2%)

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### Reazioni della sede di iniezione

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nei bambini sono state reazioni correlate alla sede di iniezione, per la maggior parte di entità da lieve a moderata. Pochi pazienti hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni della sede di iniezione.

#### Immunogenicità

Nello studio cardine pediatrico, una risposta anticorpale alla somatropina a due o più visite consecutive è stata osservata nel 33% dei pazienti. Non sono stati osservati effetti sulla sicurezza o sull'efficacia. È improbabile che la risposta anticorpale al trattamento con Somatropin Biopartners abbia rilevanza clinica.

Per quanto riguarda gli anticorpi diretti contro proteine delle cellule ospiti, in alcuni pazienti trattati con questo medicinale sono stati riscontrati titoli bassi di anticorpi diretti contro proteine di *S. cerevisiae*, simili ai livelli riscontrati nella popolazione normale non trattata. È improbabile che la formazione di tali anticorpi con bassa capacità di legame sia clinicamente rilevante.

#### 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**

Il sovradosaggio acuto può, inizialmente, indurre ipoglicemia e, in seguito, iperglicemia. A causa del rilascio prolungato di questo medicinale, i livelli di picco di ormone della crescita sono previsti 15 ore dopo l'iniezione, vedere paragrafo 5.2. Un sovradosaggio a lungo termine può comportare la comparsa di segni e sintomi di gigantismo e/o acromegalia, compatibili con i noti effetti di un eccesso di hGH.

Il trattamento è sintomatico e di supporto. Non esiste un antidoto per il sovradosaggio di somatropina. Dopo un sovradosaggio si raccomanda il monitoraggio della funzione tiroidea.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi, somatropina e agonisti, codice ATC: H01AC01

La somatropina contenuta in questo medicinale è un ormone polipeptidico prodotto con DNA ricombinante. Possiede 191 residui di aminoacidi e un peso molecolare di 22.125 dalton. La sequenza aminoacidica del principio attivo è identica a quella dell'hGH prodotto dall'ipofisi. La somatropina contenuta in questo medicinale è prodotta nel lievito (*Saccharomyces cerevisiae*).

### Meccanismo d'azione

Gli effetti biologici della somatropina equivalgono a quelli dell'hGH prodotto dall'ipofisi.

L'effetto più evidente della somatropina nei bambini è la stimolazione delle placche di crescita delle ossa lunghe. Inoltre, favorisce la sintesi di proteine cellulari e la ritenzione di azoto.

### Effetti farmacodinamici

La somatropina stimola il metabolismo lipidico; aumenta gli acidi grassi nel plasma e il colesterolo legato alla lipoproteina ad alta densità (HDL) e riduce il colesterolo plasmatico totale.

La terapia con somatropina ha un effetto positivo sulla costituzione fisica dei pazienti con GHD, in quanto riduce i depositi di lipidi e aumenta la massa magra. Una terapia a lungo termine nei pazienti con deficit di ormone della crescita aumenta la densità minerale ossea.

La somatropina può indurre resistenza all'insulina. Alte dosi di somatropina possono alterare la tolleranza al glucosio.

### Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio multicentrico randomizzato, a gruppi paralleli, di fase III, 178 bambini di età compresa tra 3 e 12 anni con GHD organico e/o idiopatico sono stati randomizzati a ricevere Somatropin Biopartners a intervalli settimanali (0,5 mg/kg/settimana) o l'hGH ricombinante somministrato quotidianamente (0,03 mg/kg/die) per 12 mesi. I risultati hanno evidenziato che Somatropin Biopartners somministrato a intervalli settimanali non è inferiore all'hGH ricombinante somministrato quotidianamente per l'endpoint primario di velocità di crescita dopo 12 mesi. Risultati simili sono stati ottenuti con tutti gli altri parametri determinati, comprendenti l' SDS (*standard deviation score*) dell'altezza, la maturazione ossea, IGF-I e IGF BP-3.

Nei bambini trattati con Somatropin Biopartners sono stati osservati un aumento dell'incidenza di reazioni (non gravi) della sede di iniezione e un aumento della percentuale di formazione di anticorpi (non neutralizzanti) diretti contro la somatropina in confronto ai bambini trattati quotidianamente con ormone della crescita ricombinante (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea ripetuta a intervalli settimanali di una dose media 0,5 mg/kg di somatropina a rilascio prolungato in bambini in età prepuberale con GHD,  $C_{max}$  e  $t_{max}$  dell'hGH plasmatico sono stati, rispettivamente, circa 60,7 ng/mL e 12 h. In generale,  $C_{max}$  e AUC sono aumentate in modo approssimativamente proporzionale alla dose in un intervallo di dose compreso tra 0,2 e 0,7 mg/kg in bambini in età prepuberale con GHD. L'emivita terminale apparente è stata di circa 7,4 h nei bambini; questo dato rispecchia presumibilmente il lento assorbimento dalla sede di iniezione.

La  $t_{max}$  è stata ritardata e l'emivita è stata maggiore dopo la somministrazione di Somatropin Biopartners in confronto alla somministrazione di prodotti a rilascio immediato una volta al giorno negli stessi soggetti: ciò rispecchia il rilascio più lento e prolungato di hGH dalla sede di iniezione con Somatropin Biopartners.

## Distribuzione

Dopo somministrazioni multiple di questo medicinale non è stato osservato accumulo di hGH.

## Biotrasformazione/Eliminazione

Il metabolismo dell'hGH comprende il classico catabolismo proteico a livello sia epatico che renale.

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

Negli studi farmacocinetici e farmacodinamici non clinici condotti in cani e giovani scimmie, Somatropin Biopartners ha rilasciato l'hGH ricombinante in modo prolungato e ha aumentato l'IGF-I nel siero per un periodo massimo di 5-6 giorni.

I dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Gli studi condotti sugli animali con questo medicinale non sono sufficienti a determinare per intero la potenziale tossicità della riproduzione. Dagli studi di tossicità della riproduzione condotti con altri prodotti a base di somatropina non sono stati ricavati dati relativi a un aumento del rischio di reazioni avverse per l'embrione o il feto. Con dosi superiori alle dosi terapeutiche umane sono stati osservati effetti avversi sulla funzione riproduttiva nei ratti maschi e femmine e nei cani maschi, eventualmente dovuti a uno squilibrio della regolazione ormonale. Nei conigli e nelle scimmie non sono stati osservati effetti avversi.

Con Somatropin Biopartners non sono stati condotti studi di cancerogenesi a lungo termine. Non esistono studi specifici sulla tollerabilità locale negli animali dopo iniezione sottocutanea, ma i dati ottenuti negli studi di tossicità a dosi ripetute hanno evidenziato gonfiore e infiltrato infiammatorio nella sede di iniezione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polvere:

Sodio ialuronato

Fosfolipidi d'uovo

Sodio diidrogeno fosfato anidro

Disodio fosfato anidro.

Solvente:

Trigliceridi a catena media.

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo la ricostituzione: dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la risospensione.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2-8°C). Non congelare.  
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere: flaconcino (vetro tipo I) chiuso con un tappo di gomma (butile) e una capsula di chiusura a strappo verde (alluminio e plastica).

Solvente: flaconcino (vetro tipo I) chiuso con un tappo di gomma (butile) e una capsula di chiusura a strappo (alluminio e plastica).

Ogni flaconcino di polvere fornisce 20 mg di somatropina; ogni flaconcino di solvente contiene 1,5 mL di liquido.

Confezioni

1 flaconcino di polvere e 1 flaconcino di solvente.

4 flaconcini di polvere e 4 flaconcini di solvente.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Ricostituzione

Somatropin Biopartners 20 mg deve essere ricostituito con 1,2 mL di solvente.

La sospensione deve apparire uniforme e di colore bianco.

Il flaconcino da 20 mg contiene un eccesso di polvere di somatropina per consentire il prelievo di un massimo di 20 mg (1 mL di sospensione) di somatropina dopo la ricostituzione.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

La ricostituzione e la diluizione devono essere effettuate con tecniche asettiche per garantire la sterilità della sospensione preparata. Il flaconcino del solvente deve essere portato a temperatura ambiente e il flaconcino della polvere deve essere chiuso e agitato in modo che la polvere si muova liberamente. Dopo la rimozione delle capsule di chiusura da entrambi i flaconcini, i tappi di gomma devono essere puliti con un tampone imbevuto di alcool. Per prelevare il solvente dal flaconcino deve essere utilizzata una siringa graduata da 1 mL con un ago da 19 gauge o maggiore. La siringa deve essere riempita con un volume di aria uguale al volume di solvente necessario per la preparazione iniettabile e l'aria deve essere iniettata nel flaconcino del solvente per facilitarne il prelievo. Il flaconcino deve essere capovolto con la siringa inserita e la punta dell'ago deve trovarsi nel solvente. Per rimuovere le bolle d'aria, picchiettare leggermente sulla siringa. Lo stantuffo deve essere spinto con delicatezza fino a che tutte le bolle siano state rimosse dalla siringa e dall'ago. La siringa deve essere riempita con il volume corretto di solvente per preparazione iniettabile come riportato sopra e successivamente l'ago della siringa deve essere estratto dal flaconcino. Gli eventuali residui di solvente non devono essere utilizzati per una seconda preparazione.

L'intero contenuto della siringa deve essere iniettato nel flaconcino della polvere, appoggiando l'ago sulla parete interna del flaconcino. Senza toccare la gomma, il flaconcino deve essere agitato vigorosamente fino a che il contenuto sia stato completamente miscelato. Ciò avviene in genere in circa 60 secondi, ma può richiedere fino a 90 secondi. Lo scuotimento deve essere terminato solo quando la sospensione appare uniforme e bianca e tutta la polvere sul fondo è stata dispersa. Dopo la ricostituzione, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente prima che si formino depositi. Se non viene utilizzata immediatamente, la sospensione deve essere ricostituita nuovamente tramite scuotimento immediatamente prima dell'iniezione. Il volume appropriato deve essere prelevato in una

siringa sterile con un ago sterile da 26 gauge: il flaconcino deve essere capovolto con la siringa inserita e la punta dell'ago deve trovarsi nella sospensione, che deve essere prelevata lentamente. Per rimuovere piccole bolle d'aria, picchiettare leggermente sulla siringa. Prima della somministrazione, la polvere deve essere risospesa in modo omogeneo nella preparazione iniettabile. Mantenendo la siringa in posizione verticale, applicare una leggera pressione sullo stantuffo fino a far apparire una goccia della sospensione sulla punta dell'ago. La sede di iniezione deve essere pulita con un tampone imbevuto di alcool e la sospensione deve essere iniettata in 5 secondi.

Informazioni dettagliate sulla somministrazione di questo medicinale sono riportate nel paragrafo 3 del foglio illustrativo.

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

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

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Germania  
Tel: +49 (0) 7121 948 7756  
Fax: +49 (0) 7121 346 255  
E-mail: [info@biopartners.de](mailto:info@biopartners.de)

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/849/006  
EU/1/13/849/007

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

Data della prima autorizzazione: 05 agosto 2013

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

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 (I) DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE (I) RESPONSABILE(I) 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 (I) DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE (I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

LG Life Sciences, Ltd.  
601 Yongje-dong  
Iksan-si, Jeonbuk-do  
Corea del Sud

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Germania

**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)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato 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).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco