

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

Skytrofa 3 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia
Skytrofa 3,6 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia
Skytrofa 4,3 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia
Skytrofa 5,2 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia
Skytrofa 6,3 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia
Skytrofa 7,6 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia
Skytrofa 9,1 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia
Skytrofa 11 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia
Skytrofa 13,3 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Skytrofa consiste in somatropina coniugata transitoriamente al vettore metossipoli-etilenglicole (mPEG) tramite un linker TransCon proprietario. Il dosaggio di Skytrofa indica sempre la quantità della frazione di somatropina.

Skytrofa 3 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 3 mg di somatropina* equivalenti a 8,6 mg di lonapegsomatropina e 0,279 mL di solvente. Dopo la ricostituzione, la concentrazione basata sulla proteina somatropina** è pari a 11 mg/mL.

Skytrofa 3,6 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 3,6 mg di somatropina* equivalenti a 10,3 mg di lonapegsomatropina e 0,329 mL di solvente. Dopo la ricostituzione, la concentrazione basata sulla proteina somatropina** è pari a 11 mg/mL.

Skytrofa 4,3 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 4,3 mg di somatropina* equivalenti a 12,3 mg di lonapegsomatropina e 0,388 mL di solvente. Dopo la ricostituzione, la concentrazione basata sulla proteina somatropina** è pari a 11 mg/mL.

Skytrofa 5,2 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 5,2 mg di somatropina* equivalenti a 14,8 mg di lonapegsomatropina e a 0,464 mL di solvente. Dopo la ricostituzione, la concentrazione basata sulla proteina somatropina** è pari a 11 mg/mL.

Skytrofa 6,3 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 6,3 mg di somatropina* equivalenti a 18 mg di lonapegsomatropina e 0,285 mL di solvente. Dopo la ricostituzione, la concentrazione basata sulla proteina somatropina** è pari a 22 mg/mL.

Skytrofa 7,6 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 7,6 mg di somatropina* equivalenti a 21,7 mg di lonapegsomatropina e 0,338 mL di solvente. Dopo la ricostituzione, la concentrazione basata sulla proteina somatropina** è pari a 22 mg/mL.

Skytrofa 9,1 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 9,1 mg di somatropina* equivalenti a 25,9 mg di lonapegsomatropina e 0,4 mL di solvente. Dopo la ricostituzione, la concentrazione basata sulla proteina somatropina** è pari a 22 mg/mL.

Skytrofa 11 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 11 mg di somatropina* equivalenti a 31,4 mg di lonapegsomatropina e 0,479 mL di solvente. Dopo la ricostituzione, la concentrazione basata sulla proteina somatropina** è pari a 22 mg/mL.

Skytrofa 13,3 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 13,3 mg di somatropina* equivalenti a 37,9 mg di lonapegsomatropina e 0,574 mL di solvente. Dopo la ricostituzione, la concentrazione basata sulla proteina somatropina** è pari a 22 mg/mL.

* Il dosaggio indica la quantità della frazione di somatropina, senza considerare il linker mPEG.

** Prodotta in cellule di *Escherichia coli* tramite tecnologia a DNA ricombinante.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile (iniettabile).

Polvere da bianca a bianco avorio.

Il solvente è una soluzione trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mancanza di crescita nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 3 anni e 18 anni, dovuta a un'insufficiente secrezione endogena di ormone somatotropo (deficit di ormone somatotropo [GHD]).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da medici qualificati ed esperti nella diagnosi e nella gestione dei pazienti pediatrici affetti da GHD.

La quantità e la concentrazione di lonapegsomatropina sono sempre espresse in termini di mg di somatropina riferiti al contenuto della frazione di somatropina, senza includere il linker mPEG al fine di evitare errori terapeutici quando i pazienti cambiano trattamento abbandonando la terapia giornaliera con somatropina.

Posologia

La posologia e la somministrazione devono essere personalizzate per ogni paziente.

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata di Skytrofa è pari a 0,24 mg di somatropina/kg di peso corporeo, con somministrazione una volta alla settimana. Nella tabella 1 sono riportati i livelli di dosaggio iniziali raccomandati per tale dose in funzione dell'intervallo di peso.

Tabella 1 Dose raccomandata per i pazienti in base al peso, quando si prescrivono dosi di 0,24 mg di somatropina/kg/settimana

Peso (kg)	Dosaggio di somatropina
11,5 – 13,9	3 mg
14 – 16,4	3,6 mg
16,5 – 19,9	4,3 mg
20 – 23,9	5,2 mg
24 – 28,9	6,3 mg
29 – 34,9	7,6 mg
35 – 41,9	9,1 mg
42 – 50,9	11 mg
51 – 60,4	13,3 mg
60,5 – 69,9	15,2 mg (due cartucce a doppia camera da 7,6 mg ciascuna)
70 – 84,9	18,2 mg (due cartucce a doppia camera da 9,1 mg ciascuna)
85 – 100	22 mg (due cartucce a doppia camera da 11 mg ciascuna)

Se si prescrive una dose diversa da 0,24 mg di somatropina/kg/settimana, calcolare la dose settimanale totale (in mg di somatropina) e selezionare il dosaggio appropriato come segue:

- dose settimanale totale (mg di somatropina) = dose prescritta (mg di somatropina/kg) x peso corporeo del paziente (kg)
- arrotondare la dose settimanale totale (mg di somatropina) al dosaggio più prossimo, tenendo in considerazione anche gli obiettivi terapeutici e la risposta clinica.

Dose iniziale per i pazienti che cambiano terapia dopo la somministrazione giornaliera di medicinali contenenti somatropina

Se si cambia terapia passando dalla somministrazione giornaliera di somatropina a lonapegsomatropina una volta alla settimana, devono intercorrere almeno 8 ore tra la dose finale di somatropina con somministrazione una volta al giorno e la prima dose di lonapegsomatropina.

Nei bambini che cambiano terapia abbandonando la somministrazione giornaliera di somatropina, i medici possono regolare la dose iniziale tenendo in considerazione l'attuale dose di somatropina, la risposta clinica individuale e altri aspetti clinici specifici del paziente.

Per i bambini che cambiano terapia passando dalla somministrazione giornaliera di medicinali contenenti somatropina a una dose settimanale uguale o maggiore di 0,24 mg di somatropina/kg di peso corporeo, la dose iniziale raccomandata di lonapegsomatropina è pari a 0,24 mg di somatropina/kg di peso corporeo (vedere tabella 1).

Per i bambini che cambiano terapia passando dalla somministrazione giornaliera di medicinali contenenti somatropina a una dose settimanale inferiore a 0,24 mg di somatropina/kg di peso corporeo, utilizzare la dose settimanale prescritta in precedenza come dose iniziale raccomandata di lonapegsomatropina (vedere l'equazione sopra).

Titolazione della dose

La dose di lonapegsomatropina deve essere regolata individualmente per ogni paziente in base alla risposta clinica, alle reazioni avverse e/o alle concentrazioni sieriche di fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1) esterne all'intervallo target. Nella sezione 1 sono riportati i livelli di dosaggio disponibili di somatropina.

I livelli medi del punteggio di deviazione standard (SDS) dell'IGF-1 (prelevato 4-5 giorni dopo il dosaggio) possono essere utilizzati quale riferimento per la titolazione della dose (vedere tabella 2). È necessario attendere almeno 2 settimane dopo l'inizio della somministrazione di lonapegsomatropina o dopo qualsiasi modifica della dose prima di valutare i livelli SDS dell'IGF-1 risultanti. Le regolazioni della dose devono mirare a ottenere livelli SDS medi dell'IGF-1 nell'intervallo normale, ovvero tra -2 e +2 (preferibilmente vicino a 0 SDS).

I livelli SDS dell'IGF-1 possono variare nel tempo, pertanto è raccomandato il monitoraggio di routine dei livelli SDS dell'IGF-1 nel corso del trattamento, soprattutto durante la pubertà.

Tabella 2 Modifica raccomandata del livello di dosaggio di somatropina per le categorie SDS medie dell'IGF-1

Intervallo SDS medio dell'IGF-1 (prelievo nei giorni 4-5 dopo l'inizio della somministrazione della dose)	Modifica raccomandata del livello di dosaggio di somatropina
> +4	Ridurre di 3 livelli di dosaggio
Da +3 a +4	Ridurre di 2 livelli di dosaggio
Da +2 a +3	Ridurre di 1 livello di dosaggio
Da -2 a +2	Nessuna modifica
< -2	Aumentare di 1 livello di dosaggio

Valutazione del trattamento

La valutazione dell'efficacia e della sicurezza deve essere considerata a intervalli di circa 6-12 mesi e si può effettuare in riferimento a parametri auxologici, biochimica (livelli di IGF-1, ormoni, glucosio e lipidi) e stato puberale. Durante la pubertà si devono prendere in considerazione valutazioni più frequenti.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti con velocità di crescita annualizzata < 2 cm/anno, raggiungimento dell'altezza finale, SDS della velocità di crescita < +1 dopo il primo anno di trattamento o qualora l'età ossea sia > 14 anni (ragazze) o > 16 anni (ragazzi), il che corrisponde alla chiusura delle piastre di crescita epifisarie.

Dopo la fusione delle epifisi, i pazienti devono essere valutati nuovamente in termini clinici, per verificare la necessità di trattamento con ormone somatotropo.

Terapia estrogenica orale

Nelle pazienti che ricevono una terapia orale con estrogeni, può essere necessaria una dose più elevata di ormone somatotropo per raggiungere l'obiettivo di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Dose saltata

Se si salta una dose, questa deve essere somministrata il più presto possibile e non oltre 2 giorni dopo la dose saltata. Se sono trascorsi più di 2 giorni, la dose saltata deve essere ignorata e la dose successiva deve essere somministrata nel giorno pianificato normalmente. In ogni caso, i pazienti possono riprendere la posologia normale, con somministrazione una volta alla settimana.

Modifica del giorno di somministrazione

Il giorno dell'iniezione settimanale può essere modificato passando a un altro giorno della settimana. Lonapegsomatropina può essere somministrata 2 giorni prima o 2 giorni dopo il giorno pianificato. È necessario assicurarsi che intercorrano almeno 5 giorni fra l'ultima dose e il nuovo giorno di somministrazione una volta alla settimana normale stabilito.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono disponibili informazioni sui pazienti affetti da compromissione renale e non è possibile esprimere raccomandazioni sulla dose.

Compromissione epatica

Non sono disponibili informazioni sui pazienti affetti da compromissione epatica e non è possibile esprimere raccomandazioni sulla dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di lonapegsomatropina nei bambini di età inferiore a 3 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Ogni iniezione deve essere somministrata per via sottocutanea una volta alla settimana nell'addome, nel gluteo o nella coscia. È necessario variare il sito di somministrazione, onde evitare lipoatrofia.

Lonapegsomatropina è destinata a essere somministrata dopo la ricostituzione della polvere per soluzione iniettabile con il solvente incluso. Lonapegsomatropina deve essere somministrata mediante Skytrofa Auto-Injector. Per consentire a paziente e caregiver di autoiniettarsi/iniettare lonapegsomatropina, è necessario istruirli, assicurandosi che comprendano la procedura di somministrazione con l'utilizzo del dispositivo.

La soluzione ricostituita deve risultare incolore, da trasparente a opalescente e priva, o praticamente priva, di particelle visibili (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e le istruzioni incluse alla fine del foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).

Non utilizzare somatropina in presenza di qualsiasi evidenza di attività tumorale (vedere paragrafo 4.4). Prima di iniziare la terapia con ormone somatotropo, assicurarsi che i tumori intracranici siano inattivi e che la terapia antitumorale sia stata completata. Se si riscontrano evidenze di crescita tumorale, interrompere il trattamento.

I pazienti affetti da malattia critica acuta con complicanze successive a chirurgia a cuore aperto, chirurgia addominale, trauma accidentale multiplo, insufficienza respiratoria acuta o condizioni analoghe non devono essere trattati con lonapegsomatropina (riguardo ai pazienti che ricevono la terapia sostitutiva, vedere paragrafo 4.4).

Lonapegsomatropina non deve essere utilizzata per promuovere la crescita nei bambini con epifisi chiuse.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Malattia critica acuta

Tra i pazienti adulti affetti da malattia critica con complicanze successive a chirurgia a cuore aperto, chirurgia addominale, trauma accidentale multiplo o insufficienza respiratoria acuta, la mortalità è stata superiore nei pazienti trattati con 5,3 mg o 8 mg di somatropina quotidianamente (ovvero 37,1 – 56 mg/settimana) in confronto ai pazienti che ricevevano il placebo (42% vs 19%). Poiché non sono disponibili informazioni sulla sicurezza della terapia sostitutiva con ormone somatotropo nei pazienti affetti da malattia critica acuta, in questa situazione i benefici del trattamento continuativo con lonapegsomatropina devono essere valutati in confronto ai rischi potenziali coinvolti. In tutti i pazienti che sviluppano altre o simili malattie critiche acute, è necessario valutare il beneficio potenziale del trattamento con lonapegsomatropina in confronto al rischio potenziale coinvolto.

Tumore

Nei pazienti con anamnesi tumorale, è necessario prestare un'attenzione particolare ai segni e ai sintomi di recidiva.

I pazienti con tumori preesistenti o GHD associato a lesione intracranica devono essere monitorati regolarmente per verificare la presenza di progressione o recidiva del processo patologico sottostante. Nei lungoviventi al cancro infantile, è stato segnalato un rischio superiore di un secondo tumore nei pazienti trattati con ormone somatotropo dopo il primo tumore. I tumori intracranici, e in particolare i meningiomi, rappresentano la forma più comune di secondo tumore segnalato nei pazienti trattati con radiazioni alla testa per il primo tumore.

Ipersensibilità

Con l'uso di lonapegsomatropina sono state riportate reazioni anafilattiche, incluso angioedema. Informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (caregiver) che possono verificarsi tali reazioni, in particolare dopo la prima dose, e che in caso di improvvisa reazione di ipersensibilità grave devono rivolgersi tempestivamente a un medico. In caso di reazione di ipersensibilità, interrompere l'uso di lonapegsomatropina (vedere paragrafo 4.3).

Ipertensione endocranica benigna

In caso di atassia, cefalea, problemi alla vista, nausea e/o vomito gravi o ricorrenti, si raccomanda una fondoscopia per il papilledema. Se il papilledema viene confermato, occorre considerare una diagnosi di ipertensione endocranica benigna e, se appropriato, interrompere il trattamento con ormone somatotropo. Al momento mancano evidenze sufficienti a fornire indicazioni specifiche sulla continuazione del trattamento con ormone somatotropo nei pazienti affetti da ipertensione endocranica risolta. Se il trattamento con ormone somatotropo viene riavviato, è necessario monitorare con cura i sintomi dell'ipertensione endocranica. Si raccomanda l'esame fondoscopico all'inizio e periodicamente nel corso del trattamento.

Sensibilità all'insulina

L'ormone somatotropo può ridurre la sensibilità all'insulina. Per i pazienti affetti da diabete mellito, può essere necessario regolare la dose di insulina una volta iniziata la terapia con lonapegsomatropina. I pazienti affetti da diabete mellito, intolleranza al glucosio o fattori di rischio aggiuntivi per il diabete

mellito devono essere attentamente monitorati durante la terapia con lonapegsomatropina (vedere paragrafo 4.5).

Iposurrenalismo

L'introduzione del trattamento con ormone somatotropo può causare l'inibizione della 11 β -idrossisteroide deidrogenasi di tipo 1 (11 β HSD-1) e ridotte concentrazioni di cortisolo sierico. Di conseguenza, è possibile rilevare un iposurrenalismo (secondario) centrale non diagnosticato in precedenza e può rendersi necessaria una terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Inoltre, nei pazienti trattati con una terapia sostitutiva con glucocorticoidi per iposurrenalismo diagnosticato in precedenza può essere necessario un aumento delle dosi di mantenimento o stress, dopo l'inizio del trattamento con lonapegsomatropina (vedere paragrafo 4.5).

Funzione tiroidea

L'ormone somatotropo aumenta la conversione extratiroidea della T4 nella T3, il che può ridurre le concentrazioni sieriche della T4 e aumentare quelle della T3. Pertanto il monitoraggio della funzione tiroidea deve essere condotto in tutti i pazienti. I pazienti con ipopituitarismo in terapia sostitutiva standard, l'effetto potenziale del trattamento con lonapegsomatropina sulla funzione tiroidea deve essere attentamente monitorato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Epifisiolisi della testa femorale

Nei pazienti con disturbi endocrini, incluso il GHD, l'epifisiolisi dell'anca può verificarsi più frequentemente che nella popolazione generale. I bambini con dolori persistenti all'anca/al ginocchio e/o zoppicamento durante il trattamento con lonapegsomatropina devono sottoporsi a esami clinici.

Scoliosi

La scoliosi può progredire in qualsiasi bambino durante una crescita rapida. Poiché il trattamento con ormone somatotropo aumenta il tasso di crescita, durante il trattamento è necessario monitorare la presenza di segni di scoliosi e la sua progressione. Tuttavia, non è stato dimostrato che il trattamento con ormone somatotropo aumenti l'incidenza o la gravità della scoliosi (vedere paragrafo 4.8).

Pancreatite

Benché rara, la pancreatite deve essere presa in considerazione nei bambini trattati con ormone somatotropo che sviluppano dolore addominale senza cause evidenti.

Sindrome di Prader-Willi

Lonapegsomatropina non è stata studiata nei pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi. Lonapegsomatropina non è indicata per il trattamento a lungo termine dei pazienti pediatrici con mancanza di crescita a causa della sindrome di Prader-Willi confermata geneticamente, a meno che non abbiano anche una diagnosi di GHD. Vi sono state segnalazioni di morte improvvisa dopo l'inizio della terapia con ormone somatotropo nei pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave, anamnesi di ostruzione delle vie respiratorie superiori o apnea del sonno o infezione respiratoria non identificata.

Leucemia

La leucemia è stata segnalata in un piccolo numero di pazienti affetti da GHD, alcuni dei quali sono stati trattati con somatotropina. Tuttavia, non esistono evidenze del fatto che l'incidenza della leucemia sia superiore in chi riceve l'ormone somatotropo senza fattori di predisposizione.

Uso con una terapia estrogenica orale

L'estrogeno orale influisce sulla risposta dell'IGF-1 all'ormone somatotropo. Se una paziente trattata con lonapegsomatropina inizia una terapia estrogenica orale, può essere necessario aumentare la dose di lonapegsomatropina al fine di mantenere i livelli sierici di IGF-1 nell'intervallo normale appropriato all'età (vedere paragrafo 4.2). Al contrario, se una paziente trattata con lonapegsomatropina interrompe una terapia estrogenica orale, può essere necessario ridurre la dose di lonapegsomatropina onde evitare un eccesso di ormone somatotropo e/o reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).

Anticorpi

In alcuni pazienti sono stati osservati anticorpi anti-lonapegsomatropina. Nessuno di questi anticorpi era neutralizzante e non si è osservato alcun impatto clinico evidente. Nei pazienti che non rispondono alla terapia è opportuno considerare test per la presenza di anticorpi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Trattamento con glucocorticoidi

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce gli effetti di stimolazione della crescita di lonapegsomatropina. Nei pazienti affetti da deficit di ormone adrenocorticotropo (ACTH) è necessario regolare con cura la terapia sostitutiva con glucocorticoidi onde evitare qualsiasi effetto inibitorio sulla crescita, mentre nei pazienti trattati con glucocorticoidi occorre monitorare attentamente la crescita, al fine di valutare l'impatto potenziale del trattamento con glucocorticoidi su di essa.

L'ormone somatotropo riduce la conversione del cortisone in cortisolo e può rivelare un iposurrenalismo centrale non scoperto in precedenza o rendere inefficaci basse dosi sostitutive di glucocorticoidi (vedere paragrafo 4.4).

Prodotti metabolizzati dai citocromi P450

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica con lonapegsomatropina. I dati forniti dagli studi di interazione con somatotropina condotti su bambini e adulti, nonché su uomini anziani sani, affetti da deficit dell'ormone somatotropo, suggeriscono che la somministrazione di somatotropina può aumentare la clearance dei composti notoriamente metabolizzati dagli isoenzimi della famiglia del citocromo P450, in particolare CYP3A e CYP1A2. La clearance dei composti metabolizzati da CYP3A4 (ad es. steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivi e ciclosporina) e da CYP1A2 (ad es. teofillina) può essere aumentata e potrebbe portare a una ridotta esposizione a tali composti. La significatività clinica di tale fenomeno è sconosciuta.

Insulina e/o altri agenti ipoglicemici

Nei pazienti affetti da diabete mellito che richiedono una terapia con un medicinale (ad es. medicinali antiperglicemici), la dose di insulina e/o medicinale ipoglicemico orale può richiedere una regolazione quando si inizia la terapia con lonapegsomatropina (vedere paragrafo 4.4).

Ormoni tiroidei

Poiché l'ormone somatotropo aumenta la conversione extratiroidea della T4 nella T3, può essere necessario regolare la terapia sostitutiva con ormoni tiroidei (vedere paragrafo 4.4).

Terapia estrogenica orale

Nelle pazienti che ricevono una terapia estrogenica orale, può essere necessaria una dose più elevata di ormone somatotropo per raggiungere l'obiettivo di trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lonapegsomatropina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi pubblicati in vari decenni sull'uso di somatropina ad azione rapida nelle donne in gravidanza non hanno identificato rischi di gravi difetti congeniti, aborti spontanei o esiti materni o fetali indesiderati associati al farmaco.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Skytrofa non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non sono disponibili dati sulla presenza di lonapegsomatropina nel latte umano o sul suo effetto nei neonati/lattanti. Poiché lonapegsomatropina non viene assorbita per via orale, è improbabile che abbia effetti indesiderati nei neonati/lattanti.

Skytrofa può essere usato durante l'allattamento su rigorosa indicazione.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sull'effetto di lonapegsomatropina sulla fertilità. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare gli effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più di frequente nelle sperimentazioni cliniche con lonapegsomatropina sono state cefalea (11,1%), artralgia (4,6%), ipotiroidismo secondario (2,6%) e reazioni in sede di iniezione (1,6%). In generale, tali reazioni tendevano a essere transitorie, con una gravità da lieve a moderata.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 3 seguente mostra le reazioni avverse che si sono verificate durante il trattamento con lonapegsomatropina. Le reazioni avverse vengono valutate nell'ambito delle intestazioni della classificazione per sistemi e organi e della frequenza secondo MedDRA, utilizzando la seguente terminologia: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3 Frequenza delle reazioni avverse nelle sperimentazioni cliniche

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattica ^b
Patologie endocrine		Ipotiroidismo secondario	Insufficienza corticosurrenalica secondaria
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	Scoliosi Artrite Dolori di crescita
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni in sede di iniezione ^a	

^a Le reazioni in sede di iniezione comprendono iperemia, atrofia in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, orticaria in sede di iniezione ed edema localizzato. Le reazioni in sede di iniezione osservate con lonapegsomatropina erano in genere lievi e transitorie.

^b Le reazioni anafilattiche riportate con lonapegsomatropina hanno incluso angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Immunogenicità

I pazienti possono sviluppare anticorpi a lonapegsomatropina. La percentuale dei pazienti risultati positivi al test degli anticorpi leganti rilevabili in qualsiasi momento durante il trattamento era bassa (6,3%) e nessun paziente presentava anticorpi neutralizzanti. Non è stata osservata alcuna correlazione fra anticorpi leganti anti-lonapegsomatropina ed eventi avversi o perdita di efficacia. In caso di mancanza di risposta altrimenti non spiegata al trattamento con lonapegsomatropina, è necessario considerare i test per gli anticorpi anti-lonapegsomatropina (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse correlate alla classe farmacologica dell'ormone somatotropo

Oltre alle reazioni farmacologiche avverse riportate in precedenza, quelle presentate di seguito sono state segnalate con altri prodotti contenenti l'ormone somatotropo. La frequenza di questi eventi avversi non può essere definita sulla base dei dati disponibili (tranne se indicato diversamente).

- Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi): leucemia (vedere paragrafo 4.4).
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione: diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie del sistema nervoso: ipertensione endocranica benigna (vedere paragrafo 4.4), parestesia.
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia.
- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: ginecomastia (frequenza: non comune).
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: eruzione cutanea, orticaria e prurito.
- Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione: edema periferico, edema della faccia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio acuto potrebbe condurre inizialmente a ipoglicemia e successivamente a iperglicemia. Il sovradosaggio a lungo termine potrebbe determinare segni e sintomi di gigantismo.

Gestione

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni pituitari e ipotalamici e loro analoghi, somatropina e agonisti della somatropina, codice ATC: H01AC09.

Meccanismo d'azione

Lonapegsomatropina è un "profarmaco" di somatropina, ad azione prolungata. Lonapegsomatropina consiste nel farmaco originario, somatropina, coniugato transitoriamente al vettore metossipoli-etilenglicole (mPEG, 4 x 10 kDa) tramite un linker TransCon proprietario. Il vettore esercita un effetto di schermatura che riduce al minimo la clearance mediata dai recettori e l'escrezione renale di lonapegsomatropina. Dopo la somministrazione sottocutanea, lonapegsomatropina rilascia somatropina pienamente attiva tramite l'auto-scissione del linker TransCon. Somatropina (191 amminoacidi) presenta lo stesso meccanismo d'azione e distribuzione di somatropina giornaliera, ma con un'iniezione sottocutanea da effettuare una volta alla settimana.

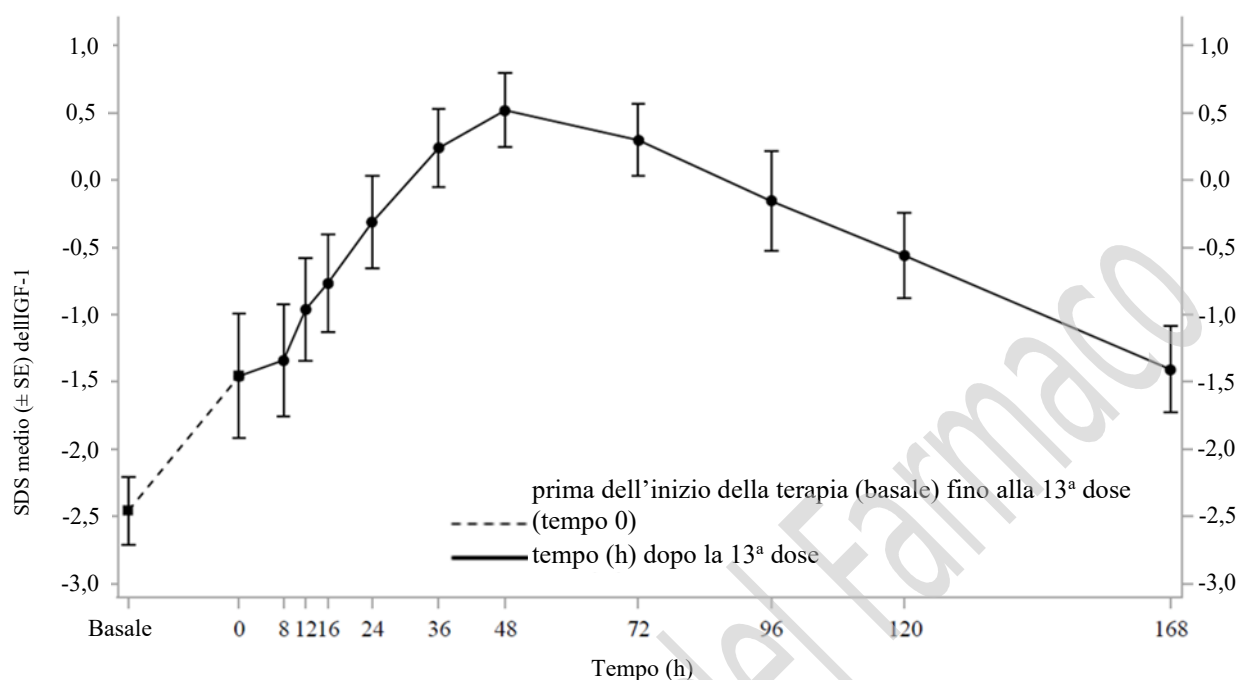
Somatropina si lega a un recettore dimerico dell'hGH nella membrana cellulare delle cellule bersaglio, determinando la trasduzione del segnale intracellulare e una molteplicità di effetti farmacodinamici. Ha effetti diretti tissutali e metabolici ed effetti indiretti mediati dall'IGF-1, tra cui la stimolazione della differenziazione e della proliferazione dei condrociti, la stimolazione della produzione di glucosio epatico, sintesi proteica e lipolisi. Somatropina stimola la crescita dello scheletro nei pazienti pediatrici con GHD a seguito degli effetti sulle piastre di crescita (epifisi) delle ossa.

Effetti farmacodinamici

Somatropina rilasciata da lonapegsomatropina produce una risposta lineare di IGF-1 alla dose, dove una modifica della dose pari a 0,02 mg di somatropina/kg determina una variazione approssimativa nel punteggio di deviazione standard (SDS) settimanale medio dell'IGF-1 pari a 0,17.

Allo stato stazionario, i livelli SDS dell'IGF-1 raggiungono il picco circa 2 giorni dopo la dose, con l'SDS dell'IGF-1 settimanale medio coincidente a circa 4,5 giorni dopo la dose (Figura 1). I livelli SDS dell'IGF-1 rientrano nell'intervallo normale per i pazienti affetti da GHD per la maggior parte della settimana, analogamente a quanto osservato con somatropina giornaliera.

Figura 1 SDS medio (\pm SE) dell'IGF-1 allo stato stazionario nei bambini affetti da GHD dopo la somministrazione di lonapegsomatropina una volta alla settimana di dosi da 0,24 mg di somatropina/kg/settimana



Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di lonapegsomatropina una volta alla settimana sono state valutate in sperimentazioni cliniche di fase 3 che includevano 306 pazienti pediatriche affette da GHD.

In una sperimentazione clinica di fase 3 multicentrica, randomizzata, in aperto, controllata con farmaco attivo, a gruppi paralleli, della durata di 52 settimane, 161 pazienti pediatriche prepuberali affette da GHD e naïve al trattamento sono stati randomizzati per lonapegsomatropina una volta alla settimana (N = 105) o somatropina giornaliera (N = 56); entrambi i gruppi ricevevano una dose settimanale totale pari a 0,24 mg di somatropina/kg. I pazienti avevano un'età compresa fra 3,2 e 13,1 anni, con una media di 8,5 anni. La maggior parte (N = 132 (82%)) dei soggetti era di sesso maschile. I pazienti presentavano un SDS dell'altezza al basale pari a -2,93. L'endpoint di efficacia primario era la velocità dell'altezza annualizzata (AHV) alla settimana 52. Il trattamento con lonapegsomatropina una volta alla settimana per 52 settimane ha condotto a un'AHV non inferiore rispetto a somatropina una volta al giorno (Tabella 4). Inoltre, le variazioni del punteggio di deviazione standard (SDS) dell'altezza (variazione rispetto al basale) tendevano a essere maggiori per lonapegsomatropina una volta alla settimana rispetto a somatropina una volta al giorno (Tabella 4). Le variazioni dell'AHV e dell'SDS dell'altezza tendevano a essere maggiori per lonapegsomatropina rispetto a quelle di somatropina dalla settimana 26 fino alla fine della sperimentazione, alla settimana 52.

Il rapporto medio (SD) fra l'età ossea e l'età cronologica ha progredito analogamente in entrambi i bracci dal basale alla settimana 52: da 0,69 (0,16) a 0,75 (0,15) con lonapegsomatropina una volta alla settimana e da 0,70 (0,14) a 0,76 (0,14) con somatropina giornaliera.

Tabella 4 Crescita e risposta IGF-1 alla settimana 52 nei pazienti pediatrici affetti da GHD e naïve al trattamento (analisi Intention-to-treat)

	Lonapegsomatropina una volta alla settimana (N = 105) (0,24 mg di somatropina/kg/settimana)	Somatropina giornaliera (N = 56) (0,24 mg di somatropina/kg/settimana)	Stima della differenza fra i trattamenti (lonapegsomatropina meno somatropina)
AHV (cm/anno) ^a , LS media (95% IC)	11,2 (10,7-11,6)	10,3 (9,7-10,9)	0,9 ^b (0,2-1,5)
SDS dell'altezza, variazione rispetto al basale ^c , media LS (IC 95%)	1,10 (1,02-1,18)	0,96 (0,85-1,06)	0,14 ^d (0,03-0,26)
Categoria SDS dell'IGF-1 ^e , %			Non analizzato
< 0	23,1%	40,7%	
Da 0 a +2	69,2%	57,4%	
Da +2 a +3	7,7%	1,9%	
> +3	0	0	

^a AHV: le stime della media LS e dell'IC al 95% derivano da un modello ANCOVA che includeva età al basale, livelli di picco dell'ormone somatotropo (con trasformazione logaritmica) al test di stimolazione, SDS dell'altezza al basale - SDS medio dell'altezza dei genitori come covariate e trattamento e sesso come fattori. I dati mancanti vengono imputati tramite un metodo di imputazione multipla.

^b p = 0,0088 (bilaterale) per superiorità

^c SDS dell'altezza, variazione rispetto al basale: le stime della media LS e dell'IC al 95% derivano da un modello ANCOVA che includeva età al basale, livelli di picco dell'ormone somatotropo (con trasformazione logaritmica) al test di stimolazione e SDS dell'altezza al basale come covariate e trattamento e sesso come fattori.

^d p = 0,0149 (bilaterale)

^e Livello medio alla settimana 52

In un periodo di estensione in aperto, i pazienti che hanno continuato il trattamento con lonapegsomatropina presentavano un aumento nell'SDS dell'altezza pari a 1,61 rispetto al basale alla settimana 104. I pazienti passati da somatropina giornaliera a lonapegsomatropina alla settimana 52 presentavano un aumento nell'SDS dell'altezza pari a 1,49 rispetto al basale alla settimana 104.

Evidenze a supporto

Le evidenze da sperimentazioni cliniche aggiuntive su lonapegsomatropina supportano l'efficacia clinica a lungo termine del trattamento con lonapegsomatropina.

In una sperimentazione clinica in aperto, a braccio singolo, della durata di 26 settimane, condotta per valutare lonapegsomatropina da 0,24 mg di somatropina/kg/settimana in 146 pazienti pediatrici affetti da GHD di età compresa fra 1 e 17 anni, dei quali 143 avevano ricevuto un trattamento precedente con somatropina giornaliera per una media (SD) di 1,1 (0,7) anni, la velocità dell'altezza annualizzata media (SD) era pari a 9 (2,7) cm/anno e la variazione media (SD) rispetto al basale della sperimentazione in SDS dell'altezza era pari a 0,28 (0,25). La preferenza di paziente e caregiver è stata

valutata alla settimana 13. L'84% dei pazienti e il 90% dei caregiver preferiva lonapegsomatropina una volta alla settimana rispetto alla precedente somatropina giornaliera.

Tabella 5 Livelli SDS medi dell'IGF-1 al basale e alla settimana 26 nei pazienti pediatrici affetti da GHD e con esperienza di trattamento (analisi Intention-to-treat)

Categoria SDS dell'IGF-1 media	Basale (N = 143) n (%)	Settimana 26 (N = 139) n (%)
< 0	37 (25,9)	13 (9,4)
Da 0 a +2	74 (51,7)	71 (51,1)
Da +2 a +3	27 (18,9)	33 (23,7)
> +3	5 (3,5)	22 (15,8)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica conseguente alla somministrazione di lonapegsomatropina è stata valutata dopo una singola dose, in un totale di 73 adulti sani nell'ambito di 2 sperimentazioni. Inoltre, la PK nei pazienti pediatrici affetti da GHD è stata valutata in base a un campionamento intenso, effettuato alla settimana 13, in 11 soggetti e a un campionamento ridotto, in 109 soggetti, nell'ambito di 2 sperimentazioni. Nella tabella 6 sono riportate le informazioni demografiche relative ai soggetti inclusi nella valutazione farmacocinetica di lonapegsomatropina.

Tabella 6 Informazioni demografiche dei soggetti inclusi nella valutazione farmacocinetica di lonapegsomatropina

Categoria	Adulti sani	Bambini affetti da GHD
N	73	109
Maschi/femmine	55/19	87/22
Indiani d'America o nativi dell'Alaska	0	0
Asiatici	10	1
Neri o afro-americani	13	2
Nativi delle Hawaii o di altre isole del Pacifico	0	0
Bianchi	49	104 (11 con campionamento PK intenso)
Altro/misti	1	2
Ispanici o latino-americani	23	5
Non ispanici o latino-americani	50	104

Assorbimento

Dopo la somministrazione della dose sottocutanea, lonapegsomatropina rilascia somatropina in modo controllato, secondo una cinetica di primo ordine.

Nei pazienti pediatrici affetti da GHD, dopo la somministrazione della dose sottocutanea di lonapegsomatropina da 0,24 mg di somatropina/kg/settimana, la concentrazione media (CV%) sierica di picco (C_{max}) osservata allo stato stazionario di lonapegsomatropina era pari a 1230 (86,3) ng di somatropina/mL al T_{max} mediano di 25 ore e la C_{max} per somatropina rilasciata era pari a 15,2 (83,4) ng/mL con un tempo mediano impiegato per raggiungere C_{max} di 12 ore. L'esposizione media (CV%) a somatropina nell'intervallo di dose di una settimana (area sotto la curva) era pari a 500 (83,8) h*ng/mL. L'accumulo di lonapegsomatropina o somatropina dopo la somministrazione di dosi ripetute non è stato osservato.

Nei pazienti pediatrici affetti da GHD, la sede di iniezione è stata fatta ruotare fra l'addome, il gluteo e la coscia. Non sono state osservate associazioni apparenti fra sede di somministrazione e l'esposizione a somatropina.

La biodisponibilità assoluta di lonapegsomatropina dopo la somministrazione della dose sottocutanea non è stata oggetto di indagine.

Distribuzione

Nei pazienti pediatrici affetti da GHD, il volume di distribuzione apparente medio (CV%), allo stato stazionario, di lonapegsomatropina dopo la somministrazione sottocutanea di 0,24 mg di somatropina/kg/settimana era pari a 0,13 (109) L/kg. Si prevede che somatropina rilasciata da lonapegsomatropina presenti un volume di distribuzione simile a quello dell'ormone somatotropo endogeno.

Eliminazione

Metabolismo

Il destino metabolico di somatropina coinvolge il catabolismo delle proteine sia nel fegato che nei reni.

Escrezione

Nei pazienti pediatrici affetti da GHD, la clearance apparente media (CV%), allo stato stazionario, di lonapegsomatropina dopo la somministrazione sottocutanea di 0,24 mg di somatropina/kg/settimana era pari a 3,2 (67) mL/h/kg con un'emivita media (\pm SD) osservata pari a 30,7 (\pm 12,7) ore. L'emivita apparente di somatropina rilasciata da lonapegsomatropina era pari a circa 25 ore.

Popolazioni speciali

Con lonapegsomatropina non sono stati effettuati studi di farmacocinetica specifici per il genere. La letteratura disponibile indica che la farmacocinetica di somatropina è simile fra individui di sesso maschile e femminile.

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, è stato riscontrato che età, sesso, razza/etnia e peso corporeo non esercitano effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica.

Non sono stati condotti studi sulla somministrazione di lonapegsomatropina in presenza di compromissioni renali o epatiche (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti affetti da grave disfunzione epatica e renale, dopo la somministrazione giornaliera di somatropina, è stata notata una riduzione nella clearance di somatropina. La significatività clinica di tale riduzione è sconosciuta. Si prevede che la farmacocinetica del vettore mPEG di lonapegsomatropina dipenda dalla funzione renale, ma ciò non è stato valutato nei pazienti con compromissione renale.

Lonapegsomatropina non è stata studiata nei pazienti di età inferiore a 6 mesi (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo in termini di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenicità.

Gli studi di tossicologia della riproduzione condotti nei ratti e la valutazione istopatologica degli organi riproduttivi effettuata nelle scimmie sono stati condotti somministrando lonapegsomatropina per via sottocutanea a dosi fino a 20 volte superiori la dose clinica, pari a 0,24 mg di somatropina/kg/settimana, senza causare eventi avversi per la fertilità maschile e femminile o negli organi riproduttivi. A causa della formazione di anticorpi che ha compromesso l'esposizione nei ratti, non è possibile pervenire a conclusioni definitive sulla rilevanza per la fertilità nell'uomo.

Non si sono verificate tossicità per lo sviluppo embrionale o fetale nei ratti a cui è stata somministrata lonapegsomatropina per via sottocutanea in dosi fino a 13 volte superiori alla dose clinica, pari

a 0,24 mg di somatropina/kg/settimana. A causa dell'esposizione intermittente non è possibile pervenire a conclusioni definitive riguardo allo studio sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti.

Uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nei conigli ha mostrato anomalie fetali e mortalità embrio-fetale rispettivamente a dosi superiori di 1,5 e 6 volte la dose clinica pari a 0,24 mg di somatropina/kg/settimana, e possibilmente causate da tossicità materna. La rilevanza clinica di questi risultati è incerta.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti non sono stati osservati effetti avversi sulla femmina in gravidanza/allattamento o sullo sviluppo del concepito e della prole in seguito all'esposizione della femmina, dall'impianto allo svezzamento, a dosi sottocutanee superiori fino a 13 volte alla dose clinica pari a 0,24 mg di somatropina/kg/settimana di un profarmaco con somatropina transitoriamente pegilato e strutturalmente correlato.

Esposizione a mPEG

Dopo un anno di esposizione, a circa 10 volte l'esposizione umana al componente mPEG di lonapegsomatropina, si verifica la vacuolizzazione nelle cellule epiteliali del plesso corioideo (CP) delle scimmie *cynomolgus*. A circa 34 volte l'esposizione umana all'mPEG, è stato osservato un lieve aumento del numero di animali con vacuoli nelle cellule epiteliali del CP delle scimmie. La vacuolizzazione non era associata a variazioni morfologiche avverse o segni clinici. La vacuolizzazione delle cellule è considerata una risposta adattativa. Pertanto, non è considerata un possibile effetto avverso nell'uomo alla dose terapeutica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Acido succinico
Trealosio diidrato
Trometamolo

Solvente

Acqua per iniezioni

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Non aperto

54 mesi se conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C).

In alternativa, Skytrofa può essere conservato a temperature ≤ 30 °C per un periodo massimo di 6 mesi. Nel periodo di 6 mesi, il medicinale può essere refrigerato nuovamente (2 °C – 8 °C).

Registrare sulla scatola la data in cui il medicinale è stato estratto dal frigorifero per la prima volta. Trascorso il periodo di 6 mesi, eliminare il medicinale.

Dopo la ricostituzione

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica in uso per il prodotto ricostituito, conservato per 4 ore a temperature ≤ 30 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non lo si utilizza immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utente e non devono superare 4 ore a temperature ≤ 30 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per condizioni di conservazione alternative a temperature ≤ 30 °C, vedere paragrafo 6.3.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia in vetro (vetro di tipo I) con due camere separate da un tappo in gomma (bromobutile). La cartuccia è chiusa da un tappo in gomma (bromobutile) a un'estremità e da un disco di chiusura in gomma (bromobutile) all'altra estremità. La cartuccia si monta in un adattatore per aghi in plastica.

Ogni confezione contiene 4 cartucce a doppia camera monouso, confezionate in singoli blister, e 6 aghi per iniezione usa e getta da 0,25 mm x 4 mm (31G x 5/32"). Ogni cartuccia a doppia camera è dotata di un'etichetta specifica, a cui sono assegnati nastri di codifica bicolore utilizzati solo dall'autoiniettore per selezionare le impostazioni di ricostituzione appropriate. I colori corrispondenti ai dosaggi sono riportati sulla scatola e sulla lamina del blister e devono essere utilizzati per distinguere i singoli dosaggi.

Skytrofa 3 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 3 mg di somatropina in polvere nella prima camera e 0,279 mL di solvente nella seconda camera. L'etichetta bicolore della cartuccia (basso/alto) è gialla/verde. Il colore relativo al dosaggio sulla scatola e sul blister è albicocca chiaro.

Skytrofa 3,6 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 3,6 mg di somatropina in polvere nella prima camera e 0,329 mL di solvente nella seconda camera. L'etichetta bicolore della cartuccia (basso/alto) è gialla/ciano. Il colore relativo al dosaggio sulla scatola e sul blister è ciano.

Skytrofa 4,3 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 4,3 mg di somatropina in polvere nella prima camera e 0,388 mL di solvente nella seconda camera. L'etichetta bicolore della cartuccia (basso/alto) è gialla/rosa. Il colore relativo al dosaggio sulla scatola e sul blister è grigio scuro.

Skytrofa 5,2 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 5,2 mg di somatropina in polvere nella prima camera e 0,464 mL di solvente nella seconda camera. L'etichetta bicolore della cartuccia (basso/alto) è verde/rosa. Il colore relativo al dosaggio sulla scatola e sul blister è giallo.

Skytrofa 6,3 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 6,3 mg di somatropina in polvere nella prima camera e 0,285 mL di solvente nella seconda camera. L'etichetta bicolore della cartuccia (basso/alto) è ciano/gialla. Il colore relativo al dosaggio sulla scatola e sul blister è arancione.

Skytrofa 7,6 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 7,6 mg di somatropina in polvere nella prima camera e 0,338 mL di solvente nella seconda camera. L'etichetta bicolore della cartuccia (basso/alto) è ciano/rosa. Il colore relativo al dosaggio sulla scatola e sul blister è viola.

Skytrofa 9,1 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 9,1 mg di somatropina in polvere nella prima camera e 0,4 mL di solvente nella seconda camera. L'etichetta bicolore della cartuccia (basso/alto) è rosa/gialla. Il colore relativo al dosaggio sulla scatola e sul blister è marrone dorato.

Skytrofa 11 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 11 mg di somatropina in polvere nella prima camera e 0,479 mL di solvente nella seconda camera. L'etichetta bicolore della cartuccia (basso/alto) è rosa/verde. Il colore relativo al dosaggio sulla scatola e sul blister è blu scuro.

Skytrofa 13,3 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia a doppia camera contiene 13,3 mg di somatropina in polvere nella prima camera e 0,574 mL di solvente nella seconda camera. L'etichetta bicolore della cartuccia (basso/alto) è rosa/ciano. Il colore relativo al dosaggio sulla scatola e sul blister è rosso scuro.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Manipolazione

Se refrigerato, tenere a temperatura ambiente per 15 minuti prima dell'uso.

Ogni cartuccia a doppia camera di Skytrofa contenente polvere e solvente per soluzione iniettabile è esclusivamente monouso e deve essere utilizzata solo con gli aghi per iniezione forniti e Skytrofa Auto-Injector. Skytrofa Auto-Injector non è incluso in questa confezione. La polvere per soluzione iniettabile deve essere ricostituita con il solvente in dotazione mediante Skytrofa Auto-Injector, una volta applicato l'ago alla cartuccia a doppia camera.

La soluzione ricostituita deve risultare incolore, da trasparente a opalescente e priva, o praticamente priva, di particelle visibili. A volte la soluzione può contenere bolle d'aria. Se la soluzione contiene particelle, non deve essere iniettata.

Dopo la ricostituzione, Skytrofa viene somministrato per via sottocutanea (dosato automaticamente) da Skytrofa Auto-Injector.

Skytrofa viene dosato come dose singola completa (uso totale).

Prima dell'uso, leggere le istruzioni per l'uso relative alla preparazione di Skytrofa riportate alla fine del foglio illustrativo e le istruzioni per l'uso fornite con Skytrofa Auto-Injector.

Smaltimento

Spiegare al paziente che dovrà provvedere a smaltire la cartuccia e l'ago per iniezione dopo ogni iniezione. 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

Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S
Tuborg Boulevard 12
DK-2900 Hellerup
Danimarca

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

EU/1/21/1607/001
EU/1/21/1607/002
EU/1/21/1607/003
EU/1/21/1607/004
EU/1/21/1607/005
EU/1/21/1607/006
EU/1/21/1607/007
EU/1/21/1607/008
EU/1/21/1607/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 Gennaio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i 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)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies UK Limited
Belasis Avenue
Billingham
TS23 1LH
Regno Unito

LONZA AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Svizzera

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

Ascendis Pharma A/S
Tuborg Boulevard 12
DK-2900 Hellerup
Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

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

Agenzia Italiana del Farmaco