

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

Eccipienti:

Un ml contiene 9 mg di alcool benzilico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

La soluzione è limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lattanti, bambini e adolescenti

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

Adulti

- Terapia sostitutiva in adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita. I pazienti adulti con grave deficit dell'ormone della crescita sono pazienti con patologia ipotalamo-ipofisaria nota che presentano la carenza di almeno un ormone pituitario noto, che non sia la prolattina. Questi pazienti devono effettuare un singolo test dinamico per la conferma della diagnosi o per l'esclusione del deficit dell'ormone della crescita. In pazienti con deficit dell'ormone della crescita isolato, insorto in età infantile (che non presentino alcun segno di patologia ipotalamo-ipofisaria o che non abbiano subito radioterapia cranica), devono essere eseguiti due test dinamici, tranne nel caso in cui i pazienti presentino basse concentrazioni di IGF-I (SDS < -2), per i quali è sufficiente un solo test. Il valore soglia del test dinamico deve essere molto preciso.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Popolazione pediatrica

La posologia e il regime di somministrazione devono essere personalizzati.

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

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

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

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

Disturbi della crescita dovuti alla sindrome di Turner

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

Disturbi della crescita in pazienti con insufficienza renale cronica

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

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

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

Dosi consigliate per i pazienti pediatrici

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

Deficit dell'ormone della crescita in pazienti adulti

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

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

Popolazioni particolari

Anziani

L'esperienza nei pazienti oltre i 60 anni è limitata.

Disfunzione renale

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

Il trattamento deve essere interrotto in occasione del trapianto renale.

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

Modo di somministrazione

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

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla somatropina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- La somatropina non deve essere assunta in presenza di una neoplasia in fase attiva. Le neoplasie intracraniche devono essere inattive e comunque il trattamento antitumorale deve essere stato ultimato prima di iniziare la terapia con GH. Il trattamento deve essere interrotto qualora vi sia evidenza di crescita tumorale.
- La somatropina non deve essere utilizzata per stimolare la crescita in pazienti con la saldatura delle epifisi.
- Pazienti in terapia intensiva che presentino complicanze da chirurgia a cuore aperto, chirurgia addominale maggiore, politraumatismi accidentali, insufficienza respiratoria acuta o situazioni cliniche simili, non devono essere trattati con somatropina. Per i pazienti in terapia sostitutiva vedere il paragrafo 4.4.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sensibilità all'insulina

La somatropina può indurre una condizione di insulino-resistenza e in alcuni pazienti di iperglicemia. I pazienti devono essere controllati per diagnosticare l'eventuale insorgenza di un'intolleranza al glucosio. Raramente come conseguenza della terapia con somatropina potrebbero essere soddisfatti i criteri diagnostici per il diabete mellito di tipo II, ma nella maggioranza dei casi dove si sia verificata questa evenienza, erano già presenti dei fattori di rischio, come l'obesità (inclusa quella dei pazienti con la sindrome di Prader-Willi, PWS), anamnesi familiare, terapia corticosteroidica od una preesistente alterata tolleranza al glucosio. In pazienti con un diabete mellito conclamato, la terapia anti-diabete potrebbe richiedere delle correzioni posologiche nel momento in cui viene iniziata quella con somatropina.

Funzione tiroidea

In corso di terapia con somatropina si è osservato un aumento della conversione di T4 in T3, che può determinare una riduzione del T4 ed un conseguente aumento delle concentrazioni sieriche di T3. In genere, i livelli periferici di ormone tiroideo si sono mantenuti entro i valori di riferimento per i soggetti sani. Gli effetti della somatropina sui livelli di ormone tiroideo possono assumere un'importanza clinica in pazienti che siano affetti da ipotiroidismo subclinico non apparente, nei quali teoricamente si può sviluppare un ipotiroidismo manifesto. Al contrario nei pazienti in terapia sostitutiva con tiroxina si può sviluppare un lieve ipertiroidismo. È quindi consigliabile controllare la funzionalità tiroidea dopo l'inizio del trattamento con somatropina e dopo le correzioni posologiche.

È stato osservato che la somatropina riduce i livelli sierici di cortisolo, probabilmente influenzando sulle proteine carrier o aumentando la clearance epatica. La rilevanza clinica di questi risultati è limitata. Ciononostante la terapia sostitutiva con corticosteroidi deve essere ottimizzata prima dell'inizio della terapia con Omnitrope.

In pazienti con deficit dell'ormone della crescita secondario a trattamento di patologia neoplastica, prestare particolare attenzione alla possibile insorgenza di eventuali recidive.

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

Ipertensione endocranica benigna

In caso di cefalea grave o ricorrente, alterazione del visus, nausea e/o vomito, si consiglia di effettuare un esame oftalmoscopico per accertare l'eventuale presenza di papilledema e, nel caso in cui ciò sia confermata, si può prendere in considerazione una eventuale diagnosi di ipertensione endocranica benigna che comporterebbe l'interruzione del trattamento con somatropina. I dati attualmente a disposizione non sono sufficienti a validare una eventuale continuazione del trattamento con l'ormone della crescita in pazienti con pregressa ipertensione endocranica. In ogni caso la pratica clinica sembra indicare che una ripresa della terapia non comporti nella maggioranza dei casi una recidiva dell'ipertensione endocranica. Pertanto il paziente va attentamente controllato per valutare l'insorgenza di un'eventuale sintomatologia ipertensiva.

Popolazione pediatrica

Sindrome di Prader-Willi

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

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

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

Nel caso di insorgenza di segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori, uno specialista deve valutare le condizioni del soggetto prima di iniziare il trattamento.

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

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

Tutti i pazienti con PWS devono essere studiati per valutare la possibile presenza di apnea notturna ed opportunamente controllati qualora venisse confermata.

Tutti i pazienti con PWS devono essere controllati per valutare l'eventuale comparsa di segni e sintomi di infezioni respiratorie che devono essere diagnosticate quanto prima possibile per poter eseguire un trattamento aggressivo.

Prima e durante il trattamento con somatropina si deve controllare il peso dei pazienti con PWS.

La scoliosi è comune nei pazienti con PWS. La scoliosi può progredire in qualunque bambino durante la crescita rapida. Durante il trattamento si devono monitorare i segni di scoliosi. Tuttavia è stato dimostrato che il trattamento con l'ormone della crescita non aumenta l'incidenza o la gravità della scoliosi.

L'esperienza di trattamenti a lungo termine in adulti e in pazienti con PWS è limitata.

Bambini nati piccoli per l'età gestazionale

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

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

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

Attualmente è molto limitata l'esperienza sulla terapia di pazienti SGA vicino all'esordio puberale; pertanto è sconsigliato iniziare il trattamento in questo periodo. L'esperienza su pazienti con sindrome di Silver-Russell è limitata. Parte del guadagno staturale, ottenuto con la terapia con l'ormone della crescita nei bambini/adolescenti di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), può andar perso qualora il trattamento venga interrotto prima del raggiungimento della statura finale.

Situazioni critiche acute

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

A causa della presenza di alcool benzilico, questo medicinale non deve essere dato ai bambini prematuri o ai neonati. Può causare reazioni tossiche e allergiche nei lattanti e nei bambini fino a 3 anni d'età.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I dati derivanti da uno studio interattivo eseguito su adulti con deficit dell'ormone della crescita, suggeriscono che la somministrazione di somatropina può aumentare la clearance dei composti riconosciuti come metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. La clearance di composti metabolizzati dal citocromo P 450 3A4 (ad es. steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) potrebbe essere particolarmente aumentata con conseguente riduzione dei loro livelli plasmatici. Al momento non si conoscono le implicazioni cliniche di questo fenomeno. Per quanto riguarda il diabete mellito e i disturbi tiroidei, vedere il paragrafo 4.4 e il paragrafo 4.2 per la terapia sostitutiva estrogenica orale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione di Omnitrope a donne in gravidanza. Non sono disponibili i dati sperimentali degli studi sulla tossicità riproduttiva di Omnitrope sugli animali. Durante la gravidanza il trattamento con Omnitrope deve essere sospeso.

Durante una normale gravidanza i livelli di ormone della crescita ipofisario diminuiscono marcatamente dopo 20 settimane di gestazione e vengono sostituiti quasi completamente dall'ormone della crescita placentare entro la 30 settimana. Per questo motivo è improbabile che sia necessaria la terapia sostitutiva continuata con somatropina in donne con deficit dell'ormone della crescita nel terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Non è noto se somatropina sia escreta nel latte materno, ma è piuttosto improbabile che il tratto intestinale del neonato possa assorbirla.

Omnitrope deve essere somministrato con cautela a donne durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità con Omnitrope.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nei pazienti con carenza dell'ormone della crescita è caratteristico un deficit del volume extracellulare, che viene corretto rapidamente quando si inizia il trattamento con somatropina. Nei pazienti adulti sono comuni effetti avversi dovuti alla ritenzione di liquidi, come edema periferico, rigidità delle estremità, artralgia, mialgia e parestesia. In genere, tali effetti avversi sono da lievi a moderati, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose.

L'incidenza di tali effetti avversi è dose-dipendente e correlata all'età del paziente e può essere inversamente correlata all'età del paziente al momento della comparsa del deficit dell'ormone della crescita. Nei bambini, tali effetti avversi non sono comuni.

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

Durante il trattamento con Omnitrope sono stati osservati e segnalati i seguenti effetti indesiderati, con le seguenti frequenze di comparsa: 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 ($< 1/10.000$).

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

Molto raro: leucemia*

Disturbi del sistema immunitario:

Comune: formazione di anticorpi

Patologie endocrine:

Raro: diabete mellito di tipo II

Patologie del sistema nervoso:

Comune: negli adulti: parestesia

Non comune: negli adulti: sindrome del tunnel carpale. Nei bambini: parestesia

Raro: ipertensione endocranica benigna

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: nei bambini: reazioni cutanee locali transitorie

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: negli adulti: rigidità alle estremità, artralgia, mialgia

Non comune: nei bambini: rigidità alle estremità, artralgia, mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: negli adulti: edema periferico

Non comune: nei bambini: edema periferico

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

Casi molto rari di leucemia sono stati segnalati in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con Omnitrope, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita, vedere paragrafo 4.4.

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Metabolismo dei lipidi

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

Metabolismo dei carboidrati

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

Metabolismo dei liquidi e dei minerali

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

Metabolismo osseo

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

Capacità fisica

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

di peso corporeo/die). I dati di letteratura su bambini/adolescenti SGA non trattati, senza un iniziale recupero spontaneo, suggeriscono una crescita tardiva di 0,5 SDS. I dati di sicurezza a lungo termine sono ancora limitati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità della somatropina somministrata per via sottocutanea assomma approssimativamente all'80% sia nei soggetti sani che nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita. Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope 5mg/1,5 ml soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, da luogo a valori plasmatici di C_{max} e t_{max} pari a $72 \pm 28 \mu\text{g/l}$ e $4,0 \pm 2,0$ ore, rispettivamente.

Eliminazione

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

Popolazioni particolari

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

sodio fosfato dibasico eptaidrato
sodio fosfato monobasico diidrato
mannitolo
poloxamer 188
alcool benzilico
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Periodo di validità dopo il primo uso

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Cartuccia chiusa

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

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezioni da 1, 5 e 10.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Questa preparazione è intesa per un multiuso. Deve essere iniettata solo con Omnitrope Pen 5, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 3,3 mg /ml soluzione iniettabile. Deve essere iniettata con aghi per penna sterili, monouso. I medici o altro personale sanitario qualificato forniranno le istruzioni e un addestramento adeguato sull'uso corretto delle cartucce di Omnitrope e della penna ai pazienti e a coloro che li assistono.

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/332/004 Omnitrope – 5 mg/1,5ml - Soluzione iniettabile in una cartuccia -
Sottocutanea - cartuccia (vetro) - 1,5 ml - 1 cartuccia– AIC n. 037106046/E
EU/1/06/332/005 Omnitrope – 5 mg/1,5ml - Soluzione iniettabile in una cartuccia -

Sottocutanea - cartuccia (vetro) - 1,5 ml - 5 cartucce – AIC n. 037106059/E
EU/1/06/332/006 Omnitrope – 5 mg/1,5ml - Soluzione iniettabile in una cartuccia -
Sottocutanea - cartuccia (vetro) - 1,5 ml - 10 cartucce – AIC n. 037106061/E

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 aprile 2006

Data dell'ultimo rinnovo: 28 febbraio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: NOVEMBRE 2011

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei
Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>