

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NutropinAq 10 mg/2ml (30 UI), soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una cartuccia contiene 10 mg (30 UI) di somatropina*.

* ormone della crescita umano prodotto in *Escherichia coli* con tecnologia del DNA ricombinante.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

NutropinAq è una soluzione per uso sottocutaneo. La soluzione limpida, incolore e sterile da usare per più somministrazioni, è contenuta in una cartuccia di vetro, chiusa da un tappo di gomma e un sigillo di gomma.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Terapia a lungo termine in bambini affetti da deficit di accrescimento dovuto a insufficiente secrezione di ormone della crescita endogeno.
- Terapia a lungo termine del deficit di accrescimento associato alla sindrome di Turner.
- Trattamento del deficit staturale in bambini in età prepuberale affetti da insufficienza renale cronica, fino al momento del trapianto di rene.
- Trattamento sostitutivo in pazienti adulti con deficit di ormone della crescita endogeno ad esordio infantile o in età adulta. Il deficit di ormone della crescita deve essere accertato adeguatamente prima di iniziare la terapia (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La diagnosi e la terapia con somatropina devono essere iniziate e tenute sotto controllo da medici adeguatamente qualificati e con esperienza nella diagnosi e nella gestione di pazienti per i quali esiste l'indicazione terapeutica per l'uso del prodotto.

La posologia e lo schema terapeutico di NutropinAq devono essere adattati alle esigenze di ogni singolo paziente.

Posologia

Deficit staturale dovuto a insufficiente secrezione di ormone della crescita nei bambini:

0,025 - 0,035 mg/kg di peso corporeo, somministrato quotidianamente per via sottocutanea.

La terapia con somatropina nei bambini e negli adolescenti deve continuare fino a quando le loro epifisi sono saldate.

Deficit staturale associato alla sindrome di Turner:

Fino a 0,05 mg/kg di peso corporeo, somministrato quotidianamente per via sottocutanea.

La terapia con somatropina nei bambini e negli adolescenti deve continuare fino a quando le loro epifisi sono saldate.

Deficit staturale associato a insufficienza renale cronica:

Fino a 0,05 mg/kg di peso corporeo, somministrato quotidianamente per via sottocutanea.

La terapia con somatropina nei bambini e negli adolescenti deve continuare fino a quando le loro epifisi sono saldate o fino al momento del trapianto renale.

Deficit di ormone della crescita negli adulti:

All'inizio del trattamento si consigliano basse dosi di somatropina, 0,15 - 0,3 mg, somministrate quotidianamente mediante iniezioni sottocutanee. Successivamente la dose potrà essere aggiustata gradualmente tenendo conto dei livelli di IGF-1 (Insulin-like Growth Factor). La dose finale consigliata raramente dovrebbe superare 1,0 mg/giorno. In generale deve essere somministrata la minima dose efficace. In pazienti anziani o in sovrappeso, possono essere necessari dosaggi più bassi.

Metodo di somministrazione

La soluzione iniettabile deve essere somministrata giornalmente per via sottocutanea. Il sito di iniezione deve essere cambiato di volta in volta.

Per le istruzioni per l'uso e la manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

La somatropina non deve essere usata per promuovere la crescita in pazienti con le epifisi saldate.

.La somatropina non deve essere utilizzata quando vi sia evidenza di attività tumorale. Tumori intracranici devono essere inattivi e la terapia antitumorale deve essere completata prima di iniziare la terapia con GH. Il trattamento deve essere interrotto se vi è evidenza di crescita tumorale.

L'ormone della crescita non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti in condizioni critiche derivanti da malattie acute dovute a complicazioni a seguito di intervento chirurgico a cuore aperto o interventi all'addome, traumi accidentali multipli o in caso di insufficienza respiratoria acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Nei pazienti adulti con deficit di ormone della crescita, la diagnosi va effettuata in funzione dell'eziologia:

Esordio in età adulta: il paziente deve presentare un deficit di ormone della crescita secondario a malattia dell'ipotalamo o dell'ipofisi ed inoltre deve essere stato diagnosticato un deficit di almeno un altro ormone (ad eccezione della prolattina). Il test per il deficit dell'ormone della crescita non va eseguito finché non venga messa in atto una terapia sostitutiva adeguata per altre carenze ormonali.

Esordio infantile: pazienti che durante l'infanzia hanno presentato deficit di ormone della crescita, devono essere nuovamente valutati al fine di confermare il deficit di ormone della crescita in età adulta prima di iniziare la terapia sostitutiva con NutropinAq.

In caso di pazienti con precedenti malattie di natura maligna prestare particolare attenzione per rilevare eventuali segni e sintomi di recidiva della neoplasia.

Nei pazienti con preesistenti malattie neoplastiche o deficit di ormone della crescita secondario ad una lesione intracranica, la progressione o la recidiva della patologia di base devono essere valutate regolarmente. Tra i bambini sopravvissuti a patologie neoplastiche, è stato riportato un aumentato rischio di seconda neoplasia in pazienti che erano stati trattati con somatropina dopo il primo tumore. Nei pazienti sottoposti a terapia radiante al capo per la prima neoplasia, i tumori intracranici e in particolare i meningiomi sono le più frequenti patologie neoplastiche di seconda insorgenza.

NutropinAq non è indicato per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatrici con deficit di accrescimento dovuto a sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata a meno che tali pazienti non presentino anche deficit di ormone della crescita. Sono stati segnalati casi di apnea durante il sonno e morte improvvisa dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita in pazienti pediatrici affetti da sindrome di Prader-Willi che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave, storia di ostruzione delle vie aeree superiori o di apnea durante il sonno o infezione respiratoria non identificata.

Gli effetti del trattamento con ormone della crescita sono stati valutati in due studi, controllati vs placebo, condotti su 522 pazienti adulti in condizioni di salute estremamente critiche, in seguito a complicazioni derivanti da operazioni chirurgiche a cuore aperto o addominali, traumi multipli accidentali, o con disturbi respiratori acuti. La mortalità è risultata più elevata (41,9 % contro 19,3 %) nel gruppo di pazienti trattati con ormone della crescita (dosaggi 5,3 - 8 mg/giorno), rispetto a quelli trattati con placebo.

In pazienti già in trattamento sostitutivo con somatropina per un'indicazione approvata, non è stata confermata la sicurezza del proseguimento della terapia in caso di ricovero in reparto di terapia intensiva per malattie acute dovute a complicazioni a seguito di intervento chirurgico a cuore aperto o interventi all'addome, traumi accidentali multipli o in caso di insufficienza respiratoria acuta. Pertanto i rischi ed i benefici di un proseguimento della terapia, devono essere valutati con estrema attenzione.

I pazienti con carenza di ormone della crescita secondaria ad Insufficienza Renale Cronica (IRC) devono essere controllati periodicamente per rilevare segni di progressione di osteodistrofia renale. Lo slittamento delle epifisi e la necrosi asettica della testa del femore possono essere osservati in bambini con osteodistrofia renale avanzata e con carenza di ormone della crescita; non è certo se questi problemi siano influenzati dalla terapia con GH. I medici ed i genitori devono prestare attenzione alla comparsa di claudicatio o a disturbi lamentati dai pazienti trattati con NutropinAq quali dolori all'anca o al ginocchio.

Nei bambini, nel corso di una crescita rapida, può svilupparsi la scoliosi. I segni della scoliosi devono essere monitorati durante il trattamento. Tuttavia il trattamento con ormone della crescita non ha mostrato di aumentare l'incidenza o la gravità della scoliosi.

Dato che la somatropina può ridurre la sensibilità all'insulina, i pazienti in trattamento devono essere controllati per accertare un'eventuale intolleranza al glucosio. Per pazienti con diabete mellito in terapia con NutropinAq, può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina. I pazienti con diabete o intolleranza al glucosio devono essere controllati attentamente durante la terapia con somatropina. La terapia con somatropina non è indicata nei pazienti diabetici con retinopatia attiva proliferante o non proliferante di grado severo.

L'ipertensione endocranica con edema papillare, alterazioni della vista, cefalea, nausea e/o vomito, è stata osservata in un ristretto numero di pazienti sottoposti alla terapia con somatropina. I sintomi si verificano di solito entro le prime otto settimane dall'inizio della terapia con NutropinAq. In tutti i casi segnalati, i segni ed i sintomi associati a ipertensione endocranica, sono scomparsi dopo aver ridotto il dosaggio di somatropina o dopo aver sospeso la terapia. Si consiglia un esame oftalmoscopico all'inizio e ad intervalli regolari in corso di terapia.

Durante la terapia con somatropina può insorgere uno stato di ipotiroidismo. Dato che l'ipotiroidismo non trattato può compromettere la risposta ottimale alla terapia con NutropinAq, i pazienti devono essere sottoposti periodicamente a test di funzionalità tiroidea e, se indicato, trattati con ormoni tiroidei. I pazienti con ipotiroidismo grave devono essere adeguatamente trattati prima di iniziare la terapia con NutropinAq.

Il trattamento con NutropinAq deve essere interrotto dopo trapianto renale poiché non si dispone di dati sufficienti sugli effetti della terapia con somatropina dopo tale intervento.

La terapia concomitante con glucocorticoidi interferisce con gli effetti di NutropinAq sulla crescita. In pazienti affetti da deficit di ACTH, la terapia sostitutiva con glucocorticoidi deve essere accuratamente adattata, per evitare effetti inibitori sulla crescita. L'utilizzo di NutropinAq in pazienti con insufficienza renale cronica, a cui vengono somministrati glucocorticoidi, non è stato studiato.

Sono stati riportati casi di leucemia in un piccolo numero di pazienti con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina. Non è stato stabilito un nesso causale con la terapia con somatropina.

Pancreatiti nei bambini

I bambini trattati con somatropina presentano un aumentato rischio di sviluppare pancreatiti rispetto agli adulti trattati con somatropina. Anche se rari, è necessario prendere in considerazione la possibilità di pancreatiti nei bambini trattati con somatropina che manifestano dolori addominali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Da un numero limitato di dati pubblicati, si evidenzia che nell'uomo la terapia con ormone della crescita aumenta la clearance dell'antipirina mediata dal citocromo P450. È quindi consigliabile un attento monitoraggio se somatropina viene somministrata insieme a medicinali noti per essere metabolizzati dagli enzimi epatici CYP450, come per esempio corticosteroidi, steroidi sessuali, farmaci anticonvulsivanti e ciclosporina.

Nei pazienti trattati con somatropina può slatentizzarsi una condizione di iposurrenalismo centrale (secondario), non precedentemente diagnosticato, per cui si renda necessaria l'introduzione di un trattamento sostitutivo con glucocorticoidi.

In aggiunta, pazienti trattati con terapia sostitutiva con glucocorticoidi per iposurrenalismo precedentemente diagnosticato possono richiedere un adeguamento della dose di mantenimento o in corso di stress, a seguito dell'inizio della terapia con somatropina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Non vi è esperienza clinica dell'uso di NutropinAq in donne gravide, pertanto il rischio è ignoto. Anche se esperimenti sugli animali non evidenziano rischi potenziali durante la gravidanza, NutropinAq deve essere sospeso in tale condizione. Durante la gravidanza, la somatropina materna verrà abbondantemente sostituita dall'ormone della crescita placentare.

Non esistono informazioni sul passaggio della somatropina nel latte materno, ma comunque è improbabile che una proteina integra venga assorbita nel tratto gastrointestinale del neonato.

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

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

Non sono noti effetti della somatropina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate negli adulti e nei bambini in terapia con Nutropin o NutropinAq sono elencate nella tabella sotto riportata, sulla base dell'esperienza derivante da studi clinici in tutte le indicazioni approvate (642 pazienti) e dalla sorveglianza post-marketing (National Cooperative Growth Study [NCGS] in 35.344 pazienti). Approssimativamente il 2,5% dei pazienti del NCGS hanno manifestato reazioni avverse conseguenti alla somministrazione del farmaco, la maggior parte di queste reazioni avverse sono riportate nella sezione "Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione" della classificazione per sistemi ed organi.

Nel testo sottostante la tabella sono descritte reazioni avverse specifiche per ciascuna indicazione derivanti dagli stessi studi clinici.

All'interno della classificazione per sistemi ed organi, le reazioni avverse sono elencate in base della frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi ed organi	Reazioni osservate in studi pilota e in studi clinici di supporto (in 642 pazienti)	Reazioni osservate nella sorveglianza postmarketing (<i>Postmarketing Surveillance, PMS</i>)
Esami diagnostici	Comuni: presenza di anticorpi specifici verso il farmaco	Rare: aumento dei livelli di glucosio nel sangue, aumento del peso
Patologie cardiache	Non comuni: tachicardia	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comuni: anemia	
Patologie del sistema nervoso	Comuni: emicrania, ipertonia. Non comuni: sindrome del tunnel carpale, sonnolenza, nistagmo	Non comuni: emicrania Rare: ipertensione intracranica benigna, aumento della pressione intracranica, emicrania, sindrome del tunnel carpale, parestesia, vertigini
Patologie dell'occhio	Non comuni: edema della papilla, diplopia	Rare: edema della papilla, visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comuni: vertigini	
Patologie respiratorie		Rare: ipertrofia delle tonsille
Patologie gastrointestinali	Non comuni: dolore addominale, vomito, nausea, flatulenza	Rare: dolore addominale, diarrea, nausea e vomito
Patologie renali e urinarie	Non comuni: incontinenza urinaria, pollachiuria, poliuria, alterazioni urinarie	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comuni: dermatite esfoliativa, atrofia cutanea, ipertrofia cutanea, irtsutismo, lipodistrofia , orticaria	Rare: prurito generalizzato, orticaria, rash
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comuni negli adulti , comuni nei bambini: artralgia, mialgia . Non comuni: atrofia muscolare, dolori ossei	Non comuni: epifisiolisi, progressione della scoliosi, atralgia Rare: sviluppo alterato delle ossa, osteocondrite, debolezza muscolare, dolore alle estremità
Patologie endocrine	Comuni:ipotiroidismo	Rari: ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comuni: alterata tolleranza al glucosio Non comuni: ipoglicemia, iperfosfatemia	Rari: diabete mellito, iperglicemia, ipoglicemia, alterata tolleranza al glucosio
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comuni: neoplasia maligna, neoplasia benigna	Rare: recidiva di neoplasia maligna, nevi melanocitici
Patologie vascolari	Non comuni: ipertensione	Rare: ipertensione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comuni negli adulti, comuni nei bambini: edema periferico, edema. Comuni: astenia, reazione al sito di iniezione Non comuni: emorragia al sito di iniezione, atrofia al sito di iniezione,	Non Comuni: edema periferico, edema, reazione al sito di iniezione (irritazione, dolore) Rare: astenia, edema facciale, stanchezza, irritabilità, dolore,

	tumefazione nel sito di iniezione, ipertrofia	piressia, reazione al sito di iniezione (emorragia, ematoma, atrofia, orticaria, prurito, gonfiore, eritema)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comuni: emorragie uterine, perdite a livello genitale	Rare: ginecomastia
Disordini psichiatrici	Non comuni: disturbo della personalità	Rare: anomalie comportamentali, depressione, insonnia

Come per tutte le proteine ricombinanti, una minima percentuale dei pazienti può sviluppare anticorpi contro la proteina somatropina. La capacità legante di tali anticorpi, nei pazienti sottoposti a trattamento con NutropinAq è risultata inferiore a 2 mg/l e non è stata associata ad un effetto negativo sulla crescita.

I pazienti con patologie endocrine mostrano una maggiore predisposizione a sviluppare epifisiolisi.

Reazioni avverse al farmaco specifiche per indicazione, derivanti da studi clinici.

Pazienti pediatrici:

Pazienti con disturbi della crescita dovuti ad un'insufficiente secrezione di ormone della crescita (n=236)

Comune: neoplasia del sistema nervoso centrale (2 pazienti hanno presentato una recidiva di medulloblastoma, 1 paziente ha avuto un istiocitoma). Vedere sezione 4.4

Pazienti con disturbi della crescita associati alla sindrome di Turner(n=108)

Comune: menorragia

Pazienti con disturbi della crescita associati a insufficienza renale cronica (n=171)

Comune: insufficienza renale, peritonite, osteonecrosi, aumento dei livelli di creatinina nel sangue

I bambini affetti da insufficienza renale cronica a cui è stato somministrato NutropinAq, sembrano sviluppare più frequentemente ipertensione intracranica sebbene anche i bambini con GDH organico e affetti da sindrome di Turner presentino un'aumentata incidenza. Il rischio maggiore si verifica all'inizio della terapia.

Pazienti adulti:

Adulti con deficit di ormone della crescita (n=127)

Molto comune: parestesia

Comune: iperglicemia, iperlipidemia, insonnia, alterazione della sinovia, artrosi, debolezza muscolare, dolore alla schiena, dolore mammario, ginecomastia.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio acuto potrebbe provocare iperglicemia. Il sovradosaggio a lungo termine può provocare sintomi di gigantismo e/o acromegalia, in linea con i noti effetti da eccesso di ormone della crescita.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Somatropina e analoghi, Codice ATC: H01 AC 01

La somatropina stimola la crescita e, nei bambini affetti da deficit di ormone della crescita endogeno, aumenta la statura finale. Una terapia a base di somatropina su adulti affetti da deficit di ormone della crescita stimola la diminuzione della massa adiposa, l'aumento della massa corporea magra e della densità

minerale ossea nella spina dorsale. Le modificazioni metaboliche che si osservano nei pazienti includono anche la normalizzazione dei livelli sierici di IGF-1.

Studi preclinici e clinici *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che gli effetti terapeutici della somatropina sono equivalenti all'ormone della crescita umano di origine pituitaria.

Per l'ormone della crescita umano sono stati osservati i seguenti effetti:

Crescita del tessuto

1. Accrescimento dello scheletro: l'ormone della crescita ed il suo mediatore IGF-1 stimolano la crescita ossea nei bambini affetti da deficit di ormone della crescita, mediante l'effetto sulle placche epifisarie delle ossa lunghe. Ciò comporta un aumento misurabile dell'altezza, fino alla completa chiusura delle placche epifisarie al termine della pubertà.
2. Crescita cellulare: la terapia con somatropina provoca un aumento di numero e dimensioni delle cellule dei muscoli scheletrici.
3. Crescita degli organi: l'ormone della crescita aumenta le dimensioni degli organi interni, inclusi i reni, e aumenta la quantità dei globuli rossi.

Metabolismo delle proteine

La crescita lineare viene favorita in parte dalla sintesi delle proteine, indotta dall'ormone della crescita. Ciò si riflette in una ritenzione dell'azoto come dimostrato da una diminuita escrezione dell'azoto urinario e dall'azoto ureico nel plasma durante la terapia con l'ormone della crescita.

Metabolismo dei carboidrati

In pazienti affetti da deficit di ormone della crescita compare talvolta ipoglicemia a digiuno, che migliora in terapia con somatropina. La terapia con ormone della crescita può diminuire la sensibilità all'insulina e influire sulla tolleranza al glucosio.

Metabolismo dei minerali

La somatropina induce la ritenzione di sodio, potassio e fosforo. Dopo la terapia con NutropinAq, nei pazienti affetti da deficit di ormone della crescita, si osserva un aumento della concentrazione serica di fosforo inorganico, dovuto alle attività metaboliche connesse alla crescita ossea ed un maggiore riassorbimento tubulare nel rene.

I livelli sierici di calcio non vengono alterati significativamente dal trattamento con somatropina. Gli adulti affetti da deficit di ormone della crescita presentano una bassa densità minerale ossea e nei pazienti con

deficit ad esordio infantile si è osservato che NutropinAq può incrementare la densità minerale ossea della colonna vertebrale, in modo dose-dipendente.

Metabolismo del tessuto connettivo

La somatropina stimola la sintesi di condroitinsolfato e di collagene così come l'eliminazione di idrossiprolina nell'urina.

Struttura corporea

Pazienti adulti affetti da deficit di ormone della crescita, sottoposti a terapia con somatropina con un dosaggio medio giornaliero di 0,014 mg per chilo di peso corporeo, mostrano una diminuzione della massa adiposa ed un aumento della massa corporea magra. Quando a queste modificazioni si associa un aumento dell'acqua extracellulare e della massa ossea, l'effetto complessivo della terapia con somatropina risulta in una modifica della struttura corporea, effetto che può essere mantenuto proseguendo il trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali

Le proprietà farmacocinetiche di NutropinAq sono state studiate solo su maschi adulti, sani.

Assorbimento: la biodisponibilità assoluta dell'ormone della crescita umano ricombinante dopo somministrazione sottocutanea è dell'80 % circa.

Distribuzione: studi con somatropina effettuati su animali hanno dimostrato che l'ormone della crescita si concentra in organi intensamente irrorati di sangue, in particolare fegato e reni. Il volume di distribuzione della somatropina allo steady state, in adulti maschi sani, è di 50 ml per kg di peso corporeo circa, che corrisponde approssimativamente al volume sierico.

Metabolismo: si è osservato che sia il fegato sia il rene sono importanti catabolizzatori proteici per l'ormone della crescita. Da studi su animali è risultato che il rene è l'organo principale di clearance. L'ormone della crescita viene filtrato a livello glomerulare e riassorbito nei tubuli prossimali. Esso viene poi scisso nei suoi aminoacidi costituenti all'interno delle cellule renali; gli aminoacidi rifluiscono poi nella circolazione sistemica.

Eliminazione: dopo somministrazione sottocutanea in bolo, il tempo medio di dimezzamento $t_{1/2}$ di somatropina è di circa 2,3 ore. Dopo somministrazione in bolo intravenoso di somatropina, il tempo medio di dimezzamento $t_{1/2\beta}$ o $t_{1/2\gamma}$ è circa di 20 minuti e la clearance media oscilla fra 116 - 174 ml/ora/kg.

I dati bibliografici disponibili suggeriscono che la clearance di somatropina sia simile negli adulti e nei bambini.

Caratteristiche dei pazienti

Si è osservato che clearance e tempo di dimezzamento medio $t_{1/2}$ della somatropina in adulti e bambini affetti da deficienza dell'ormone della crescita sono simili a quelli osservati nelle persone sane.

Bambini ed adulti con insufficienza renale cronica e malattie renali allo stadio terminale, di solito tendono ad avere una clearance diminuita rispetto ai soggetti normali. La produzione di ormone della crescita endogeno può anche aumentare in alcuni individui con malattie renali allo stadio terminale. Comunque non è stato osservato alcun accumulo di somatropina in bambini affetti da insufficienza renale cronica o da malattie renali allo stadio terminale, trattati con il dosaggio attualmente suggerito.

I dati disponibili sulla somministrazione esogena di somatropina, per quanto limitati, suggeriscono che l'emivita di assorbimento ed eliminazione nonché t_{max} in pazienti con sindrome di Turner, siano simili a quelli osservati sia nella popolazione normale che in quella affetta da deficit di ormone della crescita.

In pazienti con gravi disfunzioni epatiche si è osservata una diminuzione della clearance di somatropina. La rilevanza clinica di questa diminuzione non è nota.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità di NutropinAq è stata studiata su ratti e scimmie, ma non sono stati evidenziati effetti rilevanti dal punto di vista tossicologico. Non sono stati condotti studi con NutropinAq sulla carcinogenesi, mutazioni genetiche e sulla riproduzione.

In pazienti già affetti da neoplasia, per via della sua attività ormonale la somatropina può esercitare un effetto stimolante sulla crescita del tumore. Fino ad oggi ciò non è stato confermato nei pazienti.

Studi sulla tollerabilità locale, effettuati con NutropinAq, non dimostrano l'insorgere di sostanziali reazioni locali indesiderate.

Studi su topi transgenici, condotti con Nutropin liquido (invecchiato) hanno mostrato un basso potenziale di sintesi degli anticorpi.

Non sono stati effettuati i comuni studi sulla riproduzione. Tuttavia, la terapia a lungo termine di scimmie durante la gravidanza e l'allattamento e di cuccioli dalla nascita fino all'adolescenza, alla maturità sessuale ed all'epoca riproduttiva, non ha evidenziato disturbi sostanziali sulla fertilità, sulla gravidanza, sul parto, sul periodo di allattamento o sullo sviluppo della progenie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Fenolo

Polisorbato 20

Citrato di sodio e acido citrico anidro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni

La stabilità chimico-fisica nelle condizioni d'uso è stata dimostrata per 28 giorni a 2°C - 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 2°C -8°C. NutropinAq può essere mantenuto giornalmente fuori dal frigorifero per un periodo di tempo nominale (un'ora al massimo).

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

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

Non congelare.

Tenere il blister nella confezione esterna.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2 ml di soluzione in cartuccia (vetro tipo I) chiuso con un tappo (gomma butilica) e un sigillo (gomma).

Confezioni: da 1, 3 e 6 cartucce.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Istruzioni per l'uso la manipolazione

NutropinAq viene fornito come soluzione sterile con un conservante per impiego ripetuto.

Subito dopo averla prelevata dal frigorifero, la soluzione deve essere limpida. Se la soluzione è torbida, non deve essere iniettata.

Agitare delicatamente. Non agitare con forza, per non denaturare la proteina.

NutropinAq è concepito esclusivamente per l'uso con la penna NutropinAq Pen. Passare il sigillo di gomma di NutropinAq con dell'alcool o una soluzione antisettica per prevenire una eventuale contaminazione con microrganismi del contenuto, dovuta all'inserimento ripetuto dell'ago. Si raccomanda di somministrare NutropinAq utilizzando aghi sterili e monouso.

La penna NutropinAq Pen consente la somministrazione di una dose minima di 0,1 mg e di una dose massima di 4,0 mg, con incrementi di 0,1 mg.

La cartuccia che è nella penna non deve essere rimossa durante le iniezioni.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen Pharma,
65 quai Georges Gorse,
92100 Boulogne-Billancourt,
Francia

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

EU/1/00/164/003

EU/1/00/164/004

EU/1/00/164/005

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2012

Data di prima autorizzazione: 16 Febbraio 2001
Data dell'ultimo rinnovo: 16 Febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

