

### **ALLEGATO III**

#### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO DEL PAESE MEMBRO DI RIFERIMENTO, CORRETTO**

**NB: Questo SPC e' quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 7.5) per Genotropin e nomi correlati. Il testo era quello valido all'epoca.**

**Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'informazione relativa al prodotto come stabilito. Questo SPC potrebbe perciò non rappresentare il testo attuale.**

## 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

<nome di fantasia>

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Somatropina ricombinante

<Completare in modo appropriato>

Per gli eccipienti vedere il punto 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile. <La tubofiala a due scomparti contiene una polvere bianca nello scomparto anteriore e una soluzione trasparente nello scomparto posteriore.>

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### **Bambini**

Disturbi della crescita dovuti a insufficiente secrezione di ormone somatotropo e disturbi della crescita associati a Sindrome di Turner o a insufficienza renale cronica.

Disturbi della crescita (altezza attuale < -2.5 SDS e altezza corretta in base alla statura dei genitori < -1 SDS) in bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 SD, che non hanno presentato recupero di crescita (HV < 0 SDS durante l'ultimo anno) entro l'età di 4 anni od oltre.

Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della composizione corporea. La diagnosi di Sindrome di Prader-Willi deve essere confermata da appropriati test genetici.

#### **Adulti**

Trattamento sostitutivo nei pazienti adulti con marcato deficit di ormone della crescita. I pazienti con grave deficit di ormone della crescita in età adulta sono definiti come pazienti con patologia ipotalamo-ipofisaria nota e almeno un deficit di un ormone ipofisario, ad eccezione della prolattina. Questi pazienti devono essere sottoposti ad un test dinamico di secrezione per la diagnosi o per l'esclusione del deficit di ormone della crescita.

Nei pazienti con deficit isolato di ormone della crescita insorto in età infantile (senza alcuna evidenza di malattia ipotalamo-ipofisaria e che non siano stati sottoposti ad irradiazione cranica) è raccomandata l'esecuzione di due test dinamici, ad eccezione di quei pazienti con basse concentrazioni di IGF-I (< 2SDS) per i quali può essere effettuato un solo test.

Il limite di normalità del test dinamico deve essere considerato in modo restrittivo.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio e lo schema di somministrazione devono essere personalizzati.

L'iniezione deve essere somministrata per via sottocutanea e la sede deve essere cambiata per prevenire la comparsa di lipoatrofia.

*Disturbi della crescita da insufficiente secrezione di ormone somatotropo nei bambini:* in genere si consiglia una dose di 0,025 - 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno oppure 0,7 - 1,0 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno. E' possibile somministrare anche dosi più elevate.

*Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della composizione corporea:* in genere si consiglia una dose di 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno o 1,0 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno. Non deve essere superata la dose giornaliera di 2,7 mg. Il trattamento non deve essere usato nei bambini con una velocità di crescita inferiore ad 1 cm all'anno e prossima saldatura delle epifisi.

*Disturbi della crescita dovuti alla Sindrome di Turner:* si consiglia una dose di 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno oppure 1,4 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno.

*Disturbi della crescita nell'insufficienza renale cronica:* si consiglia una dose di 1,4 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno (approssimativamente 0,045 - 0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno). Possono essere necessarie dosi più elevate se la velocità di crescita risulta troppo bassa. L'aggiustamento della dose potrebbe risultare necessario dopo 6 mesi di trattamento.

*Disturbi della crescita in bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA):* si raccomanda generalmente una dose di 0.035 mg/kg di peso corporeo al giorno (1 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea al giorno) fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedi sezione 5.1). Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno di terapia se la velocità di crescita è inferiore a + 1 SDS. Il trattamento deve essere interrotto se la velocità di crescita è < 2 cm/anno e, nel caso fosse necessaria una conferma, se l'età ossea è > 14 anni (per le ragazze) oppure > 16 anni (per i ragazzi), corrispondente alla saldatura delle epifisi.

### **Dosi consigliate nei bambini**

Indicazioni	mg/kg di peso corporeo dose giornaliera	mg/m <sup>2</sup> di superficie corporea dose giornaliera
insufficienza ormonale nei bambini	0,025- 0,035	0,7-1,0
Sindrome di Prader Willi nei bambini	0,035	1,0
sindrome di Turner	0,045-0,050	1,4
insufficienza renale cronica	0,045-0,050	1,4
Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)	0,035	1,0

### **Deficit di ormone della crescita nel paziente adulto:**

La terapia va iniziata con una dose bassa, 0.15-0.3 mg al giorno che dovrà essere gradualmente aumentata in relazione alle necessità individuali dei singoli pazienti, determinate in base alle concentrazioni di IGF-I.

L'obiettivo del trattamento è l'ottenimento di valori di concentrazioni del fattore di crescita insulino-simile (IGF-I) entro le 2 SDS del valore medio corretto per l'età.

Nei pazienti con concentrazioni normali di IGF-I all'inizio del trattamento, l'ormone della crescita deve essere somministrato fino ad ottenere valori di IGF-I tendenti al limite superiore di normalità, senza superare le 2 SDS.

Per la titolazione del dosaggio si possono anche usare come riferimento la risposta clinica e gli effetti collaterali.

La dose di mantenimento giornaliera raramente supera 1.0 mg al giorno.

Le donne possono necessitare di dosaggi più elevati rispetto agli uomini per i quali è dimostrata un'aumentata sensibilità dell'IGF-I.

Può sussistere il rischio che le donne, specialmente quelle sottoposte a terapia sostitutiva estrogenica orale, possano assumere un dosaggio insufficiente; lo stesso dosaggio potrebbe invece risultare elevato per gli uomini.

L'accuratezza della dose di ormone della crescita dovrà, pertanto, essere controllata ogni sei mesi.

Dato che la produzione di ormone della crescita fisiologica diminuisce con l'età, la dose necessaria può ridursi. Si deve utilizzare la dose minima efficace.

### 4.3. Controindicazioni

<nome di fantasia> non deve essere usato in presenza di tumore e prima di iniziare la terapia con <nome di fantasia> la terapia antitumorale deve essere stata completata.

Non usare <nome di fantasia> per promuovere la crescita in pazienti con saldatura dell'epifisi.

Non devono essere trattati con <nome di fantasia> i pazienti in terapia intensiva che soffrono di complicazioni a seguito di intervento chirurgico a cuore aperto, intervento all'addome, traumi accidentali multipli, deficit respiratorio acuto o condizioni simili. (Per quanto riguarda i pazienti in trattamento con terapia sostitutiva, vedere il punto 4.4. Speciali Avvertenze e precauzioni per l'uso).

### 4.4. Speciali avvertenze e speciali precauzioni per l'uso

Diagnosi e Terapia con <nome di fantasia> devono essere promosse e monitorate da medici qualificati con la necessaria esperienza nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti per i quali sia indicato l'uso terapeutico.

***Nota: non applicabile a Miniquick***

La miosite è un evento avverso molto raro che può essere correlato al conservante m-cresolo. In caso di mialgia o dolore eccessivo nella sede dell'iniezione, deve essere presa in considerazione la possibilità di miosite e se confermata, deve essere usata una confezione di <nome di fantasia> senza m-cresolo.

La Somatropina può indurre un'insulino-resistenza e in alcuni pazienti, iperglicemia. Quindi i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per evidenziare intolleranza al glucosio. In rari casi la terapia con somatropina può indurre la comparsa di una condizione simile a quella diagnosticabile come diabete mellito di tipo II, ma fattori di rischio come obesità (inclusi pazienti obesi con la Sindrome di Prader-Willi), anamnesi familiare, trattamento con steroidi o preesistente scarsa tolleranza al glucosio sono presenti nella maggioranza dei casi dove ciò si verifica. Nei pazienti con diabete mellito conclamato può essere necessario un aggiustamento della terapia antidiabetica, quando viene somministrata somatropina.

Durante il trattamento con somatropina si è riscontrata un'umentata conversione da T4 a T3 che può risultare in una riduzione della concentrazione di T4 ed un aumento di T3 nel siero. In generale, i livelli periferici dell'ormone tiroideo sono rimasti entro i limiti di riferimento per i soggetti sani. Gli effetti della somatropina sui livelli dell'ormone tiroideo possono avere una rilevanza clinica nei pazienti con ipotiroidismo subclinico centrale in cui teoricamente si può sviluppare ipotiroidismo. Invece, nei pazienti in terapia sostitutiva con tiroxina, può insorgere un lieve ipertiroidismo. E' quindi consigliabile controllare in modo particolare la funzionalità tiroidea dopo l'inizio del trattamento con somatropina e dopo gli aggiustamenti posologici.

Nel deficit dell'ormone della crescita secondario al trattamento di malattie di natura maligna fare particolare attenzione per rilevare eventuali sintomi di recidiva della neoplasia.

Nei pazienti affetti da disturbi del sistema endocrino, compreso il deficit dell'ormone della crescita, può verificarsi lo slittamento dell'epifisi dell'anca più frequentemente che nel resto della popolazione. Si consiglia di controllare clinicamente ogni eventuale episodio di claudicatio insorto nei bambini durante la terapia con somatropina.

In caso di cefalea grave o ricorrente, disturbi alla vista, nausea e/o vomito si consiglia di eseguire una fondoscopia per rilevare l'eventuale presenza di edema papillare. Nel caso questo venga diagnosticato si deve considerare una diagnosi di ipertensione endocranica benigna e, se del caso, la terapia con ormone della crescita deve essere interrotta.

Attualmente non sono ancora disponibili sufficienti informazioni per poter dare un avvertimento specifico sulla continuazione del trattamento con ormone della crescita nei pazienti in cui

l'ipertensione endocranica è risolta. Comunque, l'esperienza clinica ha dimostrato che spesso è possibile ripristinare la terapia senza una recrudescenza dell'ipertensione endocranica. Quando la terapia con ormone della crescita viene ripristinata è necessario un attento monitoraggio del paziente per rilevare eventuali sintomi di ipertensione endocranica.

Sono state riportate limitate esperienze sul trattamento di pazienti di età superiore a 60 anni.

Nei pazienti con la Sindrome di Prader-Willi, la terapia deve essere sempre abbinata ad una dieta ipocalorica.

La scoliosi è frequente nei pazienti con la Sindrome di Prader-Willi. La scoliosi può progredire in qualsiasi bambino con una crescita rapida. Durante il trattamento bisogna monitorare i segni di scoliosi. Comunque il trattamento con l'ormone della crescita non ha evidenziato un incremento nell'incidenza o gravità della scoliosi.

Vi è un'esperienza limitata nel trattamento prolungato di pazienti adulti e di pazienti con la Sindrome di Prader-Willi.

Prima di iniziare il trattamento devono essere escluse altre cause o trattamenti che possano spiegare il disturbo della crescita nei bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA).

Nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale, si raccomanda di controllare i livelli di insulina e di glucosio a digiuno prima dell'inizio della terapia e, successivamente, una volta l'anno. Nei pazienti a maggior rischio di sviluppare diabete mellito (es. anamnesi familiare di diabete, obesità, grave resistenza all'insulina, acantosi nigricans) deve essere effettuato il test di tolleranza al glucosio orale (OGTT). Nel caso di presenza di diabete conclamato, l'ormone della crescita non deve essere somministrato.

Nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) si consiglia di monitorare i livelli di IGF-I prima dell'inizio della terapia e due volte all'anno durante il trattamento. Qualora, dopo ripetute determinazioni, si riscontrassero livelli di IGF-I maggiori di + 2SD rispetto al range di normalità per l'età e stadio di sviluppo puberale, si deve prendere in considerazione il rapporto IGF-I/IGFBP-3 per un'eventuale aggiustamento posologico.

Vi è un'esperienza limitata riguardo l'inizio del trattamento in pazienti SGA vicini all'esordio puberale. È, pertanto, sconsigliato iniziare il trattamento questo periodo. Vi è un'esperienza limitata nei pazienti con Sindrome di Silver-Russell.

Nei bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA) si può verificare una perdita di parte del beneficio, in termini di guadagno staturale ottenuto con il trattamento con ormone della crescita, se si interrompe la terapia prima del raggiungimento della statura definitiva.

Nell'insufficienza renale cronica la funzionalità renale deve essere inferiore al 50% rispetto ai valori normali prima di iniziare la terapia con l'ormone della crescita. Per verificare il disturbo della crescita quest'ultima deve essere monitorata per un anno prima dell'inizio della terapia. Durante questo periodo si deve instaurare, e mantenere durante il trattamento, un trattamento conservativo dell'insufficienza renale (che include il controllo dell'acidosi, l'iperparatiroidismo e lo stato nutrizionale).

Il trattamento va sospeso dopo trapianto renale.

Ad ora, non sono disponibili dati sull'altezza finale nei pazienti con insufficienza renale cronica trattati con <nome di fantasia>.

Gli effetti di <nome di fantasia> sulla guarigione sono stati studiati in due studi controllati con placebo effettuati su 522 pazienti adulti in terapia intensiva che soffrivano di complicazioni a seguito di interventi chirurgici a cuore aperto, interventi addominali, traumi accidentali multipli o deficit respiratorio acuto. La mortalità è stata maggiore nei pazienti trattati con somministrazioni giornaliere di <nome di fantasia> 5,3 o 8 mg rispetto ai pazienti trattati con placebo, 42% contro 19%. Sulla base

di questa informazione, questo tipo di pazienti non deve essere trattato con <nome di fantasia>. Poiché non sono disponibili informazioni sulla sicurezza della terapia sostitutiva con ormone della crescita in pazienti in terapia intensiva, devono essere valutati i benefici di un trattamento continuato in questa situazione rispetto ai rischi potenziali. Deve essere valutato il possibile beneficio derivante dal trattamento con <nome di fantasia> contro il rischio potenziale in tutti i pazienti che sviluppano altre o similari patologie acute critiche.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

I dati di uno studio sull'interazione effettuato in pazienti adulti con deficit di ormone della crescita indicano che la somministrazione di somatropina può aumentare la clearance di sostanze metabolizzate dal citocromo P450 isoenzimi. La clearance di sostanze metabolizzate dal citocromo P450 3A4 (steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) può essere particolarmente aumentata per cui i livelli di plasma di queste sostanze risultano più bassi. Non si conosce il significato clinico di ciò.

Vedere anche la sezione 4.4 per quanto riguarda il diabete mellito e i disturbi tiroidei e la sezione 4.2 per quanto riguarda la terapia sostitutiva con estrogeni orali.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non vi è esperienza clinica dell'uso del farmaco in donne gravide. I dati degli studi sulla riproduzione nell'animale sono incompleti. Il trattamento con <nome di fantasia> deve essere interrotto in caso di gravidanza.

*Durante una normale gravidanza i livelli dell'ormone della crescita pituitario diminuiscono notevolmente dopo 20 settimane di gestazione e vengono sostituiti quasi interamente dall'ormone della crescita placentare entro le 30 settimane. 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.*

Non esistono informazioni sul passaggio di somatropina nel latte materno, ma è estremamente improbabile che una proteina tal quale venga assorbita nel tratto gastrointestinale del neonato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

Non sono stati riscontrati effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I pazienti con deficit dell'ormone della crescita sono caratterizzati da un deficit del volume extracellulare. Una volta iniziato il trattamento con somatropina, questo deficit viene corretto rapidamente. In pazienti adulti sono comuni effetti collaterali collegati a ritenzione idrica, come edema periferico, rigidità delle estremità, artralgia, mialgia e parestesia. In genere questi eventi avversi sono lievi o moderati, insorgono nei primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o riducendo la dose.

L'incidenza di questi eventi avversi è correlata alla dose somministrata, l'età del paziente e può essere inversamente legata all'età del paziente quando insorge il deficit di ormone della crescita. Nei bambini questi effetti non sono comuni.

Nei bambini sono comuni reazioni cutanee locali e transitorie nella sede di iniezione.

Sono stati riportati rari casi di diabete mellito di tipo II.

Sono stati riportati rari casi di ipertensione endocranica benigna.

Sono stati riportati casi non comuni di sindrome del tunnel carpale negli adulti.

Nell'1% circa di pazienti somatropina ha causato la formazione di anticorpi la cui capacità legante è bassa e non è stato associato significato clinico alla loro formazione.

#### **Neoplasie benigne e maligne**

*Rarissime (<1/10000):* Leucemia.

#### **Disturbi del sistema immunitario**

*Comuni (>1/100, <1/10):* Formazione di anticorpi.

#### **Disturbi endocrini**

*Rari (> 1/10 000, < 1/1000):* Diabete mellito tipo II.

#### **Disturbi del sistema nervoso**

*Comuni (>1/100, <1/10):* Parestesia negli adulti.

*Non comuni (>1/1000, <1/100):* Sindrome del tunnel carpale negli adulti. Parestesia nei bambini.

*Rari (> 1/10 000, < 1/1000):* Ipertensione endocranica benigna.

#### **Disturbi cutanei e del tessuto sottocutaneo**

*Comuni (>1/100, <1/10):* Nei bambini reazioni cutanee transitorie locali

#### **Disturbi muscoloscheletrici, del tessuto connettivo e ossei**

*Comuni (>1/100, <1/10):* Negli adulti rigidità delle estremità, artralgia, mialgia

*Non comuni (>1/1000, <1/100):* Nei bambini rigidità delle estremità, artralgia, mialgia

#### **Disturbi di carattere generale e del sito di somministrazione**

*Comuni (>1/100, <1/10):* Edema periferico negli adulti

*Non comuni (>1/1000, <1/100):* Edema periferico nei bambini

***E' stato riportato che la somatropina riduce i livelli plasmatici di cortisolo, probabilmente influenzando le proteine trasportatrici o aumentando la clearance epatica. La rilevanza clinica di questi risultati può essere limitata. Ciononostante la terapia sostitutiva con corticosteroidi deve essere ottimizzata prima di iniziare la terapia con <nome di fantasia>.***

Sono stati riportati rarissimi casi di leucemia in bambini con deficit dell'ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza sembra essere simile a quella dei bambini non affetti da deficit dell'ormone della crescita.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio o intossicazione.

Il sovradosaggio acuto può determinare inizialmente uno stato di ipoglicemia e successivamente iperglicemia.

Il sovradosaggio a lungo termine può provocare segni e sintomi simili agli effetti provocati da quantità eccessive di ormone della crescita umano.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Codice ATC: H01AC01

Somatropina è un potente ormone metabolico importante per il metabolismo dei lipidi, carboidrati e proteine. Nei bambini con insufficiente increzione dell'ormone della crescita, la somatropina stimola la crescita lineare e aumenta la velocità di crescita.

***Negli adulti, come nei bambini, somatropina mantiene normale la composizione corporea con aumento della ritenzione dell'azoto, con stimolazione dell'accrescimento muscolo-scheletrico e con mobilitazione del grasso corporeo. Il tessuto adiposo viscerale reagisce particolarmente alla somatropina. Oltre ad aumentare la lipolisi, somatropina diminuisce l'accumulo dei trigliceridi nelle riserve di grassi. Le concentrazioni sieriche di IGF-I (insuline like growth factor-I) e IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3) vengono aumentate dalla somatropina.***

Sono inoltre state dimostrate le seguenti azioni:

- **Metabolismo dei lipidi:** Somatropina induce i recettori epatici di colesterolo LDL e influisce sul profilo dei lipidi sierici e lipoproteine. In genere la somministrazione di somatropina a pazienti con deficit dell'ormone della crescita porta a una riduzione di LDL e di apolipoproteina B sieriche. Si può anche osservare una riduzione del colesterolo totale sierico.
- **Metabolismo dei carboidrati:** Somatropina aumenta l'insulina ma la glicemia a digiuno rimane di solito invariata. Nei bambini affetti da ipopituitarismo può comparire una ipoglicemia a digiuno. Questa condizione è annullata dalla somatropina.
- **Metabolismo dell'acqua e dei minerali:** Il deficit di ormone della crescita è associato alla diminuzione del plasma e dei volumi extracellulari. Entrambi aumentano rapidamente dopo trattamento con somatropina. Somatropina induce ritenzione di sodio, potassio e fosforo.
- **Metabolismo delle ossa:** Somatropina stimola il turnover del tessuto osseo scheletrico. Somministrazioni di somatropina a lungo termine a pazienti affetti da deficit dell'ormone della crescita con osteopenia portano ad un aumento del contenuto minerale osseo e della densità delle strutture sottoposte a esercizio fisico.
- **Capacità fisica:** La forza muscolare e la capacità di esercizio fisico migliorano dopo un trattamento con somatropina a lungo termine. Somatropina aumenta anche la gittata cardiaca, ma non è stato ancora chiarito il meccanismo. Una diminuzione nella resistenza vascolare periferica può contribuire a questo effetto.

Negli studi clinici condotti sui bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), sono state utilizzate dosi di 0.033 e 0.067 mg/kg di peso corporeo al giorno per il trattamento fino al raggiungimento della statura definitiva. In 56 pazienti trattati in modo continuativo fino al raggiungimento della statura (quasi) definitiva, la modifica del valore medio dell'altezza dall'inizio del trattamento è stato di +1.90 SDS (0.033 mg/kg di peso corporeo al giorno) e di + 2.19 SDS (0.067 mg/kg di peso corporeo al giorno). I dati presenti in letteratura riguardanti bambini SGA che non hanno ricevuto trattamento e che non hanno manifestato un iniziale recupero spontaneo del ritardo di crescita, suggeriscono la comparsa successiva di un guadagno staturale di +0.5 SDS. I dati di tollerabilità a lungo termine sono ancora limitati.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

Dopo somministrazione sottocutanea la biodisponibilità di somatropina è circa l'80%, sia in soggetti sani che in pazienti con deficit dell'ormone della crescita. Dopo una somministrazione sottocutanea di 0,035 mg/kg di somatropina i valori plasmatici C<sub>max</sub> e t<sub>max</sub> risultano nei limiti di 13-35 ng/ml e 3-6 ore rispettivamente.

### *Eliminazione*

L'emivita terminale media di somatropina dopo somministrazione endovenosa in adulti con deficit dell'ormone della crescita è di circa 0,4 ore. Comunque, dopo somministrazione sottocutanea l'emivita è di 2-3 ore. La differenza osservata è probabilmente dovuta al lento assorbimento dal sito di iniezione dopo somministrazione sottocutanea.

### *Sottopopolazione*

Dopo somministrazione sottocutanea la biodisponibilità assoluta di somatropina sembra essere simile in maschi e femmine.

Non sono disponibili o sono incomplete le informazioni sulla farmacocinetica di somatropina nella popolazione anziana ed infantile, nelle diverse razze ed in pazienti con insufficienza renale, epatica o cardiaca.

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

Gli studi sulla tossicità generale, tollerabilità locale e sulla riproduzione non hanno evidenziato effetti rilevanti dal punto di vista clinico. Studi di genotossicità in vitro ed in vivo su mutazioni genetiche e sull'induzione di aberrazioni cromosomiche sono risultati negativi.

E' stato osservato un aumento della fragilità cromosomica in uno studio in vitro sui linfociti prelevati da pazienti dopo trattamento a lungo termine con somatropina e dopo l'aggiunta di bleomicina, farmaco radiomimetico. Non è chiaro il significato clinico di tale risultato.

In un altro studio non è stato riscontrato un aumento delle anomalie cromosomiche nei linfociti di pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con somatropina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Lista degli eccipienti**

<Completare in modo appropriato>

### **6.2 Incompatibilità**

<Completare in modo appropriato>

### **6.3 Validità**

<Completare in modo appropriato>

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

<Completare in modo appropriato>

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

<Completare in modo appropriato>

### **6.6 Istruzioni per l'uso**

<Completare in modo appropriato>

## **7. TITOLARE DELL'AIC**

## **8. NUMERO DELL'AIC**

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO EUROPEO DELL'AUTORIZZAZIONE**

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