

Anno XXII, N. 4 luglio 2019

Therapy Perspectives
For Rational Drug Use & Disease Management

TERAPIA DEL DEFICIT DI ORMONE DELLA CRESCITA NELL'ADULTO

A cura di Marta Franco e Diego Ferone

Endocrinologia, IRCCS Policlinico San Martino, Università di Genova



A cura di **Marta Franco** e **Diego Ferone**

Endocrinologia, IRCCS Policlinico San Martino, Università di Genova

Anno XXII, N. 4, luglio 2019

ISSN 1974-6679

ISBN 978 88 6756 486 6

Redazione

Giulia Barbagiovanni

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Raffaella Fontana

Claudio Oliveri

Produzione

Mara Anelli

Loredana Biscardi

Francesca Piras

Mary Rusconi

Valentina Salvo

Terapia del deficit di ormone della crescita nell'adulto



Dottorssa Marta Franco
Endocrinologia, IRCCS
Policlinico San Martino,
Università di Genova



Professor Diego Ferone
Endocrinologia, IRCCS
Policlinico San Martino,
Università di Genova

INDICE

1. Il deficit di ormone della crescita nell'adulto: epidemiologia e diagnosi.....	2
2. GHD: impatto sulla salute e sulla qualità di vita.....	3
3. Razionale e benefici della terapia sostitutiva	4
4. Sicurezza.....	7
5. Lo studio PATRO Adulti.....	7
6. Il registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita.....	9
Bibliografia	12



TERAPIA DEL DEFICIT DI ORMONE DELLA CRESCITA NELL'ADULTO

A cura di Marta Franco e Diego Ferone

Endocrinologia, IRCCS Policlinico San Martino, Università di Genova

1. Il deficit di ormone della crescita nell'adulto: epidemiologia e diagnosi

L'ormone della crescita umano o *growth hormone* (GH) viene sintetizzato e secreto dalle cellule somatotrope, nella porzione anteriore dell'ipofisi. Il rilascio del GH è pulsatile nelle 24 ore, raggiungendo picchi plasmatici soprattutto durante la notte.^[1,2] I recettori del GH sono espressi ubiquitariamente nei tessuti dell'organismo. In particolare nel fegato, che rappresenta il suo target principale. Infatti, gli epatociti vengono stimolati a produrre *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), il fattore di crescita insulino-simile attraverso il quale il GH esplica la maggior parte delle sue funzioni.

L'ipopituitarismo rappresenta un disordine endocrino complesso caratterizzato dall'insufficiente produzione di uno o più ormoni ipofisari. Le cause di ipopituitarismo possono essere molteplici, ma quando si verifica un danno ipofisario le cellule somatotrope sono spesso le prime a diventare sofferenti, per cui si verifica un deficit di GH (GHD) che può comparire isolatamente oppure più frequentemente in associazione ad altre insufficienze ormonali dell'ipofisi. Il 15-20% dei casi di GHD insorge in età pediatrica, mentre l'80-85% in quella adulta. Una condizione rara è il GHD isolato idiopatico, caratteristico del bambino, mentre il GHD nell'adulto è causato sempre da un danno a carico dell'asse ipotalamo-ipofisario, secondario alla presenza di una neoplasia ipofisaria o al trattamento della stessa (procedure neurochirurgiche e/o radioterapiche) nell'80% dei casi, nonché a traumi cranici oppure emorragia subaracnoidea (40-70%).^[3] Il GHD rappresenta, inoltre, il più frequente deficit ormonale ipofisario che si sviluppa in seguito a danni cerebrali correlati a sport con alto rischio di trauma.^[4]

In Europa l'incidenza del GHD è di 12 casi per mi-

lione di abitanti, con una prevalenza pari a 46 casi per milione.^[3] In particolare, uno studio multicentrico francese su pazienti con patologia ipofisaria ha rilevato un'incidenza annuale di GHD nell'adulto di 12 casi per milione, mentre in Danimarca i dati di tre registri nazionali suggeriscono un'incidenza pari a 19 casi per milione nel sesso maschile e di 14 casi per milione in quello femminile.^[5] La reale incidenza di GHD rimane tuttavia sconosciuta, a causa dell'assenza di criteri diagnostici standardizzati e del fatto che non tutti i pazienti a rischio vengono valutati in modo consono.^[5] La diagnosi di GHD nell'adulto è formulata in base alla risposta del GH a test di stimolo, solitamente effettuati dopo un riscontro di bassi valori di IGF-1, o anche in pazienti con livelli normali di IGF-1, ma con evidenza clinico-radiologica di un disordine ipotalamico-ipofisario.^[6,7]

Sono dunque inclusi:

- pazienti con segni e sintomi di malattia ipotalamo-ipofisaria (cause endocrine, strutturali e/o genetiche),
- pazienti che hanno subito irradiazione cranica o altre terapie per tumori intracranici,
- pazienti che hanno subito un trauma cranico o emorragie subaracnoidee.

In caso di deficit multipli di ormoni ipofisari, lo studio dell'asse somatotropo con test di stimolo deve essere eseguito dopo aver esplorato, ed eventualmente compensato con la terapia sostitutiva, i possibili deficit di altri assi endocrini. Sono stati proposti diversi test diagnostici, validati in pazienti adulti, che presentano tuttavia una certa variabilità intra-individuale e dei *valori soglia* differenti.^[8] Inoltre, è sempre necessario interpretare l'esito del test tenendo conto della variabilità dei *cut-off* in base a genere, età e caratteristiche antropometriche del soggetto in esame (circonferenza vita, indice di massa corporea, ecc.).^[9] I tre test di stimolazione attualmente più uti-

lizzati sono il test di tolleranza insulinica (o ipoglicemia insulinica, ITT), il test con GHRH (*growth hormone releasing hormone*) + arginina e, qualora il GHRH non fosse disponibile e l'ITT controindicato o non praticabile, il test di stimolo con glucagone. In *Tabella 1* sono riassunte le principali specifiche caratteristiche dei test di stimolo per esplorare l'asse somatotropo nel paziente adulto.

2. GHD: impatto sulla salute e sulla qualità di vita

Dal punto di vista clinico il GHD è oggi riconosciuto come entità nosologica ben definita, nonostante sia caratterizzato dalla presenza variabile di aspetti non specifici come depressione dell'umore e perdita dello stato di benessere, variazioni a carico della composizione corporea, complicanze metaboliche (metabolismo glucidico e lipidico) e cardiovascolari.^[5] L'insieme dei segni e sintomi correlati al GHD sono sintetizzati nel *Box 1*.

Lo sviluppo di questi tratti può dipendere da diversi fattori, quali il momento di esordio di GHD (bambino o adulto) e il sesso. La carenza di GH ha comunque un impatto notevole su vari organi; infatti i pazienti adulti con GHD presentano un'aumentata adiposità viscerale, con conseguente aumento del rapporto vita-fianchi e una ridotta massa magra, alterazioni che nel loro insieme possono contribuire allo sviluppo di sindrome metabolica. Inoltre, la possibile riduzione dei livelli di sodio circolanti

e della volemia sono alla base della disidratazione con conseguente riduzione della performance fisica e della massa magra.^[5,12] Valutazioni condotte su istomorfometria e metabolismo ossei in adulti con GHD suggeriscono la presenza di un basso *turnover* osseo e una mineralizzazione ritardata. Infatti, circa il 20% degli adulti con GHD presenta una densità minerale ossea (BMD) ai limiti per la diagnosi di osteoporosi (T-score $\leq -2,5$).^[7] In accordo con queste valutazioni, diversi studi hanno inoltre dimostrato come alla riduzione della BMD in pazienti con GHD consegua un aumento da 2 a 5 volte del rischio di fratture,^[13] e come il grado di GHD correli con la severità dell'osteopenia/osteoporosi.^[14]

Nonostante il GH abbia un effetto controinsulare diretto, i pazienti con GHD presentano generalmente un variabile grado di resistenza insulinica, la cui severità è direttamente correlata all'incremento dell'adiposità viscerale. Inoltre, questi pazienti presentano un alterato profilo lipidico caratterizzato da ipercolesterolemia (41%), con riduzione del colesterolo HDL (47%) e aumento dell'LDL (85%), e ipertrigliceridemia (44%).^[15]

Il GH ha un effetto diretto anche sul sistema cardiovascolare a livello della struttura cardiaca e del sistema circolatorio periferico. L'ipertensione è un aspetto molto comune nelle popolazioni di pazienti con GHD severo, che in parte può essere determinato anche dalla ridotta sintesi endoteliale di ossido nitrico, attività mediata dal GH e dall'IGF-1. Studi ecocardiografici hanno inoltre dimostrato una signi-

Tabella 1. Principali caratteristiche, valori soglia, controindicazioni, limiti e potenziali eventi avversi dei test per la diagnosi di GHD nell'adulto. Adattata da nota AIFA 39; Yuen et al, 2016; Clayton et al, 2005.^[8,10,11]

	Ipo glicemia insulinica (ITT)	GHRH + arginina	Test con glucagone
Valori soglia del GH	<3 µg/l <5 µg/l (giovani adulti)	<9 µg/l <4 µg/l (BMI >30 kg/m ²)	<9 µg/l
Controindicazioni	Anamnesi di crisi epilettiche Coronaropatia Gravidanza Età avanzata	Allergia all'analogo del GHRH e/o all'arginina	Pazienti malnutriti o digiuni da oltre 48 ore Iperglicemia a digiuno (glicemia >180 mg/dl)
Potenziali eventi avversi	Crisi epilettiche Perdita di coscienza	Nausea Cefalea Ipotensione transitoria	Nausea Vomito Cefalea
Altri limiti	Necessità di un'attenta supervisione medica	Risultati falsi negativi (dovuti alla stimolazione diretta delle cellule somatotrope da parte del GHRH) nel GHD ipotalamico (per es. pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia cranica o con pregressi tumori ipotalamici)	Durata (3-4 ore) Necessità di iniezione intramuscolare



Box 1. Segni e sintomi correlati al GHD nell'adulto. Adattato da Kargi et al, 2013^[5]

Segni e sintomi
• Aumento della massa di tessuto adiposo (specialmente viscerale)
• Diminuzione della massa magra
• Diminuzione di forza della muscolatura scheletrica
• Diminuzione delle prestazioni fisiche
• Diminuzione della capacità cardiaca
• Diminuzione della densità minerale ossea e aumento del rischio di fratture
• Profilo lipidico aterogenico
• Pelle sottile, secca
• Problemi psicologici e diminuzione della qualità di vita (<i>fatigue</i> , depressione, ansia, compromissione del sonno e isolamento sociale)

ficativa riduzione della massa ventricolare sinistra in pazienti adulti con GHD insorto in età pediatrica e un aumento dello spessore dell'intima-media (IMT) in pazienti adulti con GHD non trattato.^[7] Mediante l'uso di questionari specifici, nei pazienti con GHD sono stati documentati riduzione della qualità di vita (QoL), generale peggioramento del benessere psicofisico, incremento dell'ansia, perdita complessiva di energia, tendenza all'isolamento sociale e perdita della percezione positiva del benessere.^[16,17]

Studi epidemiologici hanno invece dimostrato che adulti con ipopituitarismo hanno un rischio di mortalità superiore rispetto alla popolazione generale dello stesso sesso ed età, soprattutto per cause cardio- e cerebrovascolari.^[7] Altri studi hanno infine dimostrato che in pazienti con ipopituitarismo vi è un aumento di morbilità per diabete di tipo 2, ictus, sepsi e GHD da adenoma ipofisario non funzionante.^[18]

3. Razionale e benefici della terapia sostitutiva

Negli adulti con GHD, la terapia con GH è finalizzata alla correzione delle anomalie metaboliche, funzionali e psicologiche tipiche di questa condizione.^[6,19] I benefici della terapia con GH umano ricombinante (rhGH) nell'adulto sono stati documentati in diversi ambiti da moltissimi studi clinici.

Composizione corporea

Il GH promuove la lipolisi, determinando riduzioni della massa grassa complessiva e del grasso viscerale.^[14,20,21] In seguito a terapia con rhGH infatti,

sono stati registrati miglioramenti sostanziali della composizione corporea: incremento medio della massa magra di 2-2,5 kg e riduzione media della massa grassa di 4-6 kg,^[22] accompagnati da riduzione dell'adiposità viscerale.^[23] Questi effetti positivi si manifestano entro 6 mesi dall'inizio del trattamento e si mantengono fintanto che la terapia viene eseguita.^[24] Uno studio prospettico con un follow-up di 15 anni ha dimostrato che l'aumento significativo di massa magra indotto dalla terapia durante il primo anno si manteneva stabile per tutta la durata del trattamento. Analogamente, il grasso corporeo totale, ridotto del 9% durante il primo anno di terapia, si manteneva al di sotto dei valori basali fino a 10 anni di trattamento (*Figura 1*).^[25]

Densità ossea

La terapia con rhGH nel soggetto adulto corregge l'alterazione del metabolismo osseo indotta dalla condizione di deficit, determinando un aumento del 4-10% della BMD, che risulta rilevabile dopo circa 18-24 mesi, con una risposta al trattamento più marcata negli uomini rispetto alle donne (*Figura 2*).^[26,27]

Gli effetti positivi della terapia sostitutiva sulla BMD si mantengono a lungo termine, con un aumento costante della densità ossea e del contenuto minerale osseo per i primi 7 anni di trattamento.^[28] L'aumento della BMD è rilevabile soprattutto a livello dell'osso trabecolare vertebrale.^[29]

Sistema muscolare

La terapia sostitutiva con rhGH ha effetti positivi anche sulla massa e sulla forza muscolare,^[23] determinando inoltre un miglioramento della capa-

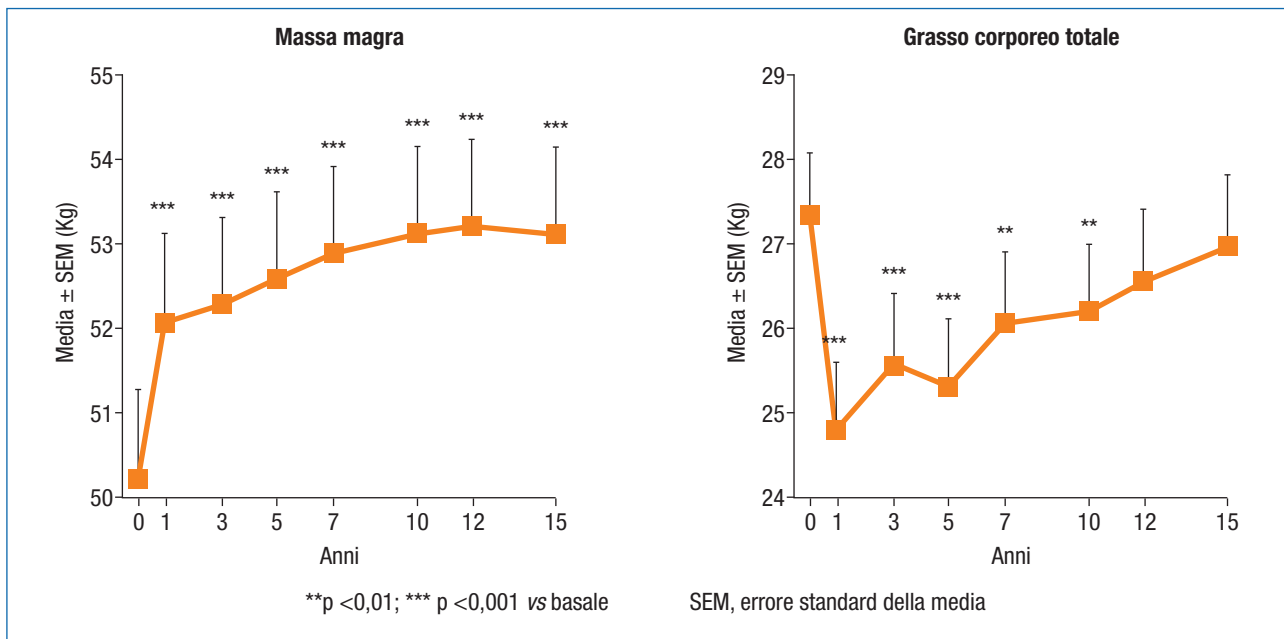


Figura 1. Effetti di 15 anni di terapia sostitutiva con GH sulla composizione corporea. Adattata da Elbornsson et al, 2013.^[25]

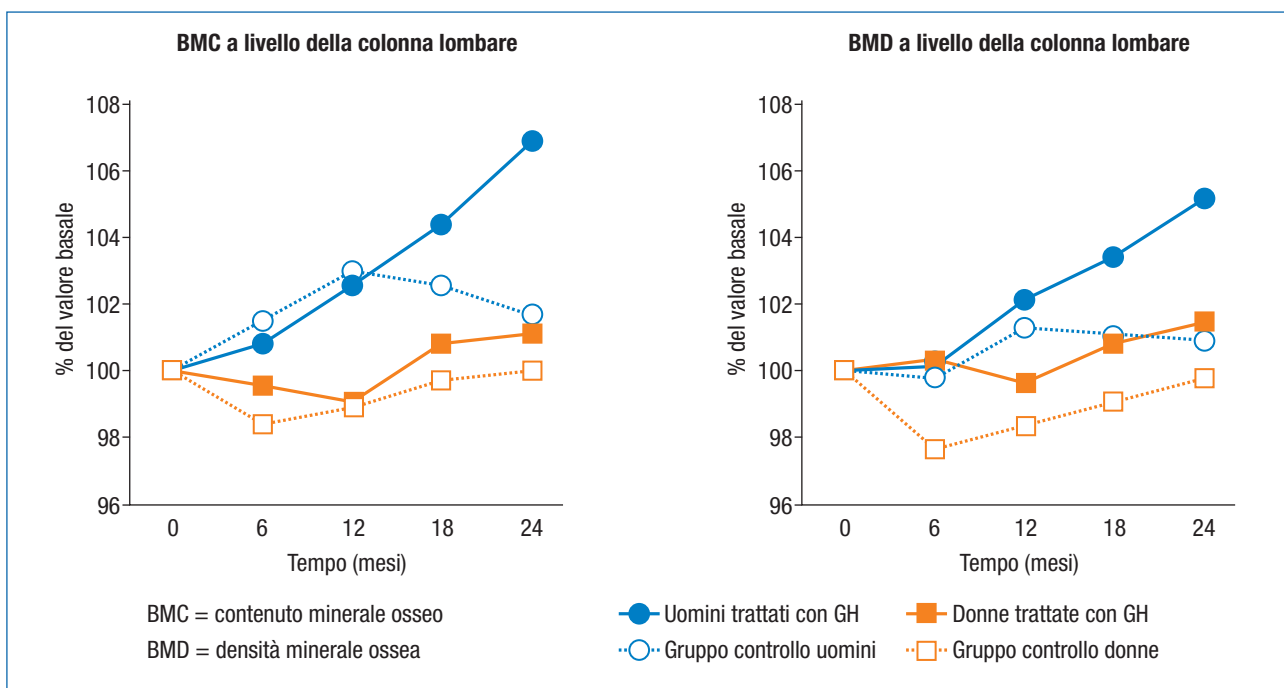


Figura 2. Effetti di 2 anni di terapia sostitutiva con rhGH sulla densità minerale ossea (BMD) e sul contenuto minerale osseo (BMC) a livello della colonna lombare. Adattata da Bex et al, 2002.^[26]

cità e resistenza all'esercizio fisico, grazie a un aumentato assorbimento di ossigeno.^[30]

Metabolismo lipidico

Il GH esercita importanti funzioni anche sul metabolismo lipidico. La terapia sostitutiva con rhGH si

associa a una riduzione del colesterolo sierico, principalmente a carico della quota LDL^[31] e a un aumento del colesterolo HDL.^[25,32] Queste modifiche del profilo lipidico, che si mantengono a lungo termine durante la terapia,^[24,25] si traducono in una riduzione del 20% del rischio di eventi cardiovascolari.^[31]



Sistema cardiocircolatorio

La terapia con rhGH ha un effetto positivo sulla massa ventricolare sinistra, sullo spessore del setto intraventricolare e della parete ventricolare posteriore sinistra, oltre a determinare un miglioramento del volume telediastolico ventricolare sinistro e della gittata sistolica.^[33] Il trattamento sembra inoltre migliorare il microcircolo e la funzione endoteliale, oltre a ridurre la rigidità arteriosa e il rapporto intima/media.^[20,34] Con la terapia sostitutiva con GH si assiste, infine, a una riduzione dei livelli dei marker infiammatori associati a patologie cardiovascolari quali la proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsPCR), il fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF α) e l'interleuchina 6 (IL-6).^[19,35] Inoltre, la terapia sembrerebbe normalizzare i parametri della coagulazione^[20,34] e la pressione diastolica.^[33]

Qualità di vita

Il GH ha effetti diretti a livello cerebrale; nei pazienti affetti da GHD si osserva infatti una compromissione delle funzioni cognitive e motorie coinvolte nei disturbi psicologici e nella ridotta QoL.^[36] Studi recenti hanno evidenziato un chiaro beneficio della terapia sostitutiva con rhGH in termini di miglioramento della QoL. Tali miglioramenti sono stati osservati entro il primo anno di terapia e si

sono poi mantenuti invariati per tutta la durata del trattamento (*Figura 3*).^[37]

Studi a lungo termine hanno dimostrato che il beneficio del trattamento sulla QoL è rilevabile già dopo 3 mesi dall'inizio della terapia e si mantiene fino a 10 anni.^[29] I miglioramenti osservati sono stati confermati sia con misure soggettive (questionari di autovalutazione), sia con parametri oggettivi (giorni di assenza dal lavoro).^[29] Gli effetti positivi sulla QoL sono in genere più marcati nelle donne rispetto agli uomini e nei pazienti con QoL particolarmente compromessa alla valutazione basale.^[37]

Mortalità

Sebbene non sia possibile determinare l'effetto della terapia sostitutiva con rhGH sulla mortalità a causa della mancanza di dati da studi prospettici randomizzati e controllati con placebo (che richiederebbero un ampio numero di pazienti e un follow-up prolungato), i dati disponibili, provenienti da studi retrospettivi o di sorveglianza post-marketing, sembrano suggerire una riduzione della mortalità dei pazienti con ipopituitarismo trattati con rhGH rispetto a quelli non trattati.^[38]

Uno studio retrospettivo condotto su pazienti con adenoma ipofisario non funzionante e GHD ha dimostrato una riduzione della mortalità nei pazienti

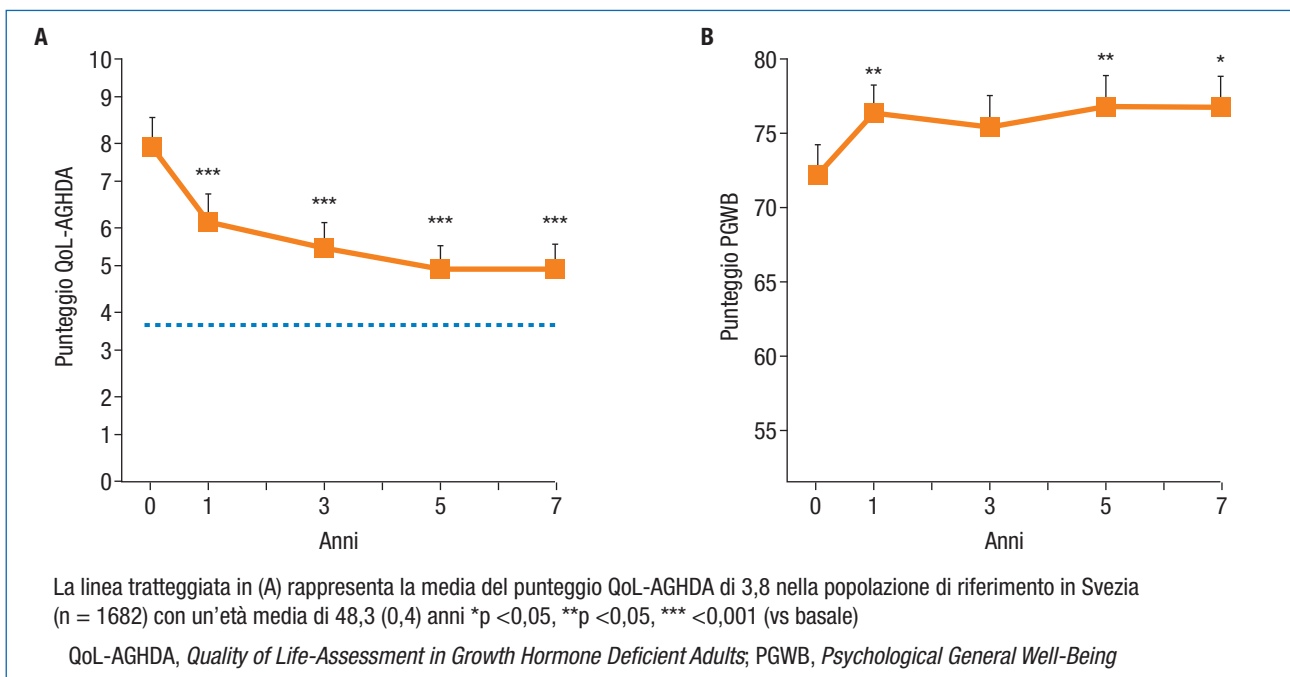


Figura 3. Effetti della terapia sostitutiva con rhGH sulla QoL in pazienti con GHD ad esordio in età adulta. Adattata da Elbornsson et al, 2017.^[37]

trattati con rhGH rispetto a quelli non trattati e alla popolazione generale. Lo stesso studio non ha rilevato alcun aumento della mortalità dovuta a neoplasie maligne nei pazienti trattati con rhGH.^[39]

4. Sicurezza

La terapia sostitutiva con rhGH è ormai in uso nella pratica clinica da oltre tre decenni. Studi *post-marketing* e registri mirano soprattutto a valutare il profilo di sicurezza del trattamento, in particolare il rischio di insorgenza/recidiva di neoplasia e di diabete mellito. Un importante lavoro di revisione su questo aspetto della terapia sostitutiva con rhGH, recentemente condotto da diverse società scientifiche (*European Society of Paediatric Endocrinology, GH & IGF-1 Research Society, Pediatric Endocrine Society*), ha analizzato i dati relativi a migliaia di pazienti in età adulta e pediatrica, per un'esposizione complessiva di oltre 10.000 anni-paziente, confermando la sicurezza della terapia sostitutiva quando utilizzata per le indicazioni approvate e ai dosaggi raccomandati.^[40]

Rischio di neoplasia

I dati disponibili non indicano un aumento del rischio di neoplasie nei pazienti trattati con rhGH, sia pediatrici sia adulti.^[40] Per quanto riguarda il rischio di recidiva tumorale, i risultati disponibili non riscontrano alcun aumento del rischio, né in età pediatrica, né adulta.^[41] Anche per quanto riguarda il rischio di insorgenza di tumori secondari non ci sono dati sufficienti per sconsigliare l'impiego del rhGH nelle indicazioni approvate. Dati relativi alla terapia sostitutiva nell'adulto infatti non hanno rilevato alcun aumento del rischio di tumori secondari dopo follow-up a lungo termine.^[41]

Impatto sul metabolismo glucidico

La terapia con rhGH può determinare, almeno inizialmente, un peggioramento della sensibilità insulinica, già ridotta nei pazienti con GHD per effetto di un'aumentata adiposità centrale. La sensibilità torna in genere ai livelli basali entro un anno dall'inizio della terapia, come conseguenza del miglioramento della composizione corporea e dell'aumento dei livelli di IGF-1 indotti dal trattamento con rhGH.^[31] Nei pazienti con GHD associato ad altri fattori di

rischio per diabete di tipo 2 (obesità o familiarità positiva), il trattamento con rhGH può aumentare il rischio di sviluppare intolleranza glucidica o diabete nel primo anno di terapia. Per questo motivo è necessario un monitoraggio attento del profilo glucidico.^[40]

5. Lo studio PATRO Adulti

Gli studi osservazionali *post-marketing* e i *database* di pazienti rappresentano un'importante risorsa per raccogliere informazioni relative alla sicurezza e all'efficacia a lungo termine del trattamento con rhGH. La sicurezza a lungo termine della terapia sostitutiva è in corso di valutazione anche nell'ambito dello studio PATRO Adulti, uno studio internazionale di sorveglianza *post-marketing* di tipo osservazionale, in aperto, eseguito su un'ampia popolazione di pazienti, sia naïve al trattamento, sia precedentemente trattati con rhGH.^[42] Lo studio PATRO rappresenta l'ultimo e unico database attivo di pazienti adulti in trattamento con rhGH e conta ad oggi più di 1200 pazienti arruolati in tutto il mondo. L'*endpoint* primario di questo studio è la valutazione della sicurezza di Omnitrope® (rhGH Biosimilare), con particolare riferimento al rischio di sviluppare intolleranza al glucosio o diabete mellito, all'incidenza e alla recidiva di tumori ipofisari/ipotalamici e agli effetti sui fattori di rischio cardiovascolari (pressione arteriosa, *marker* infiammatori). Gli *endpoint* secondari riguardano la valutazione dell'efficacia, in termini di effetti sui livelli di IGF-1, sulla composizione corporea e sui parametri di metabolismo osseo e lipidico. Vengono infine considerati gli effetti globali del trattamento sulla QoL.^[42]

L'analisi *ad interim* dei dati di sicurezza raccolti fino a dicembre 2016, relativi a 1121 pazienti (età media 49,7±15,3 anni; BMI medio 29,4±6,3 kg/m²) di cui il 53% proveniente da un precedente trattamento con rhGH, ha prodotto i risultati riportati nella Figura 4.^[43]

In sintesi, nella popolazione trattata si sono verificati 2455 eventi avversi (EA) in 665 pazienti (59,3%): tra questi, 444 EA (verificatisi in 247 pazienti) sono stati classificati come seri. Per 139 EA (verificatisi in 80 pazienti, 7,1%) è stata sospettata una correlazione con il trattamento: tali EA consistevano in disturbi generali o locali al sito di somministrazione

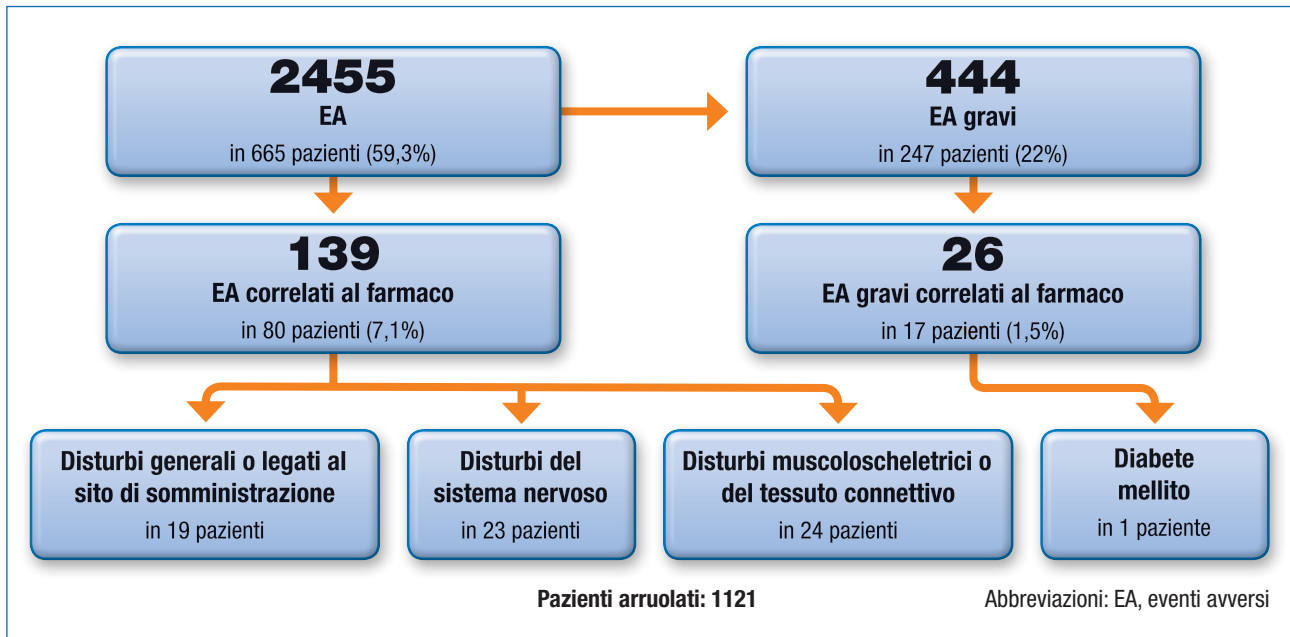


Figura 4. Risultati della valutazione *ad interim* dello studio PATRO Adulti. Adattata da Beck-Peccoz et al, 2017.^[43]

del farmaco (19 pazienti), problematiche del sistema nervoso (23 pazienti) oppure disordini di tipo muscoloscheletrico o connettivale (24 pazienti). Tuttavia, solamente 26 EA classificati come seri (verificatisi in 17 pazienti, 1,5%) sono risultati correlati al trattamento farmacologico con Omnitrope® e, tra questi, c'è stato solo un caso di esordio di diabete mellito. In totale 188 pazienti hanno interrotto il trattamento, ma solamente per 47 (25%) l'interruzione è stata conseguenza di un EA.^[43]

Nell'insieme, i risultati dell'analisi condotta ad oggi sulla popolazione complessiva dello studio PATRO Adulti dimostrano come Omnitrope® sia ben tollerato nella pratica clinica, sia nei pazienti naïve sia in quelli pretrattati con rhGH. I risultati finali dello studio consentiranno di delineare meglio il profilo di sicurezza a lungo termine del farmaco nei pazienti adulti con GHD.^[43]

Un'altra analisi *ad interim* è stata recentemente condotta sui dati relativi alla sottopopolazione italiana dello studio PATRO (n = 67, età media 50,4 anni, 61,2% maschi). In questo sottogruppo sono stati riscontrati 89 EA in 37 (55,2%) pazienti: i più frequenti sono stati artralgia, astenia e insonnia. Sono stati registrati 14 EA seri in 10 (14,9%) pazienti, nessuno dei quali ritenuto correlato al farmaco.^[44]

Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine del trattamento con rhGH, non è stato riscontrato al-

cun effetto negativo sull'assetto glucidico, come documentato dai livelli di glicemia e HbA1c stabili per tutta la durata del follow-up (Figura 5).^[44]

I dati di sicurezza di questa sottoanalisi dello studio PATRO sono coerenti con quelli osservati in tutti i pazienti arruolati nello studio PATRO Adulti. In particolare, i risultati relativi alla popolazione italiana dello studio sembrano confermare l'assenza di una correlazione tra il trattamento a lungo termine con rhGH e lo sviluppo di diabete.^[44]

Per quanto riguarda i dati di efficacia, la sottoanalisi dei dati italiani dello studio PATRO ha evidenziato che le concentrazioni plasmatiche di IGF-1 sono aumentate nei primi 6 mesi di terapia per poi rimanere stabili nei 7 anni successivi (Figura 6).^[44]

La composizione corporea si è modificata nel corso del trattamento, con lievi incrementi della maggior parte dei parametri valutati (Tabella 2), mentre non sono state osservate variazioni rilevanti del profilo lipidico nel corso dello studio.^[44] I livelli di colesterolo-LDL si sono lievemente ridotti, mentre il rapporto HDL/LDL non si è modificato nel tempo (Figura 7).^[44]

I risultati dell'analisi *ad interim* dei dati relativi alla sottopopolazione italiana dello studio PATRO Adulti confermano, quindi, l'efficacia del trattamento a lungo termine con rhGH, supportando il suo impiego in pazienti con GHD.^[44]

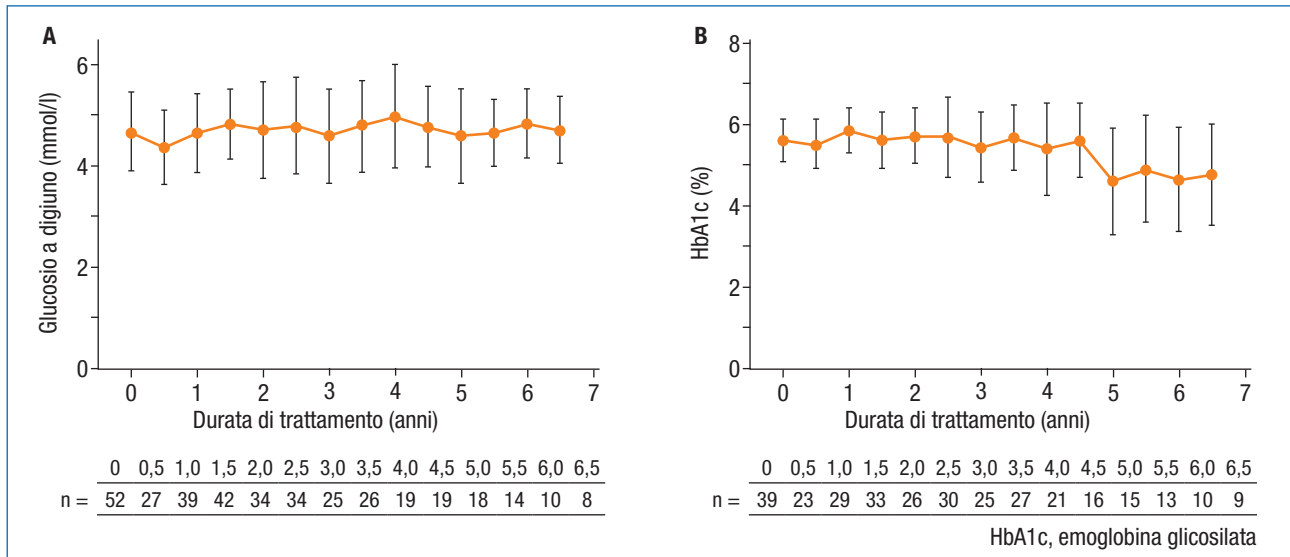


Figura 5. Effetti a lungo termine del trattamento con rhGH sulla glicemia a digiuno (A) e sui livelli di HbA1c (B) nella popolazione italiana dello studio PATRO Adulti. Adattata da Ferone et al, 2017.^[44]

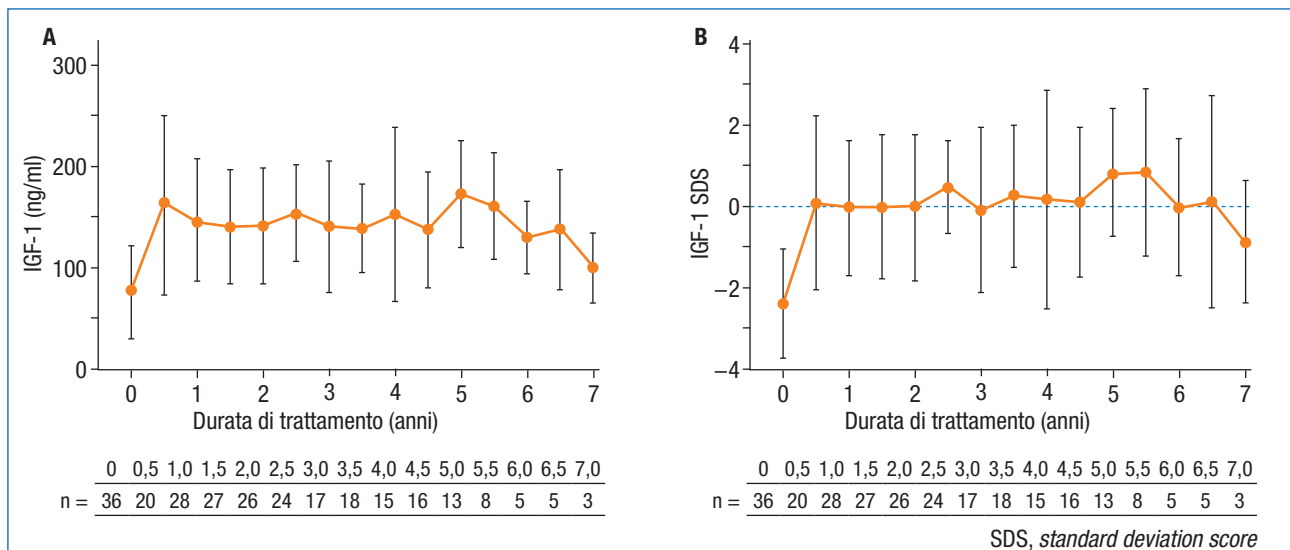


Figura 6. Effetti a lungo termine del trattamento con rhGH sulla concentrazione di IGF-1 (A) e sui valori di SDS (B) nella popolazione italiana dello studio PATRO Adulti. Adattata da Ferone et al, 2017.^[44]

6. Il registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

La sorveglianza epidemiologica, secondo le linee guida dei *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americani, organismo di controllo sulla sanità pubblica degli Stati Uniti, è la sistematica raccolta, archiviazione, analisi e interpretazione di dati relativa a un evento rilevante per la salute pubblica, su indicazione delle autorità competenti, seguita da una diffusione delle informazioni a tutte le persone

che le hanno fornite e a coloro che devono decidere di intraprendere eventuali interventi. Tale necessità si applica anche nel campo dei farmaci ed è particolarmente evidente nel caso della terapia con rhGH, che presenta problematiche legate all'appropriatezza e alla sicurezza, su cui la letteratura scientifica non è ancora giunta a conclusioni condivise. Queste considerazioni hanno condotto il Ministero della Salute prima e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) poi, a includere la terapia con rhGH tra quelle sottoposte a specifiche restrizioni: la Nota



Tabella 2. Effetti del trattamento con rhGH sui parametri antropometrici nella popolazione italiana dello studio PATRO Adulti. Adattata da Ferone et al, 2017.^[44]

Parametri antropometrici	Circonferenza vita, cm		Massa magra		Massa grassa		Peso, kg		BMI, Kg/m ²	
	N	media ± SD	N	media ± SD	N	media ± SD	N	media ± SD	N	media ± SD
Basale	18	94,6 ± 14,4	9	57,55 ± 7,03	10	35,3 ± 9,4	46	80,4 ± 19,0	46	28,8 ± 5,7
0,5 anni	7	98,8 ± 24,3	1	-	1	-	18	80,7 ± 23,5	15	27,9 ± 5,9
1,0 anno	17	94,5 ± 15,4	5	63,9 ± 8,6	5	35,4 ± 7,5	36	78,1 ± 18,5	31	28,9 ± 5,4
1,5 anni	14	97,8 ± 13,7	5	59,6 ± 5,8	7	36,1 ± 7,2	31	82,20 ± 23,1	25	29,0 ± 6,3
2,0 anni	9	95,7 ± 9,4	0	-	0	-	30	76,9 ± 19,1	22	27,0 ± 4,4
2,5 anni	6	89,7 ± 10,0	0	-	0	-	22	79,2 ± 18,3	17	28,1 ± 4,3
3,0 anni	5	90,2 ± 9,7	1	-	2	40,9 ± 0,3	20	72,5 ± 11,7	14	26,6 ± 4,2
3,5 anni	10	97,9 ± 14,1	3	65,2 ± 1,3	6	37,8 ± 6,3	18	76,9 ± 16,5	15	27,9 ± 4,0
4,0 anni	6	105,5 ± 18,5	1	-	1	-	22	77,2 ± 16,2	21	27,5 ± 3,9
4,5 anni	2	90,5 ± 2,1	0	-	0	-	15	72,4 ± 15,4	13	27,0 ± 4,7
5,0 anni	4	94,5 ± 10,7	2	45,4 ± 34,5	3	39,1 ± 7,8	16	75,2 ± 11,7	14	27,3 ± 4,1
5,5 anni	3	96,2 ± 5,8	1	-	4	37,6 ± 6,4	9	72,6 ± 12,6	8	27,2 ± 2,3
6,0 anni	2	88,3 ± 4,6	1	-	2	38,5 ± 1,6	10	81,2 ± 13,5	9	29,3 ± 5,2
6,5 anni	1	-	0	-	0	-	7	88,5 ± 12,0	7	26,2 ± 3,7
7,0 anni	0	-	0	-	0	-	2	74,0 ± 14,6	2	27,7 ± 4,2

N, numero di pazienti; BMI, *body mass index*; SD, deviazione standard

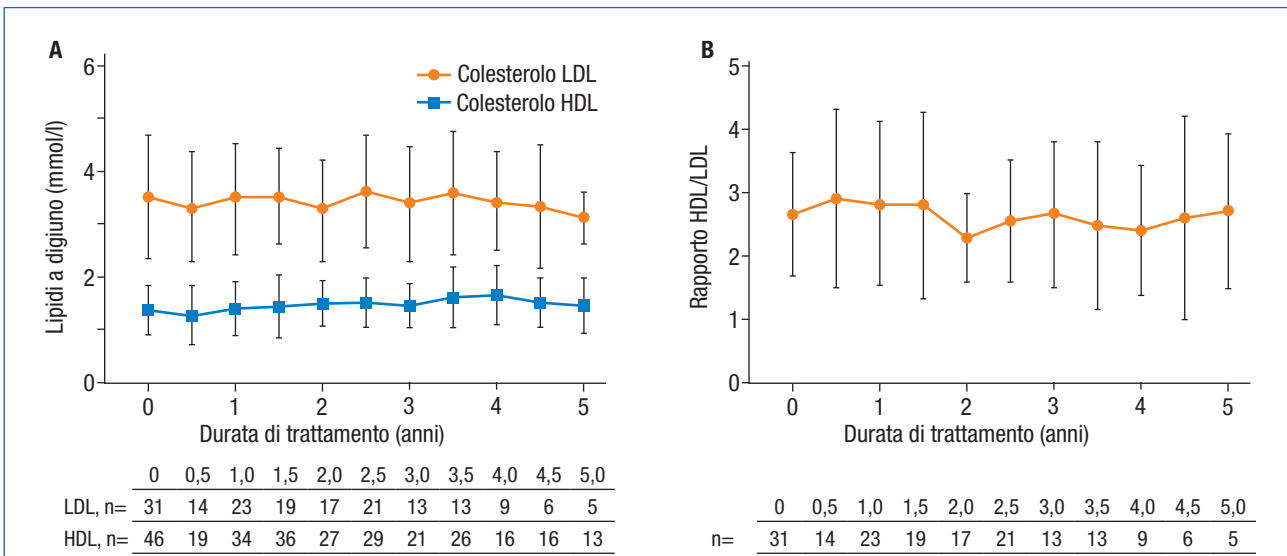


Figura 7. Effetti a lungo termine del trattamento con rhGH sui livelli di colesterolo LDL (A) e sul rapporto HDL/LDL (B) nella popolazione italiana dello studio PATRO Adulti. Adattata da Ferone et al, 2017.^[44]

AIFA 39 definisce diagnosi e criteri per la rimborsabilità della terapia con rhGH e conferma l'incarico all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per la farmacovigilanza nazionale relativa, con la gestione di un registro nazionale informatizzato.^[45] Per questo, il gruppo di lavoro del Registro Na-

zionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA stessa, ha realizzato un applicativo web dedicato alle segnalazioni di terapia con ormone della crescita, che contiene le informazioni richieste dalla normativa e che consente

l'immissione dei dati online, con la conseguente generazione di un database centrale relativo alla prescrizione di terapia a base di GH da parte dei centri accreditati.^[45]

Il Registro si pone le seguenti finalità:

- stimare l'entità (incidenza/prevalenza) del nanismo somatotropo-dipendente nella popolazione italiana,
- valutare l'appropriatezza della prescrizione del rhGH,
- condurre il follow-up nell'intento di verificare l'efficacia e la sicurezza del trattamento,
- valutare gli aspetti epidemiologici e clinici.

Esso si propone come uno strumento indispensabile per fornire informazioni complete su aspetti clinico-epidemiologici, farmacologici ed economici della terapia con GH, sia a livello nazionale sia locale, e su interrogativi scientifici ancora aperti. La disponibilità di dati nazionali consente infatti di superare le problematiche connesse a rarità del trattamento ed eterogeneità dei soggetti trattati, che lasciano aperti importanti quesiti di sicurezza ed efficacia.^[45] A giugno 2015 risultavano aderenti al registro web 15 regioni e 2 province autonome. Non hanno aderito al registro web Piemonte, Veneto e Campania, in quanto avevano già attivi registri regionali dedicati. La regione Lombardia ha aderito inizialmente al registro web ma ha poi messo in opera una specifica modalità di presa in carico delle persone affette da malattie croniche, il CReG (*Chronic Related Group*). Allo stesso modo, la regione Lazio ha aderito in un primo tempo e poi ha attivato il sistema online WebCare, che comunica direttamente con le farmacie.^[45]

Il database viene estratto ogni 6 mesi (fine giugno e fine dicembre) e i dati vengono utilizzati per effettuare una valutazione dell'appropriatezza della terapia e fornire indicazioni epidemiologiche sulle diagnosi per cui è prescritta e i dosaggi in uso: a giugno 2015, il conteggio delle segnalazioni effettuate tramite la scheda web del RNAOC mostrava 10614 visite valide, che corrispondono a un totale di 3020 soggetti trattati con rhGH. Aggiungendo i dati raccolti separatamente dalle regioni Piemonte e Lazio, si arriva a un totale di 5771 soggetti diagnosticati. Il 72,5% delle diagnosi totali avviene in età neonatale, evolutiva e di transizione, mentre il 22,6% in soggetti adulti (*Tabella 3*). I soggetti in tratta-

mento in età adulta sono risultati pari al 12,9% nel RNAOC, al 25,8% nel registro Piemonte e al 37,2% nel WebCare del Lazio. Per quanto riguarda la posologia prescritta in relazione alla diagnosi, i dati ricavabili dal RNAOC confermano l'adesione alle linee guida e ai dati di letteratura. In linea generale, le analisi effettuate dimostrano che le elaborazioni dei dati del RNAOC informatizzato consentono di effettuare la farmacovigilanza nazionale e di mettere a disposizione dati epidemiologici per le problematiche scientifiche di rilievo relative all'utilizzo della terapia sostitutiva per la gestione del GHD.^[45]

Tabella 3. Diagnosi classificate in base alla Nota AIFA 39, segnalate all'applicativo web del RNAOC, al Registro GH del Piemonte e nel sistema WebCare della Regione Lazio. Adattata da Pricci et al, 2017.^[45]

Diagnosi	RNAOC N	Piemonte* N	Lazio* N	Totale N
Età neonatale				
Panipopituitarismo	16			16
Età evolutiva				
Deficit GH	1920	541	915	3376
Turner	118	29	65	212
Insufficienza renale cronica	6	12	26	44
PWS	54	14	43	111
SHOX	7	8	9	24
SGA	146	35	55	236
Età transizione				
Mutazione genetica	2			2
Panipopituitarismo/ PWS	14			14
GH <6	3			3
GH <19	24			24
Età adulta				
Ipofisectomia	193	252	205	650
Ipopituitarismo	194		454	648
Fuori nota				
Età evolutiva	36	87		123
Età Adulta	4	1		5
No info	283			283
Totale	3020	979	1772	5771

*dati dai registri regionali

PWS, Sindrome di Prader-Willi; **SHOX**, *gene short stature homeobox*; **SGA**, *small gestational age*



Bibliografia

1. Nussey S, Whitehead S. Oxford: BIOS Scientific Publishers. *Endocrinology: An Integrated Approach*. 2001.
2. Takahashi Y, Kipnis DM, Daughday WH. Growth hormone secretion during sleep. *J Clin Invest* 1968; 47(9): 2079-90.
3. Scanelli G, Catapano L, Beatrice Traverso, et al. Adult growth hormone deficiency: academic extravagance or real clinical entity for the internist? *Italian Journal of Medicine* 2008; 2(3): 4-10.
4. Hacioglu A, Kelestimur F, Tanriverdi F. Pituitary dysfunction due to sports-related traumatic brain injury. *Pituitary* 2019 Jan 14. doi: 10.1007/s11102-019-00937-z.
5. Kargi AY, Merriam GR. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 335-45.
6. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(6): 695-700.
7. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(6): 1587-609.
8. Yuen KCJ. Growth hormone stimulation tests in assessing adult growth hormone deficiency. In: *Endotext* [Internet]. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000-.
9. Colao A, Di Somma C, Savastano S, et al. A reappraisal of diagnosing GH deficiency in adults: role of gender, age, waist circumference, and body mass index. *J Endocrinol Metab* 2009; 94(11): 4414-22.
10. AIFA. Nota 39. Disponibile a <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-39>
11. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(2): 165-70.
12. Johannsson G, Sverrisdóttir YB, Ellegård L, et al. GH increases extracellular volume by stimulating sodium reabsorption in the distal nephron and preventing pressure natriuresis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4): 1743-9.
13. Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(3): 852-60.
14. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, et al. Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6): 1919-24.
15. Itoh E, Hizula N, Fukuda I, et al. Metabolic disorders in adult growth hormone deficiency: A study of 110 patients at a single institute in Japan. *Endocr J* 2006; 53(4): 539-45.
16. Rosén T, Wirén L, Wilhelmsen L, et al. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40(1):111-6.
17. McGauley G, Cuneo R, Salomon F, et al. Growth hormone deficiency and quality of life. *Horm Res* 1996; 45(1-2): 34-7.
18. Olsson DS, Bryngelsson IL, Ragnarsson O. Higher incidence of morbidity in women than men with non-functioning pituitary adenoma: a Swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(1): 55-61.
19. Di Somma C, Scarano E, Savastano S, et al. Cardiovascular alterations in adult GH deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(1): 25-34.
20. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *Endocrine* 2018; 60(2): 203-18.
21. Bengtsson BA, Edén S, Lönn L, et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(2): 309-17.
22. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 382-95.
23. Beauregard C, Utz AL, Schaub AE, et al. Growth hormone decreases visceral fat and improves cardiovascular risk markers in women with hypopituitarism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6): 2063-71.
24. Filipsson Nyström H, Barbosa EJ, Nilsson AG, et al. Discontinuing long-term GH replacement therapy--a randomized, placebo-controlled crossover trial in adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9): 3185-95.
25. Elbornsson M, Götherström G, Bosæus I, et al. Fifteen years of GH replacement improves body composition and cardiovascular risk factors. *Eur J Endocrinol* 2013; 168(5): 745-53.
26. Bex M, Abs R, Maiter D, et al. The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: a 2-year open randomized controlled multicenter trial. *J Bone Miner Res* 2002; 17(6): 1081-94.
27. Biller BMK, Sesmillo G, Baum HBA et al. Withdrawal of Long-Term Physiological Growth Hormone (GH) Administration: Differential Effects on Bone Density and

- Body Composition in Men with Adult-Onset GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3):970-6.
28. Elbornsson M, Götherström G, Bosæus I, et al. Fifteen years of GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(5): 787-95.
 29. Reed ML, Merriam GR, Kargi AY, et al. Adult growth hormone deficiency - benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 64.
 30. Widdowson WM, Gibney J. The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11): 4413-7.
 31. Feldt-Rasmussen U, Klose M. Adult Growth Hormone Deficiency Clinical Management. In: *Endotext* [Internet]. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. editors. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000-.
 32. Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, et al. Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5): 2048-56.
 33. Maison P, Chanson P. Cardiac effects of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108(21): 2648-52.
 34. Boschetti M, Goglia U, Teti C, et al. Replacement therapy and cardiovascular diseases. *J Endocrinol Invest* 2008; 31 (9 Suppl): 85-90.
 35. Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, et al. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH--an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(1): 18-29.
 36. Webb EA, O'Reilly MA, Clayden JD, et al. Effect of growth hormone deficiency on brain structure, motor function and cognition. *Brain* 2012; 135(Pt 1): 216-27.
 37. Elbornsson M, Horvath A, Götherström G, et al. Seven years of growth hormone (GH) replacement improves quality of life in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(2): 99-109.
 38. Sherlock M, Stewart PM. Updates in growth hormone treatment and mortality. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20(4): 314-20.
 39. Olsson DS, Trimpou P, Hallén T, et al. Life expectancy in patients with pituitary adenoma receiving growth hormone replacement. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(1): 67-75.
 40. Allen DB, backeljauw P, Bidlingmaier M, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol* 2016; 174(2): P1-9.
 41. Stochholm K, Johannsson G. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. *Growth Horm IGF Res* 2015; 25(4): 149-57.
 42. Beck-Peccoz P, Minuto F, Leal-Cerro A, et al. Rationale and design of PATRO Adults, a multicentre, non-interventional study of the long-term efficacy and safety of Omnitrope® for the treatment of adult patients with growth hormone deficiency. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3(3): 85-91.
 43. Beck-Peccoz P, Höybye C, Murray R, et al. The PATRO adults study of Omnitrope for the treatment of adult patients with growth hormone deficiency: latest results. *Endocrine Abstracts* 2017; 49: EP912.
 44. Ferone D, Profka E, Gasco V, et al. Long-term safety and efficacy of Omnitrope® in adults with growth hormone deficiency: Italian interim analysis of the PATRO Adults study. *J Endocrinol Invest* 2017; 40(6): 669-78.
 45. Pricci, F, Agazio E, Villa M. Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2016). Istituto Superiore di Sanità. 2017, iv, 85 p. Rapporti ISTISAN 17/9.

Omnitrope 5, 10, 15 mg/1,5 ml per SurePal

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile – Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile
Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OMNITROPE 5 mg/1,5 ml SOLUZIONE INIETTABILE - Ogni ml di soluzione contiene 3,3 mg di somatotropina* (corrispondenti a 10 UI). Una cartuccia contiene 1,5 ml, corrispondenti a 5 mg di somatotropina* (15 UI). Eccipiente(i) con effetti noti: un ml contiene 9 mg di alcool benzilico.

OMNITROPE 10 mg/1,5 ml SOLUZIONE INIETTABILE - Ogni ml di soluzione contiene 6,7 mg di somatotropina* (corrispondenti a 20 UI). Una cartuccia contiene 1,5 ml, corrispondenti a 10 mg di somatotropina* (30 UI).

OMNITROPE 15 mg/1,5 ml SOLUZIONE INIETTABILE - Ogni ml di soluzione contiene 10 mg di somatotropina* (corrispondenti a 30 UI). Una cartuccia contiene 1,5 ml, corrispondenti a 15 mg di somatotropina* (45 UI).

*prodotta da *Escherichia coli* con tecniche di DNA ricombinante. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in una cartuccia per SurePal 5, SurePal 10, SurePal 15. 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 (*growth hormone deficiency*, GHD).
- 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 dell'altezza 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 analisi genetiche appropriate.

ADULTI

- Terapia sostitutiva in adulti con marcato deficit dell'ormone della crescita.
- Esordio in età adulta:** pazienti affetti da grave deficit dell'ormone della crescita associato a deficit ormonali multipli dovuti a una patologia ipotalamica o ipofisaria nota, che presentano la carenza di almeno un ormone pituitario noto, che non sia la prolattina. Questi pazienti devono effettuare un test dinamico idoneo per la conferma della diagnosi o per l'esclusione del deficit dell'ormone della crescita.
- Esordio in età infantile:** pazienti con deficit dell'ormone della crescita durante l'infanzia per cause congenite, genetiche, acquisite o idiopatiche. Nei pazienti con GHD a esordio in età infantile, la capacità di secrezione dell'ormone della crescita deve essere riesaminata dopo il completamento dello sviluppo in altezza. Nei pazienti con alta probabilità di GHD persistente, ad esempio a seguito di cause congenite o di una patologia o lesione ipofisaria/ipotalamica, un SDS < 2 del fattore di crescita insulino simile I (IGF-I) in assenza di trattamento con l'ormone della crescita per almeno 4 settimane deve essere considerato una prova sufficiente di GHD marcata.

In tutti gli altri pazienti devono essere effettuati dosaggi dell'IGF-I e un test di stimolazione dell'ormone della crescita.

4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

La diagnosi e la terapia con somatotropina 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 si raccomanda 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. Se la GHD a esordio in età infantile persiste nell'adolescenza, il trattamento deve proseguire per ottenere uno sviluppo somatico completo (ad es. composizione corporea, massa ossea). Per il monitoraggio, il raggiungimento di un picco normale di massa ossea, definito da un punteggio T > 1 (standardizzato rispetto al picco medio di massa ossea nell'adulto, misurato tramite assorbimetria a raggi X a doppia energia tenendo in considerazione il sesso e l'etnia), è uno degli obiettivi terapeutici nel periodo di transizione. Per le indicazioni sul dosaggio si rimanda al paragrafo dedicato agli adulti riportato sotto.

Sindrome di Prader-Willi per il miglioramento della crescita e della struttura corporea nei pazienti pediatrici In genere si raccomanda 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 si raccomanda 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 si raccomanda una dose pari a 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo/die (1,4 mg/m² di superficie corporea/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 si raccomanda 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 piastre epifisarie.

DOSI RACCOMANDATE NEI PAZIENTI PEDIATRICI

Indicazioni	mg/kg di peso corporeo/die	mg/m ² 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 Nei pazienti che proseguono la terapia con l'ormone della crescita dopo un GHD con esordio in età infantile, la dose raccomandata per riprendere il trattamento è di 0,2-0,5 mg/die. La dose deve essere ridotta o aumentata gradualmente a seconda delle necessità individuali, determinate misurando la concentrazione dell'IGF-I. Nei pazienti con GHD a esordio in età adulta, 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. In entrambi i casi, 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. 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. È noto che in alcuni pazienti con GHD i livelli IGF-I non si normalizzano nonostante una buona risposta clinica; questi pazienti non necessitano di un aumento della dose. 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.

POPOLAZIONI PARTICOLARI

Anziani Nei pazienti di età superiore a 60 anni, la terapia deve iniziare con una dose di 0,1-0,2 mg/die, che deve essere aumentata lentamente in base alle necessità individuali. Deve essere utilizzata la minima dose efficace. La dose di mantenimento in questi pazienti non supera in genere 0,5 mg/die.

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. Per le istruzioni sull'uso e la manipolazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. La somatotropina 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 somatotropina non deve essere utilizzata per stimolare la crescita in bambini 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 similari, non devono essere trattati con somatotropina (per i pazienti in terapia sostitutiva vedere il paragrafo 4.4).

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

La dose giornaliera massima raccomandata non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2). L'introduzione di un trattamento con somatotropina può comportare l'inibizione di 11βHSD-1 e una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo. Nei pazienti trattati con somatotropina, l'ipoadrenalismo centrale (secondario) non diagnosticato in precedenza potrebbe essere scoperto e potrebbe essere richiesta una terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Inoltre, i pazienti trattati con terapia sostitutiva con glucocorticoidi con precedente diagnosi di ipoadrenalismo potrebbero richiedere un aumento della dose di mantenimento o di carico, dopo l'inizio del trattamento con somatotropina (vedere paragrafo 4.5).

USO CON TERAPIA ORALE ESTROGENICA

Se una donna che sta assumendo somatotropina inizia una terapia orale con estrogeni, potrebbe essere necessario aumentare la dose di somatotropina per mantenere i livelli sierici di IGF-1 entro i limiti normali per età. Al contrario, se una donna in trattamento con somatotropina interrompe la terapia orale con estrogeni, potrebbe essere necessario ridurre la dose di somatotropina per evitare un eccesso di ormone della crescita e/o eventi avversi (vedere paragrafo 4.5).

SENSIBILITÀ ALL'INSULINA

La somatotropina può ridurre la sensibilità all'insulina. Per i pazienti con diabete mellito è possibile che la dose d'insulina debba essere modificata dopo l'inizio della terapia con somatotropina. I pazienti con diabete mellito, intolleranza al glucosio o altri fattori di rischio per il diabete devono essere sottoposti a stretto monitoraggio durante la terapia con somatotropina.

FUNZIONE TIROIDEA

L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di T4 in T3, che può determinare una riduzione del T4 ed un conseguente aumento delle concentrazioni sieriche di T3. Mentre i livelli periferici di ormone tiroideo si sono mantenuti entro i valori di riferimento per i soggetti sani, si può teoricamente sviluppare un ipotiroidismo nei soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico. Perciò, la funzione tiroidea deve essere monitorata in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo e terapia sostitutiva standard, i potenziali effetti del trattamento con l'ormone della crescita sulla funzione tiroidea devono essere monitorati strettamente. In pazienti con deficit dell'ormone della crescita secondario a trattamento di patologia neoplastica, prestare particolare attenzione alla possibile insorgenza di eventuali recidive. Nei soggetti sopravvissuti a un tumore maligno dell'infanzia è stato segnalato un aumento del rischio di una seconda neoplasia nei pazienti trattati con somatotropina dopo la prima neoplasia. I tumori intracranici, in particolare meningiomi, sono stati il tipo più comune di seconda neoplasia nei pazienti sottoposti a radioterapia del capo per il trattamento della prima neoplasia. 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 somatotropina 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 raccomanda di effettuare un esame oftalmoscopico per accertare l'eventuale presenza di papilledema e, nel caso in cui ciò sia confermato, si può prendere in considerazione una eventuale diagnosi di ipertensione endocranica benigna che comporterebbe l'interruzione del trattamento con somatotropina. 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. Pertanto il paziente va attentamente controllato per valutare l'insorgenza di un'eventuale sintomatologia ipertensiva.

LEUCEMIA

In un numero ridotto di pazienti con deficit dell'ormone della crescita, alcuni dei quali trattati con somatotropina, è stata osservata leucemia. Tuttavia, non vi è evidenza di un aumento dell'incidenza di leucemia nei pazienti trattati con ormone della crescita senza fattori predisponenti.

ANTICORPI

Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi diretti contro Omnitrope. Omnitrope ha indotto la formazione di anticorpi nell'1% circa dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è bassa e non sono stati osservati effetti sulla velocità di crescita. La ricerca degli anticorpi anti somatotropina deve essere effettuata in tutti i pazienti che inspiegabilmente non rispondono alla terapia.

Pazienti anziani

L'esperienza nei pazienti di età superiore a 80 anni è limitata. I pazienti anziani possono essere più sensibili all'azione di Omnitrope e quindi più predisposti a sviluppare reazioni avverse.

SITUAZIONI CRITICHE ACUTE

Gli effetti della somatotropina 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

ad 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 trovasse in situazioni cliniche critiche similari.

Popolazione pediatrica

PANCREATITE

Anche se rare, è necessario prendere in considerazione la possibilità di pancreatiti nei bambini trattati con somatropina che manifestano dolori addominali.

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 (pazienti con eccesso di peso/statura del 200%), anamnesi positiva per insufficienza respiratoria o apnea notturna ed 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 la terapia 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. In presenza di referti patologici durante la ricerca di segni di ostruzione delle vie respiratorie superiori, il bambino deve essere trattato da un otorinolaringoiatra per risolvere i disturbi respiratori prima che venga iniziata la terapia con l'ormone della crescita. 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. I pazienti 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 ormone della crescita 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. L'esperienza di trattamenti prolungati 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 raccomanda 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 raccomanda di misurare il livello di IGF-1 prima di iniziare il trattamento e due volte all'anno durante il trattamento. Se dopo ripetute misurazioni i livelli di IGF-1 superano di +2 SD i limiti di riferimento per età e stadio puberale, si deve valutare il rapporto IGF-1/IGFBP-3 per la correzione posologica. Attualmente è molto limitata l'esperienza sulla terapia di pazienti SGA vicino all'esordio puberale; pertanto si raccomanda di non 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.

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

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. Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile: a causa della presenza di alcool benzilico, questo medicinale non deve essere dato ai bambini prematuri o ai neonati. Può causare reazioni tossiche e anafilattiche nei lattanti e nei bambini fino a 3 anni d'età.

4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME D'INTERAZIONE

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce l'effetto di promozione della crescita di Omnitrope. Per i pazienti con deficit di ACTH deve essere attentamente aggiustata la loro terapia sostitutiva con glucocorticoidi per evitare qualsiasi effetto inibitorio sulla crescita. L'ormone della crescita diminuisce la conversione del cortisone in cortisolo e potrebbe svelare un ipoadrenalismo centrale non precedentemente rilevato o rendere inefficaci le basse dosi di terapia sostitutiva di glucocorticoidi (vedere paragrafo 4.4). Nelle donne in terapia sostitutiva estrogenica orale, potrebbe essere richiesta una dose più alta di ormone della crescita per raggiungere l'obiettivo terapeutico (vedere paragrafo 4.4). 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

I dati relativi all'uso di somatropina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La somatropina non è raccomandata durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

ALLATTAMENTO

Non sono stati condotti studi clinici con medicinali contenenti somatropina in donne che allattano. Non è noto se somatropina sia escreta nel latte materno, ma è piuttosto improbabile che il tratto intestinale del neonato possa assorbita. Pertanto, 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

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

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

RIASSUNTO DEL PROFILO DI SICUREZZA

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 reazioni avverse dovute alla ritenzione di liquidi, come edema periferico, rigidità muscoloscheletrica, artralgia, mialgia e parestesia. In genere, tali reazioni avverse sono da lievi a moderate, si manifestano entro i primi mesi di trattamento e regrediscono spontaneamente o con la riduzione della dose. L'incidenza di tali reazioni avverse 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 reazioni avverse 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.

TABELLA DELLE REAZIONI AVVERSE

Le Tabelle 1-6 riportano le reazioni avverse elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, secondo la seguente convenzione: 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 ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) per ognuna delle condizioni indicate.

STUDI CLINICI IN BAMBINI CON GHD – Tabella 1. Trattamento a lungo termine di bambini con disturbi dell'accrescimento dovuti a secrezione insufficiente di ormone della crescita

Classificazione per sistemi e organi	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 $< 1/10.000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Leucemia ¹			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia ² , Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia [*]			Mialgia [*] , Rigidità muscoloscheletrica [*]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede d'iniezione ⁵					Edema periferico [*]
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue ³

¹In genere, questi 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 correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. ²Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. ³Il significato clinico non è noto. ⁴Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

STUDI CLINICI IN BAMBINE CON SINDROME DI TURNER – Tabella 2. Trattamento a lungo termine di bambine con disturbi dell'accrescimento dovuti a sindrome di Turner

Classificazione per sistemi e organi	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 $< 1/10.000$	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia ¹
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia ² , Iperensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia [*]				Mialgia [*] , Rigidità muscoloscheletrica [*]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						Edema periferico [*] , Reazione in sede d'iniezione ⁵
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue ³

¹In genere, questi 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 correlata alla dose somministrata e all'età delle pazienti e può essere inversamente correlata all'età delle pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. ²Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nelle bambine. ³Il significato clinico non è noto. ⁴Segnalato in bambine con deficit di ormone della crescita trattate con somatropina, ma l'incidenza appare simile a quella delle bambine senza deficit di ormone della crescita.

STUDI CLINICI IN BAMBINI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA — Tabella 3. Trattamento a lungo termine di bambini con disturbi dell'accrescimento dovuti a insufficienza renale cronica

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia [†]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia, Ipertensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo						Artralgia*, Mialgia*, Rigidità muscoloscheletrica*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione in sede d'iniezione [§]				Edema periferico*
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue [‡]

*In genere, questi 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 correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. [‡]Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [†]Il significato clinico non è noto. [§]Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatotropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

STUDI CLINICI IN BAMBINI SGA — Tabella 4. Trattamento a lungo termine di bambini con disturbi dell'accrescimento perché nati piccoli per l'età gestazionale

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia [†]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso						Parestesia*, Ipertensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidità muscoloscheletrica*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione in sede d'iniezione [§]				Edema periferico*
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue [‡]

*In genere, questi 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 correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. [‡]Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [†]Il significato clinico non è noto. [§]Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatotropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

STUDI CLINICI NELLA PWS — Tabella 5. Trattamento a lungo termine e miglioramento della composizione corporea in bambini con disturbi dell'accrescimento dovuti a sindrome di Prader-Willi

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Leucemia [†]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso		Parestesia*, Ipertensione endocranica benigna				
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia*, Mialgia*				Rigidità muscoloscheletrica*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico*				Reazione in sede d'iniezione [§]
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue [‡]

*In genere, questi 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 correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. [‡]Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [†]Il significato clinico non è noto. [§]Segnalato in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatotropina, ma l'incidenza appare simile a quella dei bambini senza deficit di ormone della crescita.

STUDI CLINICI IN ADULTI CON GHD — Tabella 6. Terapia sostitutiva in adulti con deficit di ormone della crescita

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Diabete mellito di tipo II
Patologie del sistema nervoso		Parestesia*, Sindrome del tunnel carpale				Ipertensione endocranica benigna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia*	Mialgia*, Rigidità muscoloscheletrica*				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico*					Reazione in sede d'iniezione [§]
Esami diagnostici						Riduzione del cortisolo nel sangue [‡]

*In genere, questi 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 correlata alla dose somministrata e all'età dei pazienti e può essere inversamente correlata all'età dei pazienti al momento della comparsa del deficit di ormone della crescita. [‡]Sono state segnalate reazioni transitorie in sede d'iniezione nei bambini. [†]Il significato clinico non è noto.

DESCRIZIONE DI REAZIONI AVVERSE SELEZIONATE

Riduzione dei livelli sierici di cortisolo 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 corticosteroidica deve essere ottimizzata prima di iniziare il trattamento.

SINDROME DI PRADER-WILLI

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi rari di morte improvvisa in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi trattati con somatropina, ma non è stata dimostrata alcuna correlazione causale.

LEUCEMIA

Casi (rari o molto rari) di leucemia sono stati segnalati in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina e inclusi nell'esperienza post marketing. *Tuttavia, non vi sono evidenze di un aumento del rischio di leucemia in assenza di fattori predisponenti, come una radioterapia del cervello o del capo.*

SCIVOLAMENTO DELL'EPIFISI FEMORALE PROSSIMALE E MALATTIA DI LEGG-CALVÉ-PERTHES

Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale e la malattia di Legg-Calvé-Perthes sono stati segnalati in bambini trattati con GH. Lo scivolamento dell'epifisi femorale prossimale si manifesta più frequentemente in caso di disturbi endocrini e la malattia di Legg-Calvé-Perthes è più frequente in caso di basso statura. Non è peraltro noto se queste due patologie siano o non siano più frequenti in caso di trattamento con somatropina. Una diagnosi di questo tipo deve essere tenuta in considerazione nei bambini con fastidio o dolore all'anca o al ginocchio.

ALTRE REAZIONI AVVERSE AL FARMACO

Altre reazioni avverse al farmaco possono essere considerate effetti di classe della somatropina, come una possibile iperglicemia dovuta a ridotta sensibilità all'insulina, livelli ridotti di tiroxina libera e ipertensione endocranica benigna.

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 all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 SOVRADOSAGGIO

Sintomi 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 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-1 (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/kg di peso corporeo/die sino al raggiungimento della statura finale. In 56 pazienti che sono stati trattati senza interruzione e 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 è approssimativamente dell'80% sia nei soggetti sani che nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita. Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, dà 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. Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, dà luogo a valori plasmatici di C_{max} e t_{max} pari a $74 \pm 22 \mu\text{g/l}$ e $3,9 \pm 1,2$ ore, rispettivamente. Una dose sottocutanea di 5 mg di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile somministrata a soggetti adulti sani, dà luogo a valori plasmatici di C_{max} e t_{max} pari a $52 \pm 19 \mu\text{g/l}$ e $3,7 \pm 1,2$ ore, rispettivamente.

Eliminazione L'emivita 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, Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, si raggiunge una emivita di 3 ore. Comunque, dopo somministrazione sottocutanea di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, si raggiunge una emi-vita di 2,76 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 i dati di letteratura relativi 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. È stata osservata un'umentata 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 ECCEPIENTI

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, sodio fosfato dibasico eptaidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, mannitolo, poloxamer 188, alcool benzilico, acqua per preparazioni iniettabili.

Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, sodio fosfato dibasico eptaidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, glicina, poloxamer 188, fenolo, acqua per preparazioni iniettabili.

Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, sodio fosfato dibasico eptaidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, poloxamer 188, fenolo, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 INCOMPATIBILITÀ

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

6.3 PERIODO DI VALIDITÀ

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, 2 anni.

Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, 18 mesi.

Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile, 18 mesi.

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 durante il periodo di utilizzo, 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 e un anello blu (solo per Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile) su un lato (bromobutile siliconato), un disco (bromobutile) e una capsula di chiusura (alluminio) sull'altro lato. La cartuccia in vetro è irreversibilmente incorporata in un contenitore trasparente e collegata a un meccanismo in plastica con una barra filettata all'estremità. 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 SurePal 5, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile. Deve essere iniettata con aghi per penna sterili, monouso. I medici o altri operatori sanitari qualificati 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. Omnitrope 10 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 SurePal 10, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile. Deve essere iniettata con aghi per penna sterili, monouso. I medici o altri operatori sanitari qualificati 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. Omnitrope 15 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 SurePal 15, un dispositivo per iniezione specificamente realizzato per l'uso di Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile. Deve essere iniettata con aghi per penna sterili, monouso. I medici o altri operatori sanitari qualificati 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 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 SurePal seguendo le istruzioni fornite con la penna.
5. Disinfettare il sito d'iniezione con un tamponcino 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 e 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 - Biochemiestr. 10 - A-6250 Kundl - Austria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Omnitrope 5 mg/1,5 ml soluzione iniettabile
EU/1/06/332/013 - EU/1/06/332/014 - EU/1/06/332/015

Omnitrope 10 mg/1,5 ml soluzione iniettabile
EU/1/06/332/016 - EU/1/06/332/017 - EU/1/06/332/018

Omnitrope 15 mg/1,5 ml soluzione iniettabile
EU/1/06/332/010 - EU/1/06/332/011 - EU/1/06/332/012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 aprile 2006

Data del rinnovo più recente: 12 aprile 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2018

OMNITROPE™ 5 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 5 - 1,5 ml™ 1 cartuccia - A.I.C. n. 037106135/E - Prezzo al pubblico: 140,29 €.

OMNITROPE™ 10 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 10 - 1,5 ml™ 1 cartuccia - A.I.C. n. 037106162/E - Prezzo al pubblico: 266,54 €.

OMNITROPE™ 15 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 15 - 1,5 ml™ 1 cartuccia - A.I.C. n. 037106109/E - Prezzo al pubblico: 399,81 €.

Classe S.S.N.: A nota 39 - Regime di Fornitura: RRL. Prezzi non comprensivi delle riduzioni di cui alle determinate AIFA del 3.7.06 e del 29.9.06.



OMNITROPE "5 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 5 - 1,5 ml"
1 cartuccia - A.I.C. n. 037106135/E - Prezzo al pubblico: 140,29 €.

OMNITROPE "10 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 10 - 1,5 ml"
1 cartuccia - A.I.C. n. 037106162/E - Prezzo al pubblico: 266,54 €.

OMNITROPE "15 mg/1,5 ml - soluzione iniettabile in una cartuccia - uso sottocutaneo - cartuccia (vetro) per SurePal 15 - 1,5 ml"
1 cartuccia - A.I.C. n. 037106109/E - Prezzo al pubblico: 399,81 €.

Classe S.S.N.: A nota 39 - Regime di fornitura: RRL.

Prezzi non comprensivi delle riduzioni di cui alle determinazioni AIFA del 3.7.'06 e del 29.9.'06.