

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humatrope 6 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Humatrope 12 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Humatrope 24 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Humatrope 6 mg: la cartuccia contiene 6 mg di somatropina.
Quando ricostituita, contiene 2,08 mg/ml.
Humatrope 12 mg: la cartuccia contiene 12 mg di somatropina.
Quando ricostituita, contiene 4,17 mg/ml.
Humatrope 24 mg: la cartuccia contiene 24 mg di somatropina.
Quando ricostituita, contiene 8,33 mg/ml.

La somatropina viene prodotta mediante tecnica del DNA ricombinante in *Escherichia coli*.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è di colore bianco o quasi bianco.
Il solvente è una soluzione limpida.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pazienti pediatrici

Humatrope è indicato per il trattamento a lungo termine dei bambini con deficit di statura dovuto ad inadeguata secrezione dell'ormone della crescita endogeno.

Humatrope è indicato anche per il trattamento della bassa statura nelle bambine con Sindrome di Turner, confermata dall'analisi cromosomica.

Humatrope è indicato inoltre per il trattamento del ritardo di crescita nei bambini prepuberli con insufficienza renale cronica.

Humatrope è indicato anche per il trattamento di pazienti con deficit staturale associato ad un'alterata funzione del gene SHOX, confermata dall'analisi del DNA.

Humatrope è indicato inoltre per il trattamento del disturbo di crescita (altezza attuale SDS < -2,5 ed altezza corretta in base alla statura dei genitori SDS < -1) in bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), con peso e/o lunghezza alla nascita inferiore a -2 SD, che non hanno presentato un recupero della crescita (velocità di crescita SDS < 0 durante l'ultimo anno) entro l'età di 4 anni od oltre.

Pazienti adulti

Humatrope è indicato per la terapia sostitutiva negli adulti con deficit marcato dell'ormone della crescita.

I pazienti con grave deficit dell'ormone della crescita nell'età adulta sono definiti come pazienti con patologia ipofisaria-ipotalamica nota e con almeno un deficit noto di un ormone ipofisario, che non sia prolattina. Questi pazienti devono sottoporsi ad un singolo test dinamico al fine di diagnosticare od escludere un deficit della crescita. Nei pazienti con deficit isolato di ormone della crescita ad insorgenza in età pediatrica (senza evidenza di patologia ipofisaria-ipotalamica o che non siano stati sottoposti ad irradiazione cranica) si raccomanda l'esecuzione di due test dinamici, ad eccezione di quelli con un basso valore di IGF-1 ($< -2\text{SDS}$) per i quali può essere effettuato un singolo test. Il limite di riferimento del test dinamico impiegato deve essere preciso.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dosi e tempi di somministrazione devono essere personalizzati. Tuttavia per:

Pazienti pediatrici con deficit di ormone della crescita

Il dosaggio raccomandato è di 0,025-0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno, da somministrare per via sottocutanea; ciò equivale a circa 0,7-1,0 mg/m² di superficie corporea al giorno.

Pazienti adulti con deficit di ormone della crescita

Il dosaggio iniziale raccomandato è di 0,15-0,30 mg al giorno. Nei pazienti più anziani e negli obesi può essere necessario un dosaggio iniziale più basso.

Tale dose deve essere gradualmente aumentata a seconda del fabbisogno individuale del paziente basato sulla risposta clinica e sulle concentrazioni sieriche di IGF-1. Il dosaggio totale giornaliero generalmente non supera 1 mg. Le concentrazioni di IGF-1 devono essere mantenute al di sotto del limite superiore dell'intervallo normale specifico per l'età.

Si consiglia di somministrare la dose minima efficace; il fabbisogno può diminuire con l'aumentare dell'età.

Le donne possono richiedere dosaggi superiori rispetto agli uomini, mentre in alcuni soggetti maschi si può osservare un aumento della sensibilità a IGF-1 nel tempo. Questo vuol dire che esiste il rischio per le donne, specialmente quelle in terapia con estrogeni per via orale, di essere sotto-trattate mentre per gli uomini di essere sovra-trattati.

Il dosaggio di somatropina deve essere diminuito nei casi di edema persistente o di grave parestesia, al fine di evitare lo sviluppo della sindrome del tunnel carpale (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con Sindrome di Turner

Il dosaggio raccomandato è di 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, per iniezione sottocutanea, da effettuare preferibilmente alla sera.

Tale dosaggio equivale a circa 1,4 mg/m² di superficie corporea al giorno.

Pazienti prepuberi con insufficienza renale cronica

Il dosaggio raccomandato è di 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, per iniezione sottocutanea.

Pazienti in età pediatrica con alterata funzione del gene SHOX

Il dosaggio raccomandato è di 0,045-0,050 mg/kg di peso corporeo al giorno, da somministrare per via sottocutanea.

Pazienti in età pediatrica nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)

Il dosaggio raccomandato è di 0,035 mg/kg di peso corporeo al giorno (equivalente a 1 mg/m² di superficie corporea al giorno), per iniezione sottocutanea, fino al raggiungimento dell'altezza finale (vedere al paragrafo 5.1). Il trattamento deve essere interrotto dopo il primo anno di terapia, se la velocità di crescita è inferiore

a + 1,0 SDS. Il trattamento deve essere interrotto se la velocità di crescita è < 2 cm/anno e, qualora fosse necessaria una conferma, se l'età ossea è > 14 anni (per le ragazze) o > 16 anni (per i ragazzi) corrispondente alla saldatura delle epifisi.

Modo di somministrazione

Humatrope è somministrato mediante iniezione sottocutanea, dopo essere stato ricostituito.

Le sedi dell'iniezione sottocutanea dovranno essere variate al fine di evitare la comparsa di lipoatrofia.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

La somatropina non deve essere usata se ci sono segni di neoplasia in fase attiva. Prima di iniziare la terapia con ormone della crescita, le neoplasie endocraniche devono essere inattive ed il trattamento anti-tumorale deve essere completato. Il trattamento deve essere interrotto se c'è evidenza di crescita tumorale.

Humatrope non deve essere ricostituito con l'accluso solvente nei soggetti con accertata sensibilità al metacresolo o al glicerolo.

Humatrope non deve essere usato per favorire la crescita nei bambini con saldatura completa delle epifisi.

Il trattamento con l'ormone della crescita non deve essere iniziato in pazienti in condizioni critiche acute per complicanze secondarie ad interventi chirurgici "a cuore aperto" o addominali, a politrauma accidentale oppure in pazienti con insufficienza respiratoria acuta (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Non deve essere superata la dose giornaliera massima raccomandata (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti pediatrici precedentemente trattati con ormone della crescita durante l'infanzia fino al conseguimento dell'altezza definitiva, devono essere rivalutati per un deficit dell'ormone della crescita dopo la chiusura delle epifisi, prima che una terapia sostitutiva alle dosi consigliate per gli adulti possa essere iniziata.

Diagnosi e terapia con Humatrope devono essere instaurate e controllate da medici qualificati e con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti con deficit dell'ormone della crescita.

Fino ad ora non c'è motivo di ritenere che la terapia sostitutiva con l'ormone della crescita abbia influenza sulla percentuale di ricomparsa o di ricrescita di neoplasie intracraniche, tuttavia la pratica clinica abituale richiede periodiche valutazioni morfologiche dell'ipofisi nei pazienti con anamnesi di patologia ipofisaria. Si raccomanda di effettuare un'indagine radiologica di base in questi pazienti prima di iniziare una terapia sostitutiva con l'ormone della crescita.

Nei sopravvissuti a tumori durante l'infanzia, è stato riportato, nei pazienti trattati con somatropina, un rischio maggiore di un tumore secondario (benigno o maligno). In particolare, i più comuni di questi tumori secondari sono stati i tumori intracranici.

In caso di grave o ricorrente cefalea, disturbi della vista, nausea e/o vomito, si raccomanda di eseguire un esame del fondo dell'occhio per la diagnosi di un eventuale edema della papilla. Se l'edema della papilla è confermato, deve essere presa in considerazione una diagnosi di ipertensione endocranica benigna e, se ritenuto opportuno, il trattamento con l'ormone della crescita deve essere interrotto.

Al momento non ci sono dati sufficienti circa la condotta clinica da tenere nei pazienti nei quali l'ipertensione endocranica benigna si è risolta. Nel caso si decida di riprendere il trattamento con l'ormone della crescita, è necessaria un'attenta osservazione del paziente in merito alla ricomparsa di sintomi d'ipertensione endocranica.

Pazienti con alterazioni endocrine, compreso il deficit di ormone della crescita, possono presentare più frequentemente alterazioni a carico delle epifisi. Qualsiasi bambino in cui compare un'andatura zoppicante durante la terapia con l'ormone della crescita dovrà essere controllato con molta attenzione.

L'ormone della crescita determina un aumento della conversione extratiroidea del T4 in T3 e può, come tale, smascherare una situazione di ipotiroidismo incipiente. In tutti i pazienti deve pertanto essere effettuato un monitoraggio della funzionalità tiroidea. Nei pazienti con ipopituitarismo, la terapia sostitutiva abituale deve essere attentamente monitorata quando viene utilizzato l'ormone somatotropo.

Nei pazienti pediatrici, il trattamento deve essere continuato fino al completamento della crescita staturale. E' opportuno che non si superi il dosaggio raccomandato a causa dei rischi potenziali di acromegalia, iperglicemia e glicosuria.

Prima di iniziare il trattamento con somatropina per il ritardo di crescita secondario ad insufficienza renale cronica, i pazienti devono essere seguiti per un anno per controllare il disturbo di crescita. Deve essere stabilito un trattamento conservativo per l'insufficienza renale cronica (che include il controllo dell'acidosi, dell'iperparatiroidismo, dello status nutrizionale per un anno prima della terapia) da mantenere durante la terapia. Il trattamento con somatropina deve essere interrotto al momento di effettuare il trapianto renale.

Gli effetti dell'ormone della crescita sul recupero funzionale organico sono stati valutati in due studi clinici controllati con placebo che coinvolgevano 522 pazienti adulti in condizioni critiche per complicanze secondarie ad interventi chirurgici "a cuore aperto" o addominali, a politrauma oppure affetti da insufficienza respiratoria acuta. La mortalità è stata più alta (41,9 % contro 19,3%) nei pazienti trattati con ormone della crescita (dosi di 5,3-8 mg/die) rispetto a quelli trattati con placebo. Non è stata valutata la sicurezza della continuazione del trattamento in pazienti già in terapia sostitutiva per le indicazioni autorizzate e che, contemporaneamente, sviluppano queste condizioni. Pertanto, in pazienti in condizioni critiche acute deve essere valutato il potenziale beneficio della continuazione del trattamento rispetto ai potenziali rischi.

Se una donna che sta assumendo somatropina inizia una terapia orale con estrogeni, può essere necessario aumentare la dose di somatropina per mantenere i livelli sierici di IGF-1 entro i limiti normali per età. Al contrario, se una donna in trattamento con somatropina interrompe la terapia orale con estrogeni, può essere necessario ridurre la dose di somatropina per evitare un eccesso di ormone della crescita e/o eventi avversi (vedere paragrafo 4.5). Se viene modificata la via di somministrazione degli estrogeni (da orale a transdermica o viceversa), la dose di ormone della crescita deve essere nuovamente titolata. Lungo il corso della terapia può essere osservata una sensibilità crescente all'ormone della crescita (espressa come modifica della concentrazione sierica di IGF-1 in base alla dose dell'ormone della crescita), in particolare negli uomini. L'introduzione di un trattamento con somatropina può comportare l'inibizione di 11 β HSD-1 e una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo. Nei pazienti trattati con somatropina, può essere smascherato un ipoadrenalismo centrale (secondario) non diagnosticato in precedenza e può essere richiesta una terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Inoltre, i pazienti trattati con terapia sostitutiva con glucocorticoidi per una precedente diagnosi di ipoadrenalismo possono richiedere un aumento della dose di mantenimento o di carico, dopo l'inizio del trattamento con somatropina (vedere paragrafo 4.5).

A meno che i pazienti con sindrome di Prader-Willi abbiano anche una diagnosi di deficit di ormone della crescita, Humatrope non è indicato per il trattamento a lungo termine di pazienti con deficit di statura dovuto a sindrome di Prader-Willi confermata geneticamente.

Sono stati segnalati casi di apnea notturna e di morte improvvisa in pazienti affetti da sindrome di Prader-Willi con uno o più dei seguenti fattori di rischio dopo che avevano iniziato la terapia con ormone della crescita: obesità grave, storia di ostruzione delle vie respiratorie superiori o apnea notturna, o infezione respiratoria non meglio specificata.

Poiché la somatropina può ridurre la sensibilità all'insulina, i pazienti devono essere controllati per accertare l'esistenza di una intolleranza al glucosio. Nei pazienti con diabete mellito, può essere necessario un aggiustamento della dose di insulina dopo che la terapia con somatropina è iniziata. I pazienti con diabete o con intolleranza al glucosio devono essere attentamente controllati durante la terapia con somatropina.

I pazienti anziani (di età \geq a 65 anni) sono più sensibili all'azione di Humatrope e possono essere più inclini a sviluppare (gravi) reazioni avverse.

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con oltre 80 anni di età.

Non sono disponibili dati relativi ad un trattamento prolungato negli adulti.

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

Nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale si raccomanda di controllare i livelli plasmatici a digiuno di insulina e glicemia prima di iniziare il trattamento e, successivamente, una volta l'anno. Nei pazienti con un aumentato rischio di diabete mellito (ad es. anamnesi familiare di diabete, obesità, grave resistenza all'insulina, acantosi nigricans) deve essere effettuato il test da carico orale di glucosio (OGTT). In caso di presenza di diabete conclamato l'ormone della crescita non deve essere somministrato fino a che il diabete non sia stato stabilizzato con appropriate misure terapeutiche. Successivamente, l'ormone della crescita può venire somministrato controllando con attenzione i parametri metabolici appropriati. Può essere necessario un aumento del dosaggio di insulina.

Nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale si raccomanda di misurare la concentrazione plasmatica di IGF-I prima di iniziare il trattamento e, successivamente, due volte l'anno. Se, dopo ripetute determinazioni, i livelli di IGF-I risultano maggiori di + 2 SD rispetto ai valori di riferimento per sesso, età e stadio di sviluppo puberale, deve essere preso in considerazione il rapporto IGF-I/IGFBP-3 per un eventuale aggiustamento posologico.

Si raccomanda di non iniziare il trattamento con Humatrope nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale e nei bambini con alterata funzione del gene SHOX quando sono prossimi alla pubertà poiché l'esperienza clinica è limitata.

Parte del guadagno staturale ottenuto con l'ormone della crescita nei bambini di bassa statura nati piccoli per l'età gestazionale, può essere perso se il trattamento viene interrotto prima del raggiungimento dell'altezza definitiva.

Pancreatite nei bambini

I bambini trattati con somatropina possono avere un rischio maggiore di sviluppare pancreatite rispetto agli adulti trattati con somatropina. Sebbene rara, la pancreatite deve essere tenuta in considerazione nei bambini trattati con somatropina che presentano dolore addominale.

Progressione della scoliosi nei pazienti in età pediatrica

La scoliosi può progredire in qualsiasi bambino durante la crescita rapida. I segni della scoliosi devono essere monitorati durante il trattamento.

Eccipienti con effetto noto

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio per dose (23 mg), ossia è praticamente privo di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I pazienti con diabete mellito che ricevono contemporaneamente somatropina possono avere bisogno di un aggiustamento delle loro dosi di insulina e/o di altri farmaci anti-iperglicemici.

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce l'effetto di promozione della crescita della somatotropina. Nei pazienti con deficit ACTH deve essere attentamente aggiustata la terapia sostitutiva con glucocorticoidi per evitare qualsiasi effetto inibitorio sulla crescita. L'ormone della crescita diminuisce la conversione del cortisone in cortisolo e può smascherare un ipoadrenalismo centrale non precedentemente rilevato o rendere inefficaci le basse dosi di terapia sostitutiva con glucocorticoidi (vedere paragrafo 4.4).

Nelle donne in trattamento sostitutivo con estrogeni per via orale, può essere richiesta una dose più alta di ormone della crescita per conseguire lo scopo del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

La somatotropina può aumentare nell'uomo l'attività enzimatica del citocromo P450 (CYP) e può portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche e ad una diminuzione di efficacia di farmaci metabolizzati dal CYP3A, come gli steroidi sessuali, i corticosteroidi, la ciclosporina e gli antiepilettici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione animale con Humatrope. Non è noto se Humatrope possa causare un danno fetale in caso di somministrazione durante la gravidanza, oppure se possa alterare la capacità di riproduzione. Humatrope deve essere somministrato in gravidanza solo in caso di effettiva necessità.

Non esistono studi effettuati con Humatrope in donne durante l'allattamento. Non è noto se il farmaco venga escreto nel latte umano; dato che molti farmaci passano nel latte umano, si consiglia molta cautela nel somministrare Humatrope a donne durante l'allattamento.

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

Humatrope non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La seguente tabella riporta gli effetti indesiderati e relative frequenze si basa su studi clinici e sui rapporti spontanei dopo la commercializzazione.

Disturbi del sistema immunitario

Ipersensibilità al solvente (metacresolo/glicerolo): 1%-10%

Ipersensibilità al principio attivo: frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie endocrine

Ipotiroidismo: 1%-10%

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Ginecomastia: < 0,01% nei pazienti pediatrici; 0,1%-1% nei pazienti adulti

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Lieve iperglicemia: 1% nei pazienti pediatrici; 1%-10% nei pazienti adulti

Diabete mellito Tipo 2: 0,1%-1% nei pazienti pediatrici; casi in pazienti adulti sono stati riportati spontaneamente con una frequenza non nota

Resistenza all'insulina

Patologie del sistema nervoso

Ipertensione endocranica benigna: 0,01%-0,1%

Cefalea: > 10% nei pazienti adulti

Insomnia: < 0,01% nei pazienti pediatrici; 1%-10% nei pazienti adulti

Parestesia: 0,01%-0,1% nei pazienti pediatrici; 1%-10% nei pazienti adulti

Sindrome del tunnel carpale: 1%-10% nei pazienti adulti

Patologie vascolari

Ipertensione: < 0,01% nei pazienti pediatrici; 1%-10% nei pazienti adulti

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Dispnea: 1%-10% nei pazienti adulti

Apnea notturna: 1%-10% nei pazienti adulti

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Dolore muscolare localizzato (mialgia): 1%-10% nei pazienti adulti; 0,01%-0,1% nei pazienti pediatrici

Disturbo e dolore articolare (artralgia): > 10% nei pazienti adulti

Progressione della scoliosi: 1%-10% nei pazienti pediatrici

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Debolezza: 0,1%-1%

Dolore nel sito di iniezione (reazione): 1%-10%

Edema (locale o generalizzato): 1%-10% nei pazienti pediatrici; 10% nei pazienti adulti

Esami diagnostici

Glicosuria: < 0,01% nei pazienti pediatrici; 0,01%-0,1% nei pazienti adulti

Pazienti pediatrici

Durante studi clinici condotti su pazienti affetti da deficit di ormone della crescita, circa il 2% di essi ha sviluppato anticorpi contro l'ormone della crescita. Durante studi clinici effettuati su bambine con Sindrome di Turner cui sono state somministrate dosi di Humatrope più alte, fino all'8% delle pazienti ha sviluppato anticorpi contro l'ormone della crescita. La capacità di legame di questi anticorpi è bassa e non è stato osservato un effetto negativo sul ritmo di crescita. Tests per gli anticorpi contro l'ormone della crescita devono essere effettuati in tutti i soggetti che non rispondono alla terapia.

Edema transitorio e di lieve entità è stato osservato in una fase precoce del trattamento.

Leucemia è stata osservata in un numero limitato di bambini che sono stati trattati con ormone della crescita. Comunque non c'è evidenza che l'incidenza della leucemia sia aumentata in coloro che ricevono l'ormone della crescita in assenza di fattori predisponenti.

Pazienti adulti

In pazienti con deficit dell'ormone della crescita ad insorgenza nell'età adulta, nella fase precoce della terapia ed in maniera transitoria sono stati riscontrati edema, mialgia, disturbi articolari ed artralgia.

Pazienti adulti trattati con ormone della crescita, successivamente ad una diagnosi di deficit dell'ormone della crescita effettuata nell'infanzia, hanno riferito la comparsa di effetti indesiderati con meno frequenza di quanto riportato da pazienti con deficit di ormone della crescita ad esordio in età adulta.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa".

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio acuto può causare inizialmente ipoglicemia e, successivamente, iperglicemia.

Il sovradosaggio a lungo termine può dare esito a segni e sintomi di acromegalia, compatibili con i noti effetti dell'eccesso di ormone della crescita umano.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi ed analoghi, codice ATC: H01A C01.

Somatropina è un ormone polipeptidico prodotto con la tecnica del DNA ricombinante. Esso è costituito da 191 residui aminoacidici ed ha un peso molecolare di 22.125 dalton. La sequenza aminoacidica del prodotto è identica a quella dell'ormone somatotropo umano di origine pituitaria ed è sintetizzato da un ceppo di *Escherichia coli* modificato dall'aggiunta del gene per l'ormone della crescita umano.

Gli effetti biologici di Humatrope sono equivalenti a quelli dell'ormone della crescita umano di origine ipofisaria.

La maggiore attività di Humatrope è di stimolare la crescita delle cartilagini epifisarie delle ossa lunghe. In aggiunta, Humatrope favorisce la sintesi proteica cellulare e la ritenzione di azoto.

Humatrope stimola il metabolismo dei lipidi, in quanto provoca un aumento della concentrazione plasmatica degli acidi grassi e del colesterolo HDL ed una riduzione della concentrazione plasmatica del colesterolo totale.

La terapia con Humatrope ha un effetto favorevole sulla composizione corporea nei pazienti con deficit di ormone della crescita, in quanto determina una riduzione dei depositi adiposi ed un incremento della massa magra. Nei pazienti con deficit dell'ormone della crescita la terapia a lungo termine determina un incremento della densità minerale ossea.

Humatrope può indurre insulino-resistenza. L'ormone della crescita umano, somministrato in dosi elevate, può alterare la tolleranza al glucosio.

Dati provenienti da studi clinici effettuati nelle pazienti con Sindrome di Turner indicano che, mentre alcune pazienti possono non rispondere a questo tipo di trattamento, in altre è stato osservato un aumento medio di $3,3 \pm 3,9$ cm rispetto all'altezza prevista.

In uno studio clinico, pazienti con SGA (con età media di $9,5 \pm 0,9$ anni) trattati con una dose di Humatrope di 0,067 mg/kg di peso corporeo al giorno per 2 anni, hanno presentato un guadagno staturale medio in SDS di + 1,2 durante il trattamento. I risultati ottenuti in questo studio con Humatrope sono comparabili con quelli descritti per altre preparazioni di ormone della crescita prodotto con tecnologia ricombinante.

Popolazione pediatrica

E' stato condotto uno studio osservazionale in aperto, multicentrico, denominato GeNeSIS (Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study) come programma di sorveglianza sulla sicurezza post-autorizzativo. I risultati ottenuti in età pediatrica sul guadagno staturale in termini di altezza definitiva espressa in deviazioni standard nelle indicazioni approvate sono: deficit dell'ormone della crescita, $1,39 \pm 1,14$; sindrome di Turner, $0,95 \pm 0,82$; deficit del gene contenente l'omeobox responsabile della bassa statura (SHOX-D), $0,86 \pm 0,91$; piccoli per età gestazionale (SGA), $1,11 \pm 0,96$ ed insufficienza renale cronica (IRC), $0,88 \pm 0,81$ dopo, rispettivamente, $6,0 \pm 3,7$, $6,4 \pm 3,3$, $4,7 \pm 2,6$, $5,4 \pm 3,0$ e $5,8 \pm 2,8$ anni di trattamento con somatropina.

I risultati dello studio osservazionale nel trattamento pediatrico a lungo termine con somatropina (GeNeSIS) hanno incluso dati di 22.311 pazienti trattati con somatropina (63,0% deficit dell'ormone della crescita, 12,7% bassa statura idiopatica, 8,4% sindrome di Turner, 5,7% bambini nati piccoli per l'età gestazionale, 2,6% deficit del gene SHOX, 0,4% insufficienza renale cronica, 5,5% altri e 1,7% cause sconosciute) e sono stati consistenti con il profilo di sicurezza conosciuto di somatropina. Gli obiettivi chiave di sicurezza riguardo all'incidenza di diabete di tipo 2, l'insorgenza di nuovi tumori e la mortalità sono stati valutati confrontandoli con i dati relativi allo stesso periodo del registro generale della popolazione. Diciotto dei 21.448 pazienti trattati con somatropina eleggibili per le analisi hanno sviluppato diabete mellito di tipo 2 nel corso dello studio; tuttavia, 13 dei 18 pazienti avevano pre-esistenti fattori di rischio per il diabete. Il tasso d'incidenza standardizzato (95% CI) per il diabete di tipo 2 nei bambini trattati con somatropina è stato

significativamente elevato [3,77 (da 2,24 a 5,96)], tuttavia l'incidenza di 16,8 casi per 100.000 persone-anno di esposizione è rara. Il tasso d'incidenza standardizzato (95% CI) per i nuovi tumori in qualsiasi sede nei pazienti senza precedente storia di tumore è stato 0,71 (da 0,39 a 1,20), basato su 14 casi. Sono state riportate 45 morti nei pazienti trattati con somatropina.

Il tasso di mortalità standardizzato (95% CI), basato su 42 morti di pazienti in follow-up nello studio, è stato 0,6 (da 0,4 a 0,8) per mortalità da tutte le cause per tutte le diagnosi combinate di bassa statura; solo i sottogruppi diagnostici di pazienti con una storia di deficit organico dell'ormone della crescita, ed in particolare dovuto a precedente forma maligna di tumore, ha avuto un tasso di mortalità standardizzato significativamente elevato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Una dose di 100 µg/kg somministrata a volontari adulti di sesso maschile determina un livello sierico massimo (C_{max}) di circa 55 ng/ml, un'emivita plasmatica ($t_{1/2}$) di quasi 4 ore ed un assorbimento massimo (AUC da 0 all'infinito) di circa 475 ng × h/ml.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Humatrope è l'ormone della crescita umano prodotto con tecnologia ricombinante. Non sono stati riferiti eventi gravi nel corso di studi tossicologici subcronici. Non sono stati effettuati sugli animali con questo ormone della crescita umano (Humatrope) studi a lungo termine che consentano di valutarne l'effetto cancerogeno e la capacità di compromettere la fertilità. Non è stato dimostrato finora un effetto mutageno dovuto a Humatrope.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cartucce contenenti polvere: mannitolo, glicina, sodio fosfato bibasico, acido fosforico e sodio idrossido. Siringhe con solvente: glicerolo, metacresolo, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico e sodio idrossido.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Prima della ricostituzione: 3 anni.

Dopo la ricostituzione: il prodotto può essere conservato fino ad un massimo di 28 giorni a temperatura compresa tra +2°C e +8°C. L'esposizione a temperatura ambiente non deve superare i 30 minuti giornalieri.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Humatrope è disponibile nelle seguenti confezioni:

Humatrope 6 mg: 1 cartuccia (di vetro tipo I) contenente 6 mg di polvere per soluzione iniettabile ed 1 siringa preriempita (di vetro tipo I) con stantuffo (in gomma) e contenente 3,17 ml di soluzione solvente. Confezioni da 1, 5 e da 10.

- Humatrope 12 mg: 1 cartuccia (di vetro tipo I) contenente 12 mg di polvere per soluzione iniettabile ed 1 siringa preriempita (di vetro tipo I) con stantuffo (in gomma) e contenente 3,15 ml di soluzione solvente. Confezioni da 1, 5 e da 10.
- Humatrope 24 mg: 1 cartuccia (di vetro tipo I) contenente 24 mg di polvere per soluzione iniettabile ed 1 siringa preriempita (di vetro tipo I) con stantuffo (in gomma) e contenente 3,15 ml di soluzione solvente. Confezioni da 1, 5 e da 10.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzione per la preparazione e la manipolazione:

Ricostituzione: Ogni cartuccia di Humatrope deve essere ricostituita usando l'apposita siringa con solvente. Per la ricostituzione, unire la cartuccia alla siringa preriempita con solvente ed iniettare tutto il contenuto della siringa preriempita con solvente nella cartuccia stessa. Dopo la ricostituzione, capovolgere con delicatezza la cartuccia su e giù per 10 volte finché il contenuto non sia completamente disciolto. **NON AGITARE**. La soluzione risultante deve apparire limpida e senza materiale precipitato. Se la soluzione è torbida o presenta del materiale precipitato, il contenuto della cartuccia **NON DEVE** essere iniettato.

Le cartucce di Humatrope possono essere usate con sistemi di iniezione a penna compatibili e con marchio CE. Si devono seguire le istruzioni del produttore della penna per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e l'effettuazione della iniezione di Humatrope.

La siringa del solvente deve essere usata una sola volta e, pertanto, deve essere gettata via dopo l'uso. Per ogni somministrazione di Humatrope deve essere utilizzato un ago sterile.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ELI LILLY ITALIA S.p.A.
Via Gramsci, 731/733
50019 Sesto Fiorentino (Firenze)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Humatrope 6 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile - AIC 026962047
Humatrope 12 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile - AIC 026962050
Humatrope 24 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile - AIC 026962062

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 09 Settembre 1997
Data di ultimo rinnovo dell'autorizzazione: 22 Novembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO