

## 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 1,9 mg/ml.

Humatrope 12 mg: la cartuccia contiene 12 mg di somatropina.  
Quando ricostituita, contiene 3,8 mg/ml.

Humatrope 24 mg: la cartuccia contiene 24 mg di somatropina.  
Quando ricostituita, contiene 7,6 mg/ml.

Le concentrazioni dopo ricostituzione sopra riportate costituiscono valori teorici.

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

Humatrope contiene meno di 1 mmol di sodio per dose, in pratica è privo di sodio.

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 prepuberi con insufficienza renale cronica.

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.

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.

### 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**

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

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/m<sup>2</sup> 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.

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/m<sup>2</sup> 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 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/m<sup>2</sup> 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.

#### 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.

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

### 4.3 Controindicazioni

Humatrope non deve essere usato se ci sono segni di neoplasia in fase attiva. Prima di iniziare la terapia con ormone della crescita, le lesioni endocraniche devono essere inattive ed il trattamento anti-tumorale completato. L'uso di Humatrope deve essere interrotto quando venga dimostrata la ripresa della crescita tumorale.

Humatrope non deve essere ricostituito con l'accluso solvente nei soggetti con accertata sensibilità al metacresolo od 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 oppure in pazienti con insufficienza respiratoria acuta (vedere paragrafo 4.4).

### 4.4 Avvertenze particolari e precauzioni di impiego

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, sviluppino queste condizioni. Pertanto, in pazienti in condizioni critiche acute deve essere valutato il potenziale beneficio della continuazione del trattamento rispetto ai potenziali rischi.

A seconda della dose e della via di somministrazione, la terapia con estrogeni può influenzare la risposta al trattamento con l'ormone della crescita. In confronto agli uomini, nelle donne possono essere necessarie dosi più alte dell'ormone della crescita per conseguire un equivalente aumento della concentrazione sierica di IGF-1, soprattutto nelle donne che ricevono terapia sostitutiva con estrogeni per via orale. 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 (vedere paragrafo 4.5). 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.

I pazienti con diabete mellito devono essere attentamente controllati durante il trattamento con Humatrope. Può essere necessario un aggiustamento della dose di insulina.

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.

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 pazienti piccoli per l'età gestazionale 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.

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

#### *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.

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

Dato che l'ormone della crescita umano può indurre uno stato di insulino-resistenza, i pazienti devono essere monitorati per accertare l'esistenza di una intolleranza al glucosio.

Se è richiesta una terapia sostitutiva con glucocorticoidi, il dosaggio e l'adesione alla terapia con glucocorticoidi devono essere attentamente controllati per evitare sia la comparsa di insufficienza surrenalica che l'inibizione degli effetti di stimolazione della crescita. Nei pazienti trattati con somatropina, un iposurrenalismo secondario precedentemente non diagnosticato può essere slatentizzato, richiedendo terapia sostitutiva con glucocorticoidi.

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 somatropina 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 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.

<b><u>Disturbi del sistema immunitario</u></b> Ipersensibilità al solvente (metacresolo/glicerolo): 1%-10%
<b><u>Patologie endocrine</u></b> Ipotiroidismo: 1%-10%
<b><u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u></b> Ginecomastia: < 0,01% nei pazienti pediatrici; 0,1%-1% nei pazienti adulti
<b><u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u></b> Lieve iperglicemia: 1% nei pazienti pediatrici; 1%-10% nei pazienti adulti Resistenza all'insulina
<b><u>Patologie del sistema nervoso</u></b> Ipertensione endocranica benigna: 0,01%-0,1% Cefalea: > 10% nei pazienti adulti Insonnia: < 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
<b><u>Patologie vascolari</u></b> Ipertensione: < 0,01% nei pazienti pediatrici; 1%-10% nei pazienti adulti
<b><u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u></b> Dispnea: 1%-10% nei pazienti adulti Apnea notturna: 1%-10% nei pazienti adulti

<b><u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u></b>
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
<b><u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u></b>
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
<b><u>Esami diagnostici</u></b>
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.

### **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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: 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. I dati di sicurezza a lungo termine sono ancora limitati.

## **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.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento 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**

Marzo 2011