

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Humatrope 6 mg, polvo y disolvente para solución inyectable
Humatrope 12 mg, polvo y disolvente para solución inyectable
Humatrope 24 mg, polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Humatrope 6 mg:	El cartucho contiene 6 mg de somatropina. Una vez reconstituido contiene 2,08 mg/ml.
Humatrope 12 mg:	El cartucho contiene 12 mg de somatropina. Una vez reconstituido contiene 4,17 mg/ml.
Humatrope 24 mg:	El cartucho contiene 24 mg de somatropina. Una vez reconstituido contiene 8,33 mg/ml.

La somatropina se produce mediante técnicas de recombinación del ADN en *Escherichia coli*.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo blanco o blanquecino.

El disolvente es una solución transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Pacientes pediátricos

Humatrope está indicado en el tratamiento a largo plazo de niños con deficiencia de crecimiento debida a una secreción inadecuada de hormona de crecimiento endógena normal.

Humatrope también está indicado en el tratamiento de la talla baja en niñas con Síndrome de Turner, confirmado por análisis cromosómico.

Humatrope también está indicado en el tratamiento del retraso del crecimiento en niños prepúberes con insuficiencia renal crónica.

Humatrope también está indicado en el tratamiento de pacientes con deficiencia de crecimiento asociada a alteraciones del gen SHOX, confirmadas mediante análisis de ADN.

Humatrope también está indicado en el trastorno del crecimiento (talla actual $<-2,5$ SDS y talla parental ajustada <-1 SDS) en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG), con un peso y/o longitud en el momento de su nacimiento por debajo de -2 DE, que no hayan mostrado una recuperación en el crecimiento (velocidad de crecimiento < 0 SDS durante el último año) a los 4 años de edad o posteriormente.

Pacientes adultos

Humatrope está indicado como tratamiento sustitutivo en adultos con deficiencia marcada de hormona de crecimiento.

La definición de deficiencia severa de hormona de crecimiento en pacientes adultos se basa en la existencia de una patología conocida en el área hipotálamo-hipofisaria y de la deficiencia conocida de, al menos, una hormona hipofisaria que no sea la prolactina. Estos pacientes deben ser sometidos a una única prueba de estímulo para diagnosticar o excluir la deficiencia de hormona de crecimiento. En pacientes con deficiencia aislada de GH de inicio en la infancia (sin evidencia de patología hipotálamo-hipofisaria o irradiación craneal), se deben recomendar dos pruebas de estímulo, excepto en aquellos casos que presenten una concentración baja de IGF-I <-2 SDS, en los que se puede considerar una única prueba de estímulo. El punto de corte de la prueba de estímulo debe ser estricto.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis y la pauta posológica debe ser individualizada para cada paciente; sin embargo para:

Deficiencia de hormona de crecimiento en pacientes pediátricos

La dosis recomendada es de 0,025-0,035 mg/kg de peso corporal al día administrado por inyección subcutánea. Esto equivale aproximadamente a 0,7-1,0 mg/m² de superficie corporal al día.

Deficiencia de hormona de crecimiento en pacientes adultos

La dosis inicial recomendada es de 0,15 – 0,30 mg/día. En pacientes obesos o de mayor edad puede necesitarse una dosis de comienzo menor.

Esta dosis debe incrementarse de forma gradual según las necesidades individuales de cada paciente en base a la respuesta clínica y a las concentraciones séricas de IGF-I.

La dosis diaria total no suele ser superior a 1 mg.

Las concentraciones de IGF-I deben mantenerse por debajo del límite superior de la normalidad para sujetos de la misma edad.

Se debe utilizar la dosis mínima efectiva y las dosis necesarias pueden disminuir según aumenta la edad.

Las mujeres pueden precisar dosis más altas que los hombres, mostrando los hombres un incremento de la sensibilidad al IGF-I con el tiempo. Esto significa que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente las que reciben terapia con estrógenos por vía oral, reciban un tratamiento insuficiente mientras que los hombres reciban un tratamiento excesivo.

Se debe reducir la dosis de somatropina en casos de edema persistente o parestesia grave, para evitar el desarrollo del síndrome del túnel carpiano (ver sección 4.8).

Pacientes con Síndrome de Turner

La dosis recomendada es de 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal al día por inyección subcutánea, administrada preferentemente por la tarde.

Esto equivale aproximadamente a 1,4 mg/m² de superficie corporal al día.

Pacientes pediátricos prepúberes con Insuficiencia Renal Crónica

La dosis recomendada es de 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal al día, administrada por inyección subcutánea.

Pacientes pediátricos con alteraciones del gen SHOX

La dosis recomendada es de 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal al día, administrada por inyección subcutánea.

Pacientes pediátricos nacidos Pequeños para su Edad Gestacional (PEG)

La dosis recomendada es de 0,035 mg/kg de peso corporal al día (equivalente a 1 mg/m² de superficie corporal al día) administrada por inyección subcutánea, hasta alcanzar la talla final (ver sección 5.1). El tratamiento debe interrumpirse después del primer año de tratamiento, si la velocidad de crecimiento está por debajo de +1,0 SDS. El tratamiento debe interrumpirse si la velocidad de crecimiento es < 2cm/año y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es > 14 años (niñas) o >16 años (niños), correspondiente al cierre de las placas de crecimiento epifisario.

Forma de administración

Humatrope se administra, después de la reconstitución, por inyección subcutánea.

Los puntos de inyección subcutánea deben alternarse para evitar lipoatrofia.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

No se empleará somatropina si se observa cualquier signo de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deberán estar inactivos y el tratamiento oncológico deberá haberse completado antes de iniciar el tratamiento con GH. Deberá interrumpirse el tratamiento si se observan signos de actividad tumoral.

En pacientes con sensibilidad conocida a metacresol o a glicerol, Humatrope no debe ser reconstituido con el disolvente que le acompaña.

No se debe utilizar Humatrope para incrementar el crecimiento en niños con las epífisis cerradas.

No se debe tratar con hormona de crecimiento a pacientes con enfermedades agudas graves causadas por complicaciones secundarias a cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, politraumatizados o pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

No deberá superarse la dosis máxima diaria recomendada (ver sección 4.2).

Los pacientes pediátricos que fueron tratados con hormona de crecimiento durante su infancia hasta alcanzar la talla final, deben ser reevaluados tras el cierre de las epífisis para confirmar la deficiencia de hormona de crecimiento antes de comenzar el tratamiento sustitutivo con la dosis recomendada para adultos.

El diagnóstico y el tratamiento con Humatrope deben ser iniciados y controlado por médicos apropiadamente cualificados y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento.

Hasta el momento, no existe evidencia que sugiera que el tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento afecte a la tasa de recurrencia o de crecimiento de neoplasias intracraneales residuales. Sin embargo, la práctica clínica habitual requiere realizar regularmente estudios de imagen en pacientes con antecedentes de patología hipofisaria. Se recomienda la realización de un escáner basal en estos pacientes antes de instaurar un tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento.

En niños supervivientes de cáncer en la infancia, se ha comunicado un mayor riesgo de una segunda neoplasia (benigna o maligna) en pacientes tratados con somatropina. Los tumores intracraneales, particularmente, fueron los más comunes de éstos.

En caso de cefalea intensa o recurrente, problemas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar examen de fondo de ojo para descartar edema de papila. Si se confirma el edema de papila, debe considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento.

Actualmente no existe un criterio establecido sobre la actitud clínica que debe adoptarse en los pacientes cuya hipertensión intracraneal ha remitido. Si se reinstaura el tratamiento con hormona de crecimiento, es necesario vigilar la aparición de síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con enfermedades endocrinológicas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, pueden presentar una mayor incidencia de epifisiolisis. La aparición de cojera en un niño durante el tratamiento con hormona de crecimiento debe ser evaluada.

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede, por lo tanto, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Por ello, se debe monitorizar la función tiroidea en todos los pacientes.

En pacientes con hipopituitarismo que reciben somatropina se debe monitorizar cuidadosamente el tratamiento sustitutivo estándar.

En los pacientes pediátricos, el tratamiento debe mantenerse hasta alcanzar la talla final. Es aconsejable no exceder la dosis recomendada dados los riesgos potenciales de acromegalia, hiperglucemia y glucosuria.

Antes de establecer un tratamiento con somatropina para casos de retraso del crecimiento, secundario a insuficiencia renal crónica, es necesario someter al paciente a observación durante un año para verificar el trastorno del crecimiento. Se debe haber establecido un tratamiento conservador para la insuficiencia renal (que incluye control de la acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional durante un año previo al tratamiento), que se ha de mantener durante el tratamiento. Hay que interrumpir el tratamiento con somatropina en el momento del trasplante renal.

Los efectos de la hormona de crecimiento sobre la evolución de pacientes graves se estudiaron en dos ensayos clínicos controlados con placebo, en los que participaron 522 pacientes adultos con complicaciones secundarias a cirugía a corazón abierto o cirugía abdominal, politraumatismos o insuficiencia respiratoria aguda. Entre los pacientes tratados con hormona de crecimiento (dosis de 5,3 a 8 mg/día) la mortalidad fue superior (41,9% frente a 19,3%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo. No se ha establecido la seguridad de mantener el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes que la estaban recibiendo por una indicación autorizada y que desarrollaron este tipo de enfermedades. Por lo tanto, deberá valorarse el potencial riesgo/beneficio de mantener el tratamiento en pacientes que presenten enfermedades críticas agudas.

Si una mujer en tratamiento con somatropina empieza terapia con estrógenos por vía oral, es posible que necesite aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal adecuado para la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina suspende el tratamiento con estrógenos orales, es posible que deba reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o efectos secundarios (ver sección 4.5). Si se realiza un cambio en la vía de administración de los estrógenos (oral a transdérmico o viceversa) la dosis de hormona de crecimiento debe ser nuevamente ajustada. Con el tiempo, puede llegar a observarse un aumento de la sensibilidad a la hormona de crecimiento (expresada como el cambio en la IGF-I sérica por dosis de hormona de crecimiento), especialmente en hombres.

La introducción del tratamiento con somatropina puede provocar la inhibición de 11β HSD-1 y reducción de las concentraciones de cortisol sérico. En pacientes tratados con somatropina, puede quedar enmascarada una insuficiencia suprarrenal de origen central (secundaria), previamente no diagnosticada que precise terapia de sustitución con glucocorticoides. Asimismo, los pacientes tratados con terapia sustitutiva con glucocorticoides por insuficiencia suprarrenal previamente diagnosticada, pueden precisar un incremento de sus dosis de estrés o de mantenimiento, tras el inicio del tratamiento con somatropina (ver sección 4.5).

A no ser que los pacientes con síndrome de Prader-Willi también sean diagnosticados de deficiencia de hormona de crecimiento, Humatrope no está indicado para el tratamiento de pacientes con problemas de crecimiento secundarios al síndrome de Prader-Willi genéticamente confirmado.

Ha habido informes de apnea del sueño y muerte súbita tras iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Prader Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad grave, historia de obstrucción de la vía aérea superior o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Ya que la somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, los pacientes deben ser monitorizados para descartar intolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina puede

necesitar ser ajustada tras la instauración de la terapia con somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa, deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia con somatropina.

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) son más sensibles a la acción de Humatrope, pudiendo ser más propensos a desarrollar acontecimientos adversos (graves).

La experiencia en pacientes de edades superiores a 80 años es limitada.

No se tiene experiencia con tratamientos prolongados en adultos.

Antes de comenzar el tratamiento en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional, se deben descartar otros problemas médicos o tratamientos que pudieran ser causa de su trastorno de crecimiento.

En niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional, se recomienda antes de comenzar el tratamiento, medir en ayunas la insulina en plasma y la glucosa en sangre y posteriormente hacerlo cada año. En pacientes con riesgo aumentado de padecer diabetes mellitus (p. ej., antecedentes familiares de diabetes, obesidad, resistencia grave a la insulina, acantosis nigricans), se deben realizar pruebas de tolerancia oral a la glucosa (TTOG). Si se detecta diabetes, no se debe administrar hormona de crecimiento hasta que los pacientes hayan sido estabilizados en el cuidado de la diabetes. Posteriormente, la hormona de crecimiento puede ser administrada con una monitorización cuidadosa del control metabólico de la diabetes. Puede ser necesario un incremento en la dosis de insulina.

En niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional, se recomienda comprobar los niveles de IGF-I antes de comenzar el tratamiento y posteriormente hacerlo dos veces al año. Si en controles repetidos los niveles de IGF-I estuvieran por encima de +2 DE, en comparación con los valores de referencia para la edad, el sexo y el estadio puberal, se debe tener en cuenta la relación IGF-I / IGF BP-3 para considerar el ajuste de la dosis.

No se recomienda el inicio del tratamiento con Humatrope cerca del inicio de la pubertad ni en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional ni en niños con deficiencia del gen SHOX, pues la experiencia existente es limitada.

Parte de la ganancia de talla obtenida con el tratamiento con hormona de crecimiento en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional puede perderse si se interrumpe el tratamiento antes de alcanzar la talla final.

Pancreatitis

A pesar de que la pancreatitis es rara, debe ser considerada en pacientes tratados con somatropina que presenten dolor abdominal, especialmente en niños.

Progresión de escoliosis en pacientes pediátricos

La escoliosis puede progresar en cualquier niño durante el crecimiento rápido. Los signos de escoliosis deben ser monitorizados durante el tratamiento.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente exento de sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los pacientes con diabetes mellitus que reciben somatropina de forma concomitante, pueden requerir un ajuste de sus dosis de insulina y/u otros agentes anti-hiperglucemiantes.

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe el efecto promotor del crecimiento de somatropina. En los pacientes con deficiencia de ACTH debe reajustarse cuidadosamente el tratamiento de sustitución con glucocorticosteroides, con el fin de evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento. La hormona de crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar una insuficiencia suprarrenal de origen central previamente no descubierta o hacer que las dosis bajas de sustitución de glucocorticoides sean inefectivas (ver sección 4.4).

En mujeres con terapia de sustitución de estrógenos por vía oral, puede ser necesaria una dosis más alta de hormona de crecimiento para alcanzar el objetivo del tratamiento (ver sección 4.4).

La somatropina puede aumentar la actividad enzimática del citocromo P450 (CYP) en humanos pudiendo resultar en una reducción de las concentraciones plasmáticas y una disminución de la efectividad de los medicamentos metabolizados por el CYP3A tales como los esteroides sexuales, corticoesteroides, la ciclosporina y los anticonvulsivantes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios sobre reproducción animal con Humatrope. No se conoce si Humatrope puede ocasionar daños al feto cuando se administra a una mujer gestante o si puede afectar a la capacidad reproductora. Humatrope únicamente puede administrarse a una mujer embarazada en casos claramente necesarios.

No se han efectuado estudios con Humatrope en mujeres lactantes. Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna. Dado que múltiples medicamentos se excretan en la leche materna, debe tenerse precaución cuando se administre Humatrope a una mujer en período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Humatrope no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La siguiente tabla de reacciones adversas y frecuencias se ha realizado en base a los ensayos clínicos y a los acontecimientos adversos comunicados tras la comercialización.

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad al disolvente (metacresol/glicerol): 1%-10%

Hipersensibilidad al principio activo: Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos endocrinos

Hipotiroidismo: 1%-10%

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Ginecomastia: 0,1% - 1%

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Hiper glucemia leve: 1% en niños, 1%-10% en adultos

Diabetes mellitus tipo 2: 0,1 % - 1 % en niños; se han notificado de forma espontánea casos en adultos con una frecuencia no conocida

Resistencia a la insulina

Trastornos del sistema nervioso

Hipertensión intracraneal benigna: 0,01%-0,1%

Cefalea: >10% en adultos

Insomnio: <0,01% en niños; 1%-10% en adultos

Parestesia: 0,01%-0,1% en niños; 1% -10% en adultos

Síndrome del túnel carpiano: 1% - 10% en adultos

Trastornos vasculares

Hipertensión: <0,01% en niños; 1%-10% en adultos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea: 1 %-10 % en adultos

Apnea del sueño: 1 %-10 % en adultos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Dolor muscular localizado (mialgia):1%-10% en adultos, 0,01 % - 0,1 % en niños

Alteraciones articulares (artralgia): >10% en adultos

Progresión de la escoliosis: 1% -10% en niños

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Debilidad: 0,1-1%

Dolor en el lugar de la inyección (reacción): 1%-10%

Edema (local y generalizado): 1%-10% en niños; 10% en adultos

Exploraciones complementarias

Glucosuria: <0,01% en niños; 0,01%-0,1% en adultos

Pacientes pediátricos

En ensayos clínicos en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, aproximadamente un 2% de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a la hormona de crecimiento. En ensayos clínicos en pacientes con Síndrome de Turner, donde se administraron dosis más elevadas, hasta un 8% de las pacientes desarrollaron anticuerpos frente a la hormona de crecimiento. La capacidad de fijación de estos anticuerpos fue baja y no afectó negativamente al crecimiento. En todo paciente que no responda al tratamiento, deben determinarse los anticuerpos anti-hormona de crecimiento.

Se ha observado edema transitorio y leve de forma precoz durante el tratamiento.

Se ha notificado leucemia en un pequeño número de niños que han sido tratados con hormona de crecimiento. Sin embargo, no existe evidencia de que la incidencia de leucemia aumente en sujetos sin factores predisponentes que reciben hormona de crecimiento.

Pacientes adultos

En pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento de aparición en la edad adulta, se ha descrito la aparición de edema, mialgias, artralgias y alteraciones articulares en fases tempranas del tratamiento, que tendían a ser transitorias.

Los pacientes adultos tratados con hormona de crecimiento y diagnosticados de deficiencia de dicha hormona en la infancia, experimentan reacciones adversas con menos frecuencia que los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento aparecida en la edad adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis aguda puede conducir inicialmente a una hipoglucemia seguida de hiperglucemia. La sobredosificación crónica puede dar lugar a signos y síntomas de acromegalia, en consonancia con los efectos conocidos del exceso de hormona de crecimiento humana.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos, código ATC: H01A C01

La somatropina es una hormona polipeptídica producida mediante técnicas de recombinación del ADN. Tiene 191 aminoácidos y un peso molecular de 22.125 daltons. La secuencia de aminoácidos del producto es idéntica a la de hormona de crecimiento humana de origen hipofisario. Se sintetiza en una cepa de *Escherichia coli* que ha sido modificada añadiendo el gen de la hormona de crecimiento humana.

Los efectos biológicos de Humatrope son equivalentes a los de la hormona de crecimiento de origen hipofisario.

El efecto más destacado de Humatrope es estimular el cartílago de crecimiento de los huesos largos. Además, promueve la síntesis proteica celular y la retención de nitrógeno.

Humatrope estimula el metabolismo lipídico: aumenta los ácidos grasos plasmáticos y el HDL-colesterol y disminuye el colesterol total en plasma.

El tratamiento con Humatrope tiene un efecto beneficioso sobre la composición corporal en pacientes con deficiencia en hormona de crecimiento pues reduce la masa grasa corporal y aumenta la masa magra. El tratamiento a largo plazo de pacientes deficientes en hormona de crecimiento aumenta la densidad mineral ósea.

Humatrope puede inducir resistencia insulínica. Dosis elevadas de hormona de crecimiento humana pueden alterar la tolerancia a la glucosa.

Los datos disponibles hasta ahora de ensayos clínicos en pacientes con Síndrome de Turner indican que, aunque algunas pacientes no responden a este tratamiento, se ha observado un incremento sobre la talla pronosticada, con una media de $3,3 \pm 3,9$ cm.

En un ensayo clínico, los pacientes nacidos PEG (edad media $9,5 \pm 0,9$ años) que fueron tratados con Humatrope a dosis de $0,067$ mg/kg de peso al día durante dos años, mostraron un aumento medio de talla de $+1,2$ SDS durante el tratamiento. Los resultados obtenidos en este ensayo con Humatrope, son comparables a los descritos con otras preparaciones de hormona de crecimiento recombinante.

Población pediátrica

Un estudio abierto, multicéntrico observacional GeNeSIS (Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study) fue establecido como un programa posautorización de vigilancia de seguridad. Los datos pediátricos sobre el aumento de la puntuación de la desviación estándar de la talla final en las indicaciones autorizadas son:

Deficiencia de hormona de crecimiento, $1,39 \pm 1,14$; Síndrome de Turner, $0,95 \pm 0,82$; talla baja homeobox conteniendo alteraciones del gen (SHOX-D), $0,86 \pm 0,91$; pequeños para su edad gestacional, $1,11 \pm 0,96$ e insuficiencia renal crónica, $0,88 \pm 0,81$ tras $6,0 \pm 3,7$, $6,4 \pm 3,3$, $4,7 \pm 2,6$, $5,4 \pm 3,0$ y $5,8 \pm 2,8$ años de tratamiento con somatropina, respectivamente.

Los resultados del estudio observacional a largo plazo (GeNeSIS) del tratamiento pediátrico con somatropina incluyeron datos de 22.311 pacientes tratados con somatropina (63,0% deficiencia de hormona de crecimiento, 12,7% talla baja idiopática, 8,4% Síndrome de Turner, 5,7% niños nacidos pequeños para su edad gestacional, 2,6% deficiencia del gen SHOX, 0,4% insuficiencia renal crónica, 5,5% otros y 1,7% no conocidos) y fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de somatropina. Los objetivos principales de seguridad, de incidencia de diabetes tipo 2, de cáncer de nueva aparición y mortalidad fueron evaluados comparándolos con los datos de registro de la población general contemporánea.

Dieciocho de los 21.448 pacientes tratados con somatropina elegibles para el análisis desarrollaron diabetes mellitus tipo 2 en el estudio; sin embargo, 13 de los 18 pacientes habían notificado factores de riesgo de diabetes preexistentes.

La tasa estandarizada de incidencia (95% IC) para diabetes tipo 2 en niños tratados con somatropina fue significativamente elevada [3,77 (2,24 a 5,96)], pero la incidencia en 16,8 casos por 100.000 personas-año de exposición es rara. La tasa estandarizada de incidencia (95% IC) para los tumores primarios de todas las localizaciones en pacientes sin antecedentes previos de cáncer fue de 0,71 (0,39 a 1,20), basados en 14 casos. Se notificaron 45 muertes en pacientes tratados con somatropina.

La tasa estandarizada de mortalidad (95% IC), basada en 42 muertes en pacientes que tuvieron seguimiento durante el estudio, fue de 0,6 (0,4 a 0,8) para las causas de mortalidad para todos los diagnósticos de talla baja combinados; solo los subgrupos de diagnóstico de pacientes con antecedentes de deficiencia de hormona de crecimiento orgánica, y en particular debido a una neoplasia maligna previa, tenían una tasa de mortalidad estandarizada significativamente elevada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Una dosis de 100 µg/kg a voluntarios adultos varones, produce una concentración máxima sérica (C_{max}) de aproximadamente 55 ng/ml, tiene una vida media (t_{1/2}) de cerca de 4 horas y una absorción máxima (AUC_[0 a ∞]) de aproximadamente 475 ng * hr/ml.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Humatrope es hormona de crecimiento humana sintetizada por técnicas de recombinación del ADN. No se han notificado acontecimientos serios en estudios toxicológicos a medio plazo. No se han llevado a cabo estudios a largo plazo de carcinogenicidad y efectos sobre la fertilidad con Humatrope en animales. No existe evidencia hasta la fecha de que Humatrope induzca mutagenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cartuchos de polvo: manitol, glicina, fosfato sódico dibásico, ácido fosfórico e hidróxido de sodio.

Jeringa de disolvente: glicerol, metacresol, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con ningún otro medicamento.

6.3. Periodo de validez

Antes de su reconstitución: 3 años.

Después de su reconstitución: el producto puede ser conservado durante un máximo de 28 días entre 2°C y 8°C. La exposición diaria a la temperatura ambiente no debe superar los 30 minutos.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Humatrope está disponible en las siguientes presentaciones:

- | | |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Humatrope 6 mg: | 1 cartucho (vidrio tipo I) con 6 mg de polvo para solución inyectable y 3,17 ml de disolvente en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con un émbolo (de goma). Envases de 1, 5 y 10 unidades. |
| Humatrope 12 mg: | 1 cartucho (vidrio tipo I) con 12 mg de polvo para solución inyectable y 3,15 ml de disolvente en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con un émbolo (de goma). Envases de 1, 5 y 10 unidades. |
| Humatrope 24 mg: | 1 cartucho (vidrio tipo I) con 24 mg de polvo para solución inyectable y 3,15 ml de disolvente en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con un émbolo (de goma). Envases de 1, 5 y 10 unidades. |

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la preparación y manipulación

Reconstitución: Cada cartucho de Humatrope debe ser reconstituido usando el disolvente de la jeringa acompañante. Para la reconstitución, fije el cartucho a la jeringa de disolvente precargada y después inyecte la totalidad del contenido de la jeringa precargada en el cartucho. La aguja del disolvente facilita que el disolvente se dirija hacia la pared del cartucho. Tras la reconstitución, invierta suavemente el cartucho hacia arriba y hacia abajo 10 veces hasta que su contenido se disuelva por completo. La solución **NO DEBE AGITARSE**. La solución resultante debe ser transparente y libre de partículas. Si la solución es turbia o contiene partículas, **NO SE DEBE** inyectar.

Los cartuchos de Humatrope se pueden utilizar conjuntamente con dispositivos para inyección tipo pluma, compatibles, con marcado CE. Para cargar el cartucho, ajustar la aguja y administrar la inyección de Humatrope, se deben seguir las instrucciones del fabricante de cada pluma.

La jeringa para el disolvente es de un solo uso. Se debe desechar después de su utilización. Deberá utilizarse una aguja estéril para cada administración de Humatrope.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lilly, S.A., Avda. de la Industria nº 30. 28108 Alcobendas, Madrid.

Humatrope está actualmente aprobado en toda la Unión Europea. Los titulares de las autorizaciones de comercialización en cada Estado miembro son las correspondientes afiliadas de la compañía Lilly o los comercializadores autorizados.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Las presentaciones de Humatrope están registradas en España con los siguientes números: Humatrope 6 mg: 60.421; Humatrope 12 mg: 60.422 y Humatrope 24 mg: 60.423.

Humatrope se registró según el antiguo procedimiento de concertación número 13. Los números de la autorización de comercialización son distintos en cada Estado miembro.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 de abril de 1994

Fecha de la última revalidación: 22 de noviembre de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1/Julio/2021