

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZOMACTON 4 mg (12 UI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă conține 4 mg (12 UI) somatropină*

* produsă prin inginerie genetică din *E. coli*

O fiolă cu solvent pentru soluție injectabilă conține: clorură de sodiu, alcool benzilic 31,5 mg, apă pentru preparate injectabile.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulberea: pulbere de culoare albă sau aproape albă.

Solventul: soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zomacton este indicat în tratamentul de lungă durată al copiilor:

- cu deficit de creștere produs de insuficiența hormonului somatotrop.
- cu deficit de creștere produs de disgenezia gonadală (sindrom Turner), confirmată prin analiză cromozomială.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Deficitul creșterii, produs de insuficiența hormonului somatotrop (nanism hipofizar): doza uzuală recomandată este de 0,17-0,23 mg somatropină/kg, echivalent cu 4,9-6,9 mg/m² pe săptămână divizată în 6-7 prize de injecții subcutanate, corespunzând la 0,02-0,03 mg somatropină/kg și pe zi sau 0,7-1,0 mg/m² și pe zi.

Doza maximă recomandată care nu trebuie depășită este de 0,27 mg/kg sau 8 mg/m², corespunzând la 0,04 mg/kg pe zi.

Sindrom Turner: doza uzuală recomandată este de 0,33 mg somatropină/kg și pe săptămână, echivalent cu 9,86 mg/m² divizată în 6-7 prize de injecții subcutanate, corespunzând la 0,05 mg /kg și pe zi sau 1,40-1,63 mg/m² și pe zi.

Mod de administrare

Zomacton trebuie prescris doar de către medici specialiști care posedă cunoștințe despre indicația terapeutică pentru care a fost recomandat.

Doza trebuie individualizată, stabilindu-se în funcție de răspunsul pacientului la tratament.

Durata tratamentului, în mod obișnuit de câțiva ani, depinde de maximul de beneficiu terapeutic dorit.

Administrarea subcutanată poate provoca reducerea sau creșterea țesutului adipos subiacent de la nivelul locului de administrare. Din această cauză se recomandă alternarea locurilor de administrare.

4.3 Contraindicații

Zomacton nu se administrează prematurilor sau nou-născuților, deoarece solventul conține alcool benzilic.

Hipersensibilitate la somatropină sau la oricare dintre excipienți.

Somatropina nu trebuie administrată la pacienții care prezintă semne de tumori active. Tumorile intracraniene trebuie să fie inactive, iar terapia antitumorală trebuie să se fi încheiat înainte de instituirea tratamentului cu hormon de creștere. Tratamentul trebuie întrerupt dacă apar semne de creștere tumorală.

Somatropina nu trebuie utilizată pentru stimularea creșterii la copii ale căror epifize de creștere s-au închis.

Nu trebuie tratați cu somatropină pacienții cu boli critice acute care suferă complicații în urma intervențiilor chirurgicale pe cord deschis, intervențiilor chirurgicale abdominale, traumatismelor multiple cauzate de accidente, insuficienței respiratorii acute sau afecțiunilor similare.

La copiii cu boală renală cronică, tratamentul cu somatropină trebuie oprit în momentul efectuării transplantului renal.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

A nu se depăși doza zilnică maximă recomandată (vezi pct. 4.2).

Tratamentul cu Zomacton va fi efectuat sub supravegherea unui medic endocrinolog cu experiență în tratamentul nanismului hipofizar.

Deoarece conține alcool benzilic, Zomacton nu trebuie administrat la prematuri sau nou-născuți. Alcoolul benzilic poate provoca reacții toxice și anafilactoidice la sugari și copii sub 3 ani.

Zomacton nu este indicat în tratamentul pe termen lung la copii cu deficit de creștere din cauza sindromului Prader-Willi, confirmat prin analiza genetică, cu excepția situațiilor în care aceștia sunt diagnosticați și cu deficit de hormon de creștere.

S-au raportat cazuri de apnee în somn și moarte subită după inițierea tratamentului cu hormon de creștere la copii cu sindrom Prader-Willi care prezentau unul sau mai mulți din următorii factori de risc: obezitate severă, istoric de obstrucție a căilor respiratorii superioare sau apnee în somn, sau infecții respiratorii nediate diagnosticate.

Având în vedere că somatropina poate reduce sensibilitatea la insulină, pacienții trebuie monitorizați pentru a dovedi intoleranța la glucoză. În cazul pacienților cu diabet zaharat, ar putea fi necesară ajustarea dozei de insulină după inițierea tratamentului cu un produs care conține somatropină. Pacienții cu diabet sau intoleranță la glucoză trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului cu somatropină. Se recomandă de asemenea prudență în utilizarea Zomacton la pacienții cu antecedente familiale care îi predispun la această boală.

Ca în cazul tuturor produselor care conțin somatropină, un procent redus de pacienți poate dezvolta anticorpi la somatropină. Capacitatea de legare a acestor anticorpi este scăzută și nu are niciun efect asupra ritmului de creștere. Testele de anticorpi anti-somatropină trebuie efectuate la orice pacient care nu răspunde la tratament.

Hormonul de creștere mărește conversia extratiroidiană a T4 la T3 și poate astfel să demaște hipotiroidismul incipient. Prin urmare, monitorizarea funcției tiroidiene este necesară la toți pacienții. La pacienții cu hipofuncție hipofizară, terapia standard de substituție trebuie monitorizată atent când se administrează tratament cu somatropină.

La pacienții cu insuficiență hipofizară secundară unei leziuni intracraniene sunt necesare controale regulate pentru evaluarea afecțiunii de bază.

Tratamentul cu somatropină trebuie întrerupt dacă se constată agravarea afecțiunii.

Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de boli maligne, deoarece semnele și simptomele pot să reapară.

Somatropina poate induce uneori insuficiență tiroidiană. Hipotiroidismul netratat corespunzător scade eficiența tratamentului cu somatropină. Pe toată perioada tratamentului este necesară supravegherea funcției tiroidiene și, în caz de hipotiroidism trebuie instituit tratamentul corespunzător.

Au fost raportate rare cazuri de apariție a hipertensiunii intracraniene.

Examenul fundului de ochi pentru depistarea edemului papilar trebuie efectuat la inițierea tratamentului și, periodic, pe tot parcursul acestuia, în special la pacienții care prezintă cefalee recurentă, tulburări de vedere, greață sau vomă (simptomatologie ce poate indica apariția hipertensiunii intracraniene). Dacă edemul papilar este confirmat, diagnosticul de hipertensiune intracraniană trebuie luat în considerare, iar tratamentul cu hormon de creștere va fi întrerupt. În prezent, nu există dovezi suficiente pentru a orienta decizia clinică în cazul pacienților cu hipertensiune intracraniană rezolvată. Dacă se reia tratamentul cu hormon de creștere, este necesară o monitorizare atentă a simptomelor de hipertensiune intracraniană.

La un număr mic de pacienți cu deficit de hormon de creștere, dintre care unii au fost tratați cu somatropină, au fost semnalate cazuri de leucemie. Cu toate acestea, nu există dovezi că incidența leucemiei crește la pacienții tratați cu hormon de creștere în lipsa factorilor de predispoziție.

Luxațiile de cap femural apar mai frecvent la bolnavii cu endocrinopatii. Pacienții tratați cu somatropină care prezintă claudicații, dureri de șold sau de genunchi trebuie examinați de un medic specialist.

Tratamentul cu somatropină trebuie întrerupt înaintea transplantului renal.

Scolioza poate avansa la copiii cu creștere rapidă, de aceea semnele scoliozei trebuie urmărite în timpul tratamentului cu somatropină.

Efectele tratamentului cu hormon de creștere au fost observate în cadrul a două studii clinice controlate placebo care au inclus 522 pacienți adulți cu complicații acute critice, ca urmare a unor intervenții chirurgicale pe cord deschis, intervenții chirurgicale abdominale, politraumatisme prin accidentare, insuficiență respiratorie acută. Mortalitatea a fost crescută 42% la pacienții tratați cu hormon de creștere față de 19% la pacienții tratați cu placebo. Deoarece nu există date despre siguranța administrării de hormon de creștere la pacienții cu afecțiuni acute severe, continuarea tratamentului în aceste situații trebuie făcută după evaluarea raportului beneficiu terapeutic-risc potențial implicat.

La toți pacienții cu afecțiuni acute, beneficiu terapeutic trebuie să depășească riscul potențial implicat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul concomitent cu glucocorticoid inhibă efectele de stimulare a creșterii a produselor care conțin somatropină. În cazul pacienților cu deficit de ACTH terapia de substituție cu glucocorticoid trebuie ajustată atent pentru a se evita efectul inhibitor asupra hormonului de creștere.

Dozele mari de estrogeni, hormoni androgeni sau anabolizante steroidiene pot accelera procesul de maturare osoasă, favorizând oprirea creșterii în înălțime.

Somatropina are efect antagonist competitiv față de insulină, ceea ce obligă uneori la creșterea dozei de insulină la copiii diabetici care sunt tratați concomitent cu Zomacton.

Date din studiile de interacțiune efectuate la adulții tratați cu hormon de creștere arată că somatropina poate crește clearance-ul medicamentelor metabolizate pe calea citocromului P4503A4, cum ar fi steroizi, corticosteroizi, anticonvulsivante, ciclosporină, rezultând concentrații plasmatice reduse ale acestora. Semnificația clinică a acestui efect nu este cunoscută.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Pe baza studiilor asupra funcției de reproducere efectuate la animale cu produse care conțin somatropină, nu există dovezi în sensul unui risc crescut de reacții adverse pentru embrion sau fetus.

Nu există informații pe baza utilizării somatropinei la animale în timpul gestației. (Vezi pct. 5.3)

Prin urmare, produsele care conțin somatropină nu sunt recomandate în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Nu s-au efectuat până în prezent studii clinice cu produse care conțin somatropină la femeile care alăptează. Nu se cunoaște dacă somatropina este excretat în laptele matern. Prin urmare se impune prudență în administrarea produselor care conțin somatropină la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Medicamentele care conțin somatropină nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Au fost raportate cazuri rare de reacții adverse cum ar fi eritem, prurit, durere la locul injecției. Injectarea repetată subcutanată a hormonului de creștere în același loc poate produce fenomene de lipodistrofie - se recomandă schimbarea locului injecției de fiecare dată.

Clasa organ sistem	Foarte frecvente (>1/10)	Frecvente (>1/100, <1/10)	Mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100)	Rare (>1/10000, <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie		
Tulburări cardiace			Tahicardie, (adulți) hipertensiune	(copii) hipertensiune	
Tulburări acustice și vestibulare			Amețeală		
Tulburări endocrine		Hipotiroidism			
Tulburări oculare			Edem papilar, diplopie		
Tulburări gastro-intestinale			Vomă, durere abdominală, flatulență, greață	Diaree	
Tulburări generale și la nivelul locului	(Adulți) edem, (adulți)	(copii) edem, (copii) edem periferic, reacții la	Senzație de slăbiciune, atrofie la nivelul locului de injecție, hemoragie		

de administrare	edem periferic,	nivelul locului de injectare, astenie	la nivelul locului de injectare, umflătură la nivelul locului de injectare, hipertrofie		
Tulburări ale sistemului imun		Formare de anticorpi			
Investigații diagnostice				Modificări ale rezultatelor la testele funcției renale	
Tulburări metabolice și de nutriție	(adulti) hiperglicemie moderată	(copii) intoleranță la glucoză	hipoglicemie, hiperfosfatemie	Diabet zaharat de tip II	
Afecțiuni musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	(adulti) artralgie, (adulti) mialgie	(copii) artralgie, (copii) mialgie (adulti) curbatură în extremități	Atrofie musculară, dureri osoase, sindrom de tunel carpian (copii) curbatură în extremități		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Neoplasm		Leucemie
Tulburări ale sistemului nervos	(adulti) cefalee (adulti) parestezie	Cefalee, hipertonie, (adulti) insomnie	somnolență, nistagmus	Neuropatie, creșterea presiunii intracraniene, (copii) insomnie, (copii) parestezie	
Tulburări psihice			Tulburări de personalitate		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Incontinență urinară, hematurie, poliurie, urinare frecventă/polakiurie, anomalie a urinei		
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Secreție genitală, (adulti) ginecomastie		(copii) ginecomastie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Lipodistrofie, atrofie cutanată, dermatită exfoliativă, urticarie, hirsutism, hipertrofie cutanată		

Anticorpi anti-somatropină: proteina somatropină poate determina formarea de anticorpi. În funcție de produsul în cauză, acești anticorpi au fost identificați într-un procent anume la populația tratată. Capacitatea de legare și titrurile lor sunt în general scăzute, fără consecințe clinice. Cu toate acestea, testele de anticorpi la somatropină trebuie efectuate în cazul absenței răspunsului la tratamentul cu somatropină.

Leucemie: cazuri de leucemie (foarte rare) au fost raportate la copiii cu deficit de hormon de creștere, unii dintre aceștia fiind tratați cu somatropină și incluși în experiența post-autorizare. Cu toate acestea, nu există dovezi în sensul unui risc crescut de leucemie în lipsa factorilor predispozanți.

Alunecarea epifizei capului femural și boala Legg-Calve-Perthes au fost raportate la copiii tratați cu hormon de creștere. Alunecarea epifizei capului femural se produce mai frecvent în cazul în care există tulburări endocrine, iar boala Legg-Calve-Perthes este mai frecventă în cazul pacienților de statură joasă. Cu toate acestea, nu se știe dacă aceste 2 patologii sunt mai frecvente sau nu în timpul tratamentului cu somatropină. Se impune diagnosticarea acestora în cazul în care apare un disconfort, o durere la nivelul șoldului și/sau genunchiului.

Alte reacții adverse la medicament pot fi luate în considerare ca efect de clasă, cum este hiperglicemia datorită unei scăderi a sensibilității la insulină, reducerii nivelului de tiroxină liberă și posibilei apariții a unei hipertensiuni intracraniene benigne.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Dozele recomandate de Zomacton nu trebuie depășite.

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj. Este de presupus că supradozajul acut poate produce inițial hipoglicemie urmată de hiperglicemie.

Nu se cunosc efectele pe termen lung ale administrării repetate a unor doze mai mari decât cele recomandate. Este posibil să apară aceleași efecte ca și în cazul hipersecreției de somatropină (gigantism, acromegalie).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni adenohipofizari și analogi, codul ATC: H01AC01.

Zomacton este similar hormonului de creștere endogen în ceea ce privește secvența de aminoacizi, lungimea lanțului de aminoacizi (191 aminoacizi) și a profilului farmacocinetic.

Zomacton stimulează creșterea copiilor cu secreție deficitară a hormonului de creștere hipofizar și determină creșterea armonioasă a scheletului. Creșterea în înălțime se datorează acțiunii hormonului la nivelul epifizelor oaselor lungi.

La copiii cu nanism hipofizar administrarea somatropinei determină creșterea concentrației plasmatică de IGF-1 (Insulin-like Growth Factor/Somatomedin-C), asemănătoare cu cea produsă de hormonul de creștere fiziologic. De asemenea, se observă o creștere moderată a fosfatazei alcaline.

Administrarea de somatropină determină, pe lângă creșterea în înălțime, creșterea proporțională a greutatei corporale, stimularea dezvoltării țesutului conjunctiv, pielii și anexelor, dezvoltarea musculaturii striate, a timusului, stimularea proliferării celulare hepatice și creșterea ficatului, o ușoară creștere a dimensiunilor gonadelor, glandelor suprarenale și tiroidei.

Nu au fost raportate creșterea disproporționată a oaselor late, dezvoltarea exagerată a pielii și accelerarea maturizării sexuale.

Hormonul de creștere stimulează încorporarea aminoacizilor în celule și sinteza de proteine. De asemenea, scade catabolismul glucidic și lipogeneza.

Administrată în doze mari sau în absența insulinei, somatropina acționează ca un agent diabetogen (intoleranță la glucoză, inhibarea lipogenezei, metabolizarea acizilor grași și creșterea producției de corpi cetonici).

În timpul tratamentului cu hormon de creștere, nivelul plasmatic al sodiului, potasiului și fosforului rămân constante. Mărirea eliminării renale a calciului este de notat în cazul absorbției crescute observate la pacienții cu gută. Concentrația plasmatică a calciului nu este alterată semnificativ la pacienții tratați cu Zomacton.

Nivelul plasmatic al fosfaților anorganici crește după administrarea de somatropină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La 8 voluntari sănătoși cărora li s-a injectat subcutanat Zomacton 0,1 mg/kg, concentrația plasmatică maximă de 64 ng/ml a fost atinsă după 6 ore.

În cazul administrării subcutanate, timpul mediu de înjumătățire este de 3-5 ore (față de 20-30 minute pentru administrare intravenoasă), datorită absorbției lente de la locul injectării.

Hormonul este metabolizat în ficat și excretat prin bilă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice de toxicitate acută efectuate cu doze de 50-100 de ori mai mari decât cele terapeutice pentru om nu au evidențiat efecte toxice la niciuna din speciile supuse experimentării.

Studiile de toxicitate cu doză unică efectuate la șobolani cărora li s-a administrat intramuscular o doză de 10 mg/kg, câini și maimuțe cărora li s-a administrat intramuscular o doză de 5 mg/kg nu au evidențiat efecte toxice semnificative la nici o specie.

Studiile de toxicitate la doze repetate efectuate la șobolani cu doze de 1,10 mg/kg și pe zi timp de 30 zile și 0,37 mg/kg și pe zi timp de 90 de zile nu au evidențiat efecte toxice semnificative.

Studiile preclinice nu au evidențiat efecte mutagene.

Somatropina obținută prin inginerie genetică este identică cu somatropina endogenă și are aceleași proprietăți biologice dacă este administrată în doze fiziologice.

Nu se cunosc efectele asupra funcției de reproducere, sarcinii și alăptării și nu este de așteptat un potențial efect carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Manitol

Solvent

Clorură de sodiu

Alcool benzilic

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente în aceeași seringă.

6.3 Perioada de valabilitate

Medicamentul în ambalajul intact: 3 ani

Soluția după reconstituire: 14 zile la la frigider 2°C-8°C.

Flacoanele se păstrează în poziție verticală.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider 2°C-8°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Soluția reconstituită se va păstra la frigider 2°C-8°C, maxim 14 zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon cu pulbere și o fiolă a 3,5 ml solvent pentru soluție injectabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituire

Se pot prepara două concentrații: 3,3 mg/ml pentru administrarea cu ZomaJet 2 Vision, Ferring-Pen sau seringă și 1,3 mg/ml numai pentru administrarea cu seringă.

Zomacton trebuie reconstituit numai cu solventul inclus în ambalaj.

Soluția de concentrație 3,3 mg/ml se prepară prin reconstituirea pulberii cu 1,3 ml solvent, cu ajutorul unei seringi gradate; soluția de concentrație 1,3 mg/ml se prepară cu 3,2 ml solvent.

După reconstituire, soluția injectabilă obținută trebuie să fie limpede, incoloră.

Introducerea solventului în flacon se face dirijând jetul către pereții flaconului și nu direct spre pulberea liofilizată, pentru a evita spumarea soluției.

Flaconul se agită ușor cu mișcări circulare până se dizolvă conținutul și rezultă o soluție limpede, incoloră. Datorită structurii proteice a Zomacton, nu se recomandă agitarea energetică a flaconului.

Dacă se observă prezența unor particule sau flocoane, soluția se aruncă. Dacă se observă prezența flocoanelor în cazul soluției păstrate la frigider, se așteaptă încălzirea produsului la temperatura camerei; dacă flocoanele persistă sau apare o colorație anormală, soluția se aruncă.

Administrare

Doza de Zomacton se administrează utilizând ZomaJet 2 Vision (un dispozitiv fără ac), Ferring-Pen (un dispozitiv cu ac) sau alte instrumente convenționale de administrare (seringă). Instrucțiunile de utilizare pentru dispozitivele ZomaJet 2 Vision și Ferring-Pen sunt disponibile în ambalajul acestora.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FERRING GmbH,
Wittland 11, D-24109 Kiel,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6933/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2014