

# ZOMACTON<sup>®</sup> 4

H01AC01 Somatropina (hGH)

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO ZOMACTON

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOMACTON 4 mg - Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo:

Somatropina\* 4 mg

(1,3 mg/ml o 3,3 mg/ml dopo ricostituzione)

\* prodotta in cellule di *Escherichia coli* tramite tecnologia da DNA ricombinante.

Per la lista completa degli eccipienti si veda paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Zomacton è costituito da una polvere liofilizzata bianca o biancastra in flaconcino. Il solvente in fiala è chiaro ed incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Zomacton è indicato per il trattamento prolungato di bambini con deficit della crescita dovuto a una inadeguata secrezione dell'ormone della crescita e per il trattamento prolungato del ritardo della crescita dovuto alla Sindrome di Turner diagnosticata tramite analisi cromosomica.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Zomacton deve essere effettuata solamente sotto la supervisione di un medico specialista con esperienza nel trattamento di pazienti con deficit dell'ormone della crescita. La posologia e lo schema di somministrazione di Zomacton devono essere adattati alle esigenze del singolo paziente.

La durata del trattamento, di solito un periodo di diversi anni, dipenderà dal massimo beneficio terapeutico raggiungibile. La somministrazione sottocutanea dell'ormone della crescita può causare perdita o aumento di tessuto adiposo nel sito di iniezione che, pertanto, deve essere alternato.

#### Carenza di ormone della crescita

In genere si raccomanda una dose settimanale di 0,17 mg/kg - 0,23 mg/kg di peso corporeo (approssimativamente 4,9 mg/m<sup>2</sup> - 6,9 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea), suddivisa in 6 - 7 iniezioni sottocutanee (corrispondenti ad 1 iniezione giornaliera di 0,02 mg/kg - 0,03 mg/kg di peso corporeo o a 0,7 mg/m<sup>2</sup> - 1,0 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea). Non deve essere superata la dose totale settimanale di 0,27 mg/kg o 8 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (corrispondente ad iniezioni giornaliere non superiori a 0,04 mg/kg).

#### Sindrome di Turner

In genere si raccomanda una dose settimanale di 0,33 mg/kg di peso corporeo (approssimativamente 9,86 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) suddivisa in 6 - 7 iniezioni sottocutanee (corrispondenti ad 1 iniezione giornaliera di 0,05 mg/kg di peso corporeo o di 1,40 mg/m<sup>2</sup> - 1,63 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea). Istruzioni per la preparazione, si veda paragrafo 6.6.

#### 4.3. Controindicazioni

Zomacton non deve essere usato in bambini che abbiano le epifisi completamente saldate. Zomacton non deve essere somministrato a pazienti con evidente progressione di una lesione endocranica di base o altre neoplasie in fase attiva, dal momento che non può essere esclusa la possibilità di un effetto favorente la crescita del tumore. Prima dell'inizio di una terapia con Zomacton i tumori devono essere inattivi e la terapia antitumorale completata. Ipersensibilità nota alla somatropina o ad alcuno degli eccipienti. Zomacton non deve essere somministrato a bambini prematuri o neonati perchè il solvente contiene alcool benzilico. Zomacton non deve essere somministrato a pazienti con malattie acute critiche che soffrano di complicazioni a seguito di intervento chirurgico a cuore aperto, all'addome, traumi accidentali multipli, deficit respiratorio acuto o condizioni similari (si veda paragrafo 4.4).

#### 4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Dal momento che Zomacton contiene alcool benzilico come eccipiente, può causare reazioni tossiche e reazioni anafilattiche in infanti e bambini di età fino a 3 anni e non deve essere somministrato a bambini prematuri o neonati. Occorre controllare nei pazienti la comparsa di intolleranza al glucosio in quanto l'ormone della crescita può indurre uno stato di resistenza all'insulina. Zomacton deve essere usato con cautela nei pazienti con diabete mellito o con predisposizione familiare a tale malattia. In questi pazienti è necessario un controllo accurato del glucosio urinario ed ematico. In bambini con diabete può essere necessario, durante la terapia con Zomacton, aumentare il dosaggio di insulina per mantenere il controllo della glicemia.

Si consiglia un controllo frequente dei pazienti con deficit di ormone della crescita secondario a una lesione endocranica al fine di rilevare una progressione o una ricomparsa del processo morboso di base. Nel caso che ciò si verifichi occorre interrompere la terapia con Zomacton. Nei pazienti con precedenti lesioni maligne deve essere posta una speciale attenzione alla eventuale comparsa di segni o sintomi di ricaduta. Zomacton non è indicato per trattamenti prolungati in pazienti in età pediatrica che presentano un deficit nella crescita dovuto alla sindrome Prader-Willi confermata geneticamente, a meno che non sia stato diagnosticato anche un deficit di GH. Sono stati riportati casi di apnea nel sonno e morte improvvisa associati all'uso di ormone della crescita in pazienti in età pediatrica con sindrome di Prader-Willi che presentano uno o più dei seguenti fattori di rischio: grave obesità, storia di deficit respiratorio o infezione respiratoria di natura non identificata. Una progressione della scoliosi può essere osservata nei bambini in rapido accrescimento. I segni della scoliosi devono essere monitorati durante il trattamento con somatropina. Il trattamento con Zomacton deve essere interrotto in caso di trapianto renale. Sono stati riportati casi rari di ipertensione endocranica benigna. In caso di comparsa 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 considerata la diagnosi di ipertensione endocranica benigna e se necessario, il trattamento con ormone della crescita deve essere interrotto (si veda anche paragrafo 4.8). Durante il trattamento con somatropina si è riscontrato un aumento della conversione da T4 a T3 che causa una riduzione dei livelli sierici di T4 ed un aumento delle concentrazioni sieriche di T3. In generale, i livelli periferici di ormone tiroideo rimangono nei limiti di riferimento per i pazienti sani. Gli effetti della somatropina sui livelli di ormone tiroideo possono essere di rilevanza clinica in pazienti con ipotiroidismo subclinico di origine centrale nei quali si può sviluppare, in teoria, ipotiroidismo. Viceversa, in pazienti che effettuano una terapia sostitutiva con tiroxina si può manifestare un leggero ipertiroidismo. E perciò particolarmente consigliabile verificare la funzionalità tiroidea dopo aver iniziato il trattamento con somatropina ed dopo l'aggiustamento della dose. In un piccolo numero di pazienti con deficienza di ormone della crescita, sia trattati che non trattati con somatropina, è stata riportata la comparsa di leucemia. Sulla base di più di 10 anni di esperienza clinica, l'incidenza di leucemia nei pazienti trattati con GH senza fattori di rischio non è superiore a quella della popolazione generale. I pazienti con disturbi endocrini soffrono con maggiore frequenza di una dislocazione dell'epifisi della testa del femore. Pertanto il paziente trattato con Zomacton in cui si abbia comparsa di claudicatio o di disturbi alle anche o alle ginocchia, deve essere sottoposto a controllo medico. Gli effetti del trattamento con ormone della crescita sul recupero clinico sono stati studiati in due studi clinici controllati contro placebo che hanno coinvolto 522 pazienti adulti con malattie critiche sofferenti di complicazioni a seguito di interventi chirurgici a cuore aperto, chirurgia addominale, traumi accidentali multipli o deficit respiratorio acuto. La mortalità è risultata superiore (42% vs 19%) nei pazienti trattati con ormone della crescita (dosi da 5,3 a 8 mg/die) in confronto ai pazienti che ricevevano placebo. Sulla base di queste informazioni tali pazienti non devono essere trattati con ormone della crescita. In mancanza di informazioni sulla sicurezza della terapia sostitutiva con ormone della crescita in pazienti con malattie acute critiche, i benefici derivanti da un proseguimento della terapia in tali situazioni devono essere attentamente valutati in confronto ai rischi potenziali. In tutti i pazienti che sviluppano altre o simili malattie critiche, il possibile beneficio del trattamento con ormone della crescita deve essere valutato in confronto al possibile rischio potenziale.

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La terapia con glicocorticoidi può inibire l'effetto stimolante la crescita dovuto a Zomacton. Nei pazienti con deficit coesistente di ACTH la dose sostitutiva dei glicocorticoidi deve essere accuratamente controllata in modo da evitare una riduzione dell'effetto stimolante la crescita di Zomacton. Dosi elevate di androgeni, estrogeni o steroidi anabolizzanti, possono accelerare la maturazione delle ossa e inibire l'aumento della crescita. Poiché la somatropina può indurre uno stato di insulino-resistenza, può essere necessario modificare la dose di insulina nei pazienti diabetici che sono sotto trattamento concomitante con Zomacton. I risultati degli studi di interazione condotti in pazienti adulti con deficit di GH, suggeriscono che la somministrazione di somatropina può aumentare la clearance dei composti metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450. In particolar modo può essere aumentata la clearance dei composti metabolizzati dal citocromo P450 3A4 (ad es.: steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) con conseguente diminuzione dei loro livelli plasmatici. Il significato clinico di tutto ciò non è noto.

#### 4.6. Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati clinici su donne in gravidanza trattate con Zomacton. Perciò il rischio per la specie umana non è noto. Anche se studi sugli animali non hanno evidenziato un rischio potenziale nella somministrazione di somatropina durante la gravidanza, il trattamento con Zomacton deve essere interrotto nel caso si verifichi una gravidanza. Durante la gravidanza la somatropina materna è abbondantemente sostituita dall'ormone della crescita placentare. Non è noto se la somatropina sia escreta nel latte materno. Tuttavia l'assorbimento di proteine intatte nel tratto gastrointestinale dell'infante è improbabile.

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

Zomacton non ha influenza sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

#### 4.8. Effetti indesiderati

La somministrazione sottocutanea di ormone della crescita può causare una perdita o un aumento di tessuto adiposo nella sede della iniezione. Raramente nella sede di iniezione si è avuta comparsa di dolore o di rash pruriginoso. La somatropina ha indotto la formazione di anticorpi in circa l'1% dei pazienti. La capacità di legame di tali anticorpi è risultata bassa e non ha dato luogo a variazioni clinicamente significative associate alla loro formazione. Sono stati riportati rari casi di ipertensione endocranica benigna in pazienti trattati con somatropina (si veda paragrafo 4.4). Sono stati riportati casi molto rari di leucemia in bambini con deficit di ormone della crescita trattati con somatropina, ma l'incidenza sembra essere simile a quella osservata in bambini senza deficit di ormone della crescita.

	<b>Comune</b> (>1/100, <1/10)	<b>Non comune</b> (>1/1000, <1/100)	<b>Raro</b> (>1/10000, <1/1000)	<b>Molto raro</b> (<1/10000)
Neoplasie, benigne e maligne				Leucemia
Alterazioni del Sistema immunitario	Formazione di anticorpi			
Alterazioni del Sistema endocrino			Diabete mellito tipo II	
Alterazioni del Sistema nervoso		Parestesia	Ipertensione endocranica benigna	
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni cutanee locali transitorie			
Alterazioni dell'Apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo		Rigidità all'estremità artralgia e mialgia		
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione		Edema periferico		

#### 4.9. Sovradosaggio

Non si deve superare la dose raccomandata di Zomacton.

Sebbene non siano stati riportati casi di sovradosaggio con Zomacton, un sovradosaggio acuto può causare una ipoglicemia iniziale, seguita da iperglicemia di rimbalzo. Non sono noti gli effetti dovuti ad un uso prolungato, ripetuto di Zomacton a dosi superiori a quelle raccomandate.

Tuttavia, è possibile che tale uso possa provocare segni e sintomi compatibili con i noti effetti di un eccesso di ormone umano della crescita (ad es. acromegalia).

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Categoria Farmacoterapeutica: somatropina e agonisti della somatropina - (ATC): H01AC01.

#### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Zomacton è identico all'ormone umano della crescita di origine ipofisaria (ip-hGH) per ciò che concerne la sequenza degli aminoacidi, la lunghezza della catena (191 aminoacidi) e il profilo farmacocinetico. Si può pertanto prevedere che Zomacton abbia gli stessi effetti farmacologici dell'ormone endogeno.

#### Sistema scheletrico

L'ormone della crescita provoca nell'uomo una crescita generalmente proporzionata delle ossa dello scheletro. In seguito a somministrazione di Zomacton è stato dimostrato un aumento lineare della crescita nei bambini con deficit confermato di ip-hGH. L'aumento misurabile in altezza dopo somministrazione di Zomacton è dovuto a un effetto sulle placche epifisarie delle ossa lunghe. Nei bambini con deficit di ip-hGH Zomacton provoca un aumento della velocità di crescita e un aumento delle concentrazioni di IGF-1 (Insulin-like Growth Factor/Somatomedin-C) che sono simili a quelle osservate dopo terapia con ip-hGH. Sono stati osservati anche aumenti delle concentrazioni medie sieriche di fosfatasi alcalina.

#### Altri organi e tessuti

In risposta all'ormone della crescita si osserva anche un aumento della dimensione di altri tessuti, proporzionale all'aumento totale del peso corporeo. I cambiamenti comprendono: aumento della crescita del tessuto connettivo, della pelle e degli annessi cutanei; aumento della muscolatura scheletrica, con incremento del numero e della dimensione delle cellule; crescita del timo; aumento della dimensione del fegato, con aumento della proliferazione cellulare e un lieve aumento della dimensione delle gonadi, delle surrenali e della tiroide.

In seguito a terapia di sostituzione con ormone della crescita non è stata segnalata una crescita sproporzionata della pelle e delle ossa piatte, né un'accelerazione della maturazione sessuale.

#### Metabolismo delle proteine, dei carboidrati e dei lipidi

L'ormone della crescita provoca ritenzione di azoto e fa aumentare il trasporto di aminoacidi nei tessuti. Entrambi i processi fanno aumentare la sintesi proteica. L'ormone della crescita provoca una diminuzione dell'utilizzazione dei carboidrati e della lipogenesi. Quando venga somministrato a dosi elevate o in assenza di insulina, l'ormone della crescita ha un effetto diabetogeno, in quanto esplica effetti osservati tipicamente durante il digiuno (ad es.: intolleranza ai carboidrati, inibizione della lipogenesi, mobilitazione dei lipidi e chetosi).

#### Metabolismo minerale

In seguito a trattamento con ormone della crescita si verifica ritenzione di sodio, potassio e fosforo. L'aumentata escrezione di calcio per via renale è controbilanciata da un aumento dell'assorbimento nell'intestino. Le concentrazioni sieriche di calcio non vengono alterate in modo significativo nei pazienti trattati con Zomacton o con ip-hGH. È stato segnalato un aumento delle concentrazioni sieriche di fosfati inorganici sia dopo Zomacton che dopo ip-hGH. L'accumulo di questi minerali sta a indicare un aumento del fabbisogno durante la sintesi tissutale.

#### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

A 8 soggetti sani è stata somministrata somatropina alla dose di 0,1 mg/kg di peso corporeo. Sei ore dopo la somministrazione sono state determinate concentrazioni plasmatiche picco di circa 64 ng/ml.

#### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

##### Tossicità per somministrazione singola

Studi di tossicità per somministrazione singola sono stati condotti nei ratti (somministrazione intramuscolare di 10 mg/kg), cani e scimmie (dose intramuscolare di 5 mg/kg, corrispondente a 50-100 volte la dose terapeutica umana). In nessuna di queste specie è stata evidenziata una tossicità correlata al farmaco.

##### Tossicità per somministrazioni ripetute

Non sono stati osservati segni importanti di tossicità in uno studio condotto sul ratto in cui venivano somministrate dosi di 1,10 mg/kg/die per 30 giorni e di 0,37 mg/kg/die per 90 giorni.

#### Tossicologia riproduttiva, potenziale mutageno e carcinogeno

La somatropina prodotta mediante ingegneria genetica è identica all'ormone umano ipofisario della crescita. Ha le stesse proprietà biologiche ed è solitamente somministrata a dosi fisiologiche. Pertanto non è stato ritenuto necessario eseguire il range completo di tali studi tossicologici. Effetti indesiderati sugli organi riproduttivi, sulla gravidanza e sull'allattamento sono improbabili e neppure ci si può aspettare un potenziale carcinogenico. Uno studio di mutagenesi ha mostrato l'assenza di potenziale mutageno.

### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

#### 6.1. Elenco degli eccipienti

La soluzione contiene alcool benzilico 9 mg/ml.

Polvere liofilizzata: mannitolo.

Solvente: sodio cloruro, alcool benzilico, acqua per preparazioni iniettabili.

#### 6.2. Incompatibilità

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

#### 6.3. Periodo di validità

3 anni. Dopo ricostituzione può essere conservato per un massimo di 14 giorni fra + 2°C e + 8°C. Conservare in posizione verticale.

#### 6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (+ 2°C e + 8°C); conservare nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale ricostituito si veda paragrafo 6.3.

## 6.5. Natura e contenuto del contenitore

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Zomacton viene fornito in diverse confezioni secondo le singole approvazioni nazionali:

a) Confezione contenente la polvere in flaconcino di vetro borosilicato (tipo I) con tappo (grigio in gomma alobutilica), sigillo "flip-off" e fiala di 3,5 ml di solvente in vetro borosilicato (tipo I).

Confezioni da 1, 5 e 10.

b) Confezione comprendente la polvere in flaconcino di vetro borosilicato (tipo I) con tappo (grigio in gomma alobutilica), sigillo "flip-off"; 3,5 ml di solvente in fiala di vetro borosilicato (tipo I); siringa con marchio CE (in polipropilene) con stantuffo (in polipropilene), sigillo di sicurezza e ago (in acciaio inossidabile) con marchio CE.

Confezione da 5.

c) Confezione per l'uso con dispositivo di somministrazione senz'ago ZomaJet 2 Vision oppure con il dispositivo con ago Ferring Pen comprendente: la polvere, contenuta in flaconcino di vetro borosilicato (tipo I) con tappo (grigio in gomma alobutilica), sigillo "flip-off"; 3,5 ml di solvente in fiala di vetro borosilicato (tipo I); siringa con marchio CE (in polipropilene) con stantuffo (in polipropilene), sigillo di sicurezza e ago (in acciaio) con marchio CE; adattatore con marchio CE (resina in policarbonato con membrana/sigillo in gomma siliconata).

Confezioni da 1, 5 e 10.

La confezione autorizzata e commercializzata in Italia è quella descritta al punto a): 1 flaconcino di polvere + 1 fiala solvente.

## 6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

### Ricostituzione

Possono essere preparate due concentrazioni: di 3,3 mg/ml per impiego con ZomaJet 2 Vision, con Ferring Pen o con siringhe convenzionali e di 1,3 mg/ml per impiego solo con siringhe convenzionali.

La soluzione iniettabile da 3,3 mg/ml è preparata ricostituendo la polvere con 1,3 ml di solvente salino contenente alcool benzilico come conservante utilizzando una siringa graduata monouso, mentre per ottenere una soluzione iniettabile di 1,3 mg/ml la polvere viene ricostituita con 3,2 ml di solvente.

Dopo ricostituzione si forma una soluzione chiara e incolore.

Per prevenire la formazione di schiuma nella soluzione, il solvente deve essere fatto scorrere lungo le pareti del flaconcino. Il flaconcino deve poi essere fatto ruotare delicatamente fino a che il contenuto è completamente disciolto e si ottiene una soluzione limpida e incolore.

Dal momento che il principio attivo di Zomacton è una proteina, è sconsigliabile agitare o mescolare vigorosamente. Se dopo la miscelazione la soluzione è torbida o contiene particelle, deve essere scartata. Nel caso in cui la soluzione conservata in frigorifero fosse torbida, il prodotto deve essere lasciato riscaldare a temperatura ambiente. Se l'intorbidimento persiste o si verifica comparsa di colorazione, occorre scartare il flaconcino e il suo contenuto.

### Somministrazione

La dose di Zomacton può essere somministrata mediante ZomaJet 2 Vision, un dispositivo senza ago, con il dispositivo con ago Ferring Pen oppure mediante una siringa convenzionale.

Le istruzioni specifiche per l'uso di ZomaJet 2 Vision e per l'uso della Ferring Pen sono riportate nella brochure fornita con il dispositivo.

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto deve essere eliminato in accordo con le normative locali.

## 7. TITOLARE DELL'A.I.C.

Ferring S.p.a. - Via Senigallia 18/2 - 20161 Milano

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zomacton4 - 1 flaconcino da 4 mg + 1 fiala solvente:

A.I.C. n. 027743032/M

## 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO (In Italia)

Novembre 1994 / Settembre 2006

## 10. DATA ULTIMA REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2010

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica rilasciata dai Centri Universitari od ospedalieri specializzati individuati dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano (registro USL) - classe A nota 39 - prezzo al pubblico € 171,29

 **ZOMAJET-2**  
Vision



**FERRING** 33 Pen **NEW**



**FERRING**

FARMACEUTICI