

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOMACTON 4 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere contiene:

Somatropina* 4 mg
(corrispondente alla concentrazione di 1,3 mg/ml o 3,3 mg/ml dopo ricostituzione)

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

Eccipiente con effetto noto (nel solvente):

Alcool benzilico: 9 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

ZOMACTON è una polvere bianca o biancastra. Il solvente in fiala è chiaro e 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

Posologia

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.

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/m² - 6,9 mg/m² di superficie corporea), suddivisa in 6-7 iniezioni sottocutanee (corrispondenti ad una iniezione giornaliera di 0,02 mg/kg - 0,03 mg/kg di peso corporeo o a 0,7 mg/m² - 1,0 mg/m² di superficie corporea).

Non deve essere superata la dose totale settimanale di 0,27 mg/kg o 8 mg/m² 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/m² di superficie corporea) suddivisa in 6-7 iniezioni sottocutanee (corrispondenti ad una iniezione giornaliera di 0,05 mg/kg di peso corporeo o di 1,40 mg/m² - 1,63 mg/m² di superficie corporea).

Modo di somministrazione

La dose di ZOMACTON raccomandata è somministrata utilizzando la Ferring Pen (un dispositivo con ago) o alternativamente una siringa convenzionale.

Specifiche istruzioni per l'uso della Ferring Pen sono date in un opuscolo fornito con il dispositivo.

La soluzione limpida ed incolore deve essere somministrata per via sottocutanea.

Dopo la ricostituzione devono essere eseguiti i seguenti passaggi per l'iniezione.

1. Lavarsi le mani
2. Il tappo del flaconcino deve essere lavato con un tampone imbevuto di alcol per prevenire la contaminazione del contenuto. Non toccare il tappo di gomma dopo la pulizia.
3. Capovolgere il flaconcino mantenendo la parte superiore dell'ago sotto la superficie del farmaco. Tirare delicatamente indietro lo stantuffo fino a quando la quantità di farmaco prescritta non riempie la siringa. Se non si ha abbastanza farmaco per una dose completa, ricostituire un nuovo flaconcino per compensare la differenza.
4. Con l'ago ancora inserito nel flaconcino capovolto, picchiare delicatamente la siringa per eliminare eventuali bolle d'aria
5. Rimuovere l'ago dal flaconcino e riposizionare con cautela il cappuccio dell'ago fino al momento dell'iniezione
6. Pulire accuratamente il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol
7. Controllare che nella siringa ci sia la giusta dose
8. Rimuovere il cappuccio dell'ago e tenere la siringa come si tiene una penna
9. Con la mano libera, pizzicare delicatamente con due dita la pelle intorno al sito di iniezione
10. Inserire l'ago nel tessuto sotto la superficie della pelle con un angolo da 45° a 90° per ridurre il fastidio
11. Tenendo la siringa in posizione, tirare indietro (se c'è sangue nella siringa significa che è entrato in un vaso sanguigno. Non iniettare ZOMACTON. Estrarre l'ago, eliminare tutti i materiali di consumo e tornare al passaggio 1. Scegliere e pulire un

nuovo sito di iniezione). Se non appare sangue, spingere lentamente lo stantuffo finché la siringa non è vuota.

12. Estrarre rapidamente l'ago e applicare pressione sul sito di iniezione con una garza sterile. Gettare l'ago e la siringa nel contenitore usa e getta per oggetti taglienti.

Non condivida la sua siringa, aghi o flaconcini con nessun altro. Potrebbe attaccare loro un'infezione o prenderne una.

La somministrazione sottocutanea dell'ormone della crescita può portare alla perdita o all'aumento di tessuto adiposo al sito di iniezione. Pertanto, i siti di iniezione devono essere alternati.

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

4.3. Controindicazioni

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

ZOMACTON non deve essere somministrato a bambini prematuri o neonati perché il solvente contiene alcool benzilico.

ZOMACTON non deve essere utilizzato se vi è evidenza di un'attività tumorale. I tumori intracranici devono essere inattivi e la terapia antitumorale deve essere completata prima di iniziare la terapia con GH. In caso di crescita tumorale è necessario interrompere il trattamento.

ZOMACTON non deve essere usato per la stimolazione della crescita in bambini che abbiano le epifisi saldate.

I 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 simili non devono essere trattati con ZOMACTON.

In bambini con malattie renali croniche, il trattamento con ZOMACTON deve essere interrotto in caso di trapianto renale.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

E' necessario non superare la dose giornaliera massima consigliata (vedere paragrafo 4.2).

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.

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 dopo l'inizio della terapia con ormone

della crescita in pazienti in età pediatrica con sindrome di Prader-Willi che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: grave obesità, storia di ostruzione delle vie aeree superiori o apnea nel sonno o infezione respiratoria di natura non identificata.

Sono stati riportati casi rari di ipertensione endocranica benigna. In caso di comparsa di grave o ricorrente cefalea, disturbi della vista, e nausea/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 (vedere anche paragrafo 4.8). Al momento attuale non ci sono sufficienti evidenze per guidare la decisione clinica in pazienti con ipertensione endocranica risolta. In caso di ripresa del trattamento con l'ormone della crescita, è necessario esercitare un attento monitoraggio per evidenziare sintomi di ipertensione endocranica.

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. Tuttavia, non ci sono evidenze che l'incidenza di leucemia sia aumentata nei pazienti trattati con ormone della crescita in assenza di fattori predisponenti.

Come per tutti i prodotti contenenti somatropina, una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi contro la somatropina. La capacità di legame di questi anticorpi è bassa e non ci sono effetti sul tasso di crescita. In qualunque paziente che non risponde alla terapia si deve eseguire il test per la presenza di tali anticorpi.

L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea da T4 a T3 che può, come tale, smascherare un ipotiroidismo subclinico. Perciò è necessario monitorare la funzionalità tiroidea in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo si deve monitorare attentamente la terapia sostitutiva standard in caso di somministrazione di somatropina.

Occorre controllare nei pazienti la comparsa di intolleranza al glucosio in quanto la somatropina può ridurre la sensibilità all'insulina.

Nei pazienti con diabete mellito può essere necessario modificare la dose dell'insulina dopo l'inizio del trattamento con prodotti a base di somatropina. I pazienti con diabete o intolleranza al glucosio devono essere attentamente monitorati durante la terapia con somatropina. ZOMACTON deve essere usato con cautela anche in pazienti con storia familiare di predisposizione a tale malattia.

L'introduzione di un trattamento con somatropina può comportare l'inibizione di 11 β HSD-1 e una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo. Nei pazienti trattati con somatropina, l'ipoadrenalismo centrale (secondario) non diagnosticato in precedenza potrebbe essere scoperto e potrebbe essere richiesta una terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Inoltre, i pazienti trattati con terapia sostitutiva con glucocorticoidi con precedente diagnosi di ipoadrenalismo potrebbero richiedere un aumento della dose di mantenimento o di carico, dopo l'inizio del trattamento con somatropina (vedere paragrafo 4.5).

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.

Tra i bambini sopravvissuti a un tumore maligno nell'infanzia, è stato segnalato un aumentato rischio di una seconda neoplasia, nei pazienti trattati con somatropina. I tumori intracranici, in particolare meningiomi, sono stati la seconda neoplasia più comune, nei pazienti trattati con radiazioni al capo per la loro prima neoplasia.

Nel caso in cui si verifichi progressione o ricomparsa di lesioni, 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.

Una progressione della scoliosi può essere osservata nei bambini in rapido accrescimento. I segni della scoliosi devono essere monitorati durante il trattamento con somatropina.

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 dolore 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.

Pancreatiti

Anche se rari, è necessario prendere in considerazione la possibilità di pancreatiti nei pazienti, specialmente nei bambini, trattati con somatropina che manifestano dolori addominali.

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità del medicinale biologico, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato dovrebbero essere chiaramente registrati.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce l'effetto di promozione della crescita di ZOMACTON. Nei pazienti con deficit di ACTH la terapia sostitutiva con glucocorticoidi deve essere accuratamente aggiustata in modo da evitare qualsiasi effetto inibitorio sull'ormone della crescita.

L'ormone della crescita diminuisce la conversione del cortisone in cortisolo e potrebbe svelare un ipoadrenalismo centrale non precedentemente rilevato o rendere inefficaci le basse dosi di terapia sostitutiva di glucocorticoidi (vedere paragrafo 4.4).

Dosi elevate di androgeni, estrogeni o steroidi anabolizzanti, possono accelerare la maturazione delle ossa e inibire, quindi, l'aumento della crescita.

Poichè 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 particolare 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. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici su donne in gravidanza trattate con ZOMACTON. Non ci sono dati sull'utilizzo di ZOMACTON nell'animale in gravidanza (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Perciò ZOMACTON non è raccomandato in gravidanza e in donne in età fertile che non usino contraccettivi.

Allattamento

Non sono stati condotti studi clinici con prodotti contenenti somatropina nelle donne che allattano. Non è noto se la somatropina sia escreta nel latte materno. Pertanto si deve esercitare cautela quando si somministrano prodotti a base di somatropina a donne che allattano.

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

ZOMACTON non altera o altera in maniera trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

La somministrazione sottocutanea di ormone della crescita può causare una perdita o un aumento di tessuto adiposo nella sede dell'iniezione. In rare occasioni nella sede di iniezione si ha comparsa di dolore o di rash pruriginoso.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1000, <1/100)	Raro (≥1/10000, <1/1000)	Molto raro (<1/10000)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia		
Patologie cardiache			Tachicardia, ipertensione (adulti)	Ipertensione (bambini)	

Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini		
Patologie endocrine		Ipotiroidismo			
Patologie dell'occhio			Edema della papilla, diplopia		
Patologie gastrointestinali			Vomito, dolore addominale, flatulenza, nausea	Diarrea	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema (adulti), edema periferico (adulti)	Edema (bambini), edema periferico (bambini), reazione al sito di iniezione, astenia	Debolezza, atrofia al sito di iniezione, emorragia al sito di iniezione, tumefazione al sito di iniezione, ipertrofia		
Disturbi del sistema immunitario		Formazione di anticorpi			
Esami diagnostici				Anomalie dei test di funzionalità renale	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Lieve iperglicemia (adulti)	Alterata tolleranza al glucosio (bambini)	Ipoglicemia, iperfosfatemia	Diabete mellito tipo II	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia (adulti), mialgia (adulti)	Artralgia (bambini), mialgia (bambini) Rigidità alle estremità (adulti)	Atrofia muscolare, dolore osseo, sindrome del tunnel carpale Rigidità alle estremità (bambini)		
Tumori benigni, maligni e non specificati			Neoplasie maligne, neoplasie		Leucemia (bambini)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea (adulti), parestesia (adulti)	Cefalea, ipertonia, insonnia (adulti)	Sonnolenza, nistagmo	Neuropatia, pressione endocranica aumentata, insonnia (bambini), parestesia (bambini)	
Disturbi psichiatrici			Disturbi della personalità		

Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria, ematuria, poliuria, urgenza/ pollachiuria, urine anomale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Secrezione genitale, ginecomastia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Lipodistrofia, atrofia cutanea, dermatite esfoliativa, orticaria, irsutismo, ipertrofia cutanea		

Dopo la commercializzazione, sono stati riportati casi di pancreatite durante il trattamento con GH (frequenza non nota).

Anticorpi anti-somatropina: la somatropina è una proteina che può indurre la formazione di anticorpi. Secondo il tipo di prodotto, questi anticorpi sono stati identificati in una precisa percentuale della popolazione trattata. La capacità di legame di tali anticorpi e la loro titolazione è generalmente bassa e non ha dato luogo a conseguenze cliniche.

Tuttavia, in caso di assenza di risposta alla terapia con somatropina, deve essere eseguito un test per la rilevazione degli anticorpi della somatropina.

Leucemia: sono stati riportati casi di leucemia (molto rari) in bambini con deficit di ormone della crescita (GH), alcuni dei quali erano stati trattati con somatropina e inclusi nei dati post-marketing. Tuttavia, non c'è evidenza di maggior rischio di leucemia in assenza di fattori predisponenti.

In bambini trattati con GH sono state riportate fuoriuscita dell'epifisi dalla testa del femore e malattia di Legg-Calve-Perthes. La fuoriuscita dell'epifisi dalla testa del femore è più frequente in caso di patologie endocrine e la malattia di Legg-Calve-Perthes è più frequente in caso di bassa statura, ma non è noto se queste due malattie sono più frequenti o meno durante il trattamento con somatropina. Qualunque disturbo o dolore all'anca e/o al ginocchio deve suggerire la loro diagnosi.

Altre reazioni avverse possono essere considerate effetti della classe, quali iperglicemia dovuta a diminuzione della sensibilità all'insulina, la diminuzione del livello di tiroxina libera e il possibile sviluppo di ipertensione endocranica benigna.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto

beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

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 successiva iperglicemia.

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

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: somatropina e agonisti della somatropina, codice ATC: H01AC01

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.

Meccanismo d'azione

Sistema scheletrico:

L'ormone della crescita provoca nell'uomo una crescita generalmente proporzionata delle ossa dello scheletro. In seguito a somministrazione esogena 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, mobilizzazione 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 ventiquattro (24) soggetti adulti sani è stata somministrata la somatropina alla dose di 1,67 mg con iniezione sottocutanea. Dopo approssimativamente 4 ore dalla somministrazione del farmaco sono stati osservati livelli plasmatici picco di circa 17 ng/ml. Il volume apparente di distribuzione (Vd/F) per la somatropina è di 48 litri, la clearance apparente (CL/F) è di 15 L/h ed un'emivita di 2.2 ore è stata osservata.

Dati derivanti da altri prodotti contenenti la somatropina suggeriscono che la biodisponibilità della somatropina somministrata per via sottocutanea è di circa l'80% in adulti sani e che sia il fegato che i reni sono organi importanti per il catabolismo delle proteine intervenendo nell'eliminazione del prodotto.

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 tecnologia del DNA ricombinante è identica all'ormone umano ipofisario endogeno 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

Polvere
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, la soluzione può essere conservata per un massimo di 14 giorni in frigorifero (2°C - 8°C).
Conservare il flaconcino in posizione verticale.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C); conservare nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.
Per le condizioni di conservazione del prodotto medicinale dopo ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (in gomma alobutilica grigia), sigillo e "flip-off" + 3,5 ml di solvente in fiala (vetro di tipo I).
Confezioni da 1

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione

La polvere deve essere ricostituita solo con il solvente fornito.

Possono essere preparate due concentrazioni a seconda del volume di solvente utilizzato:

- per impiego con siringa o Ferring Pen (non forniti con la confezione), usare 1,3 ml di solvente per una concentrazione di 3,3 mg/ml (tenendo presente che il contenuto totale del flaconcino è superiore a 4 mg)
- solo per impiego con siringa, usare 3,2 ml di solvente per una concentrazione di 1,3 mg/ml (tenendo presente che il contenuto totale del flaconcino è superiore a 4 mg).

La ricostituzione della polvere con il solvente e la somministrazione della soluzione per iniezione devono essere eseguite utilizzando una siringa e un ago.

La ricostituzione deve essere eseguita in conformità con le norme di buona pratica, in particolare per quanto riguarda l'asepsi.

1. Lavarsi le mani
2. Inserire l'ago nella siringa graduata. Rimuovere la copertura di plastica del flaconcino. Pulire la parte superiore del flaconcino con un tampone imbevuto di alcol per prevenire la contaminazione del contenuto. Non toccare il tappo di gomma dopo la pulizia.
3. Spezzare la parte superiore della fiala del solvente. Rimuovere la copertura di plastica dell'ago. Assicurarsi che l'ago sia completamente inserito prima di introdurlo nella fiala.
4. Aspirare lentamente il volume richiesto nella siringa.
5. Inserire l'ago nel centro del tappo di gomma pulito e nel flaconcino e iniettare lentamente il solvente nel flaconcino indirizzando il flusso del liquido contro le pareti in vetro, per evitare formazione di schiuma.
6. Gettare la siringa in un contenitore usa e getta per oggetti taglienti.
7. Il flaconcino deve poi essere fatto ruotare con un movimento delicato fino a che il contenuto è completamente disciolto in modo da ottenere una soluzione limpida e incolore.

Dal momento che la polvere contiene principalmente proteine, è sconsigliabile agitare o mescolare vigorosamente. Se dopo la miscelazione la soluzione è torbida o contiene particelle, il flaconcino e il suo contenuto devono essere eliminati.

Nel caso di intorbidimento dopo refrigerazione, la soluzione deve essere lasciata riscaldare a temperatura ambiente (25 °C). Se l'intorbidimento persiste o si verifica comparsa di colorazione, eliminare il flaconcino e il suo contenuto.

Se conservata in frigorifero, la soluzione deve essere utilizzata entro 14 giorni dopo la ricostituzione.

L'eventuale soluzione non utilizzata rimasta nel flaconcino deve essere eliminata alla fine del periodo di conservazione di 14 giorni.

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

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zomacton 10 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Somatropina*10 mg
(10 mg/ml dopo ricostituzione di un flaconcino)

* prodotta in cellule di *Escherichia coli* con tecnologia del DNA ricombinante.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Zomacton è indicato per:

- trattamento prolungato di bambini con deficit della crescita dovuto ad una inadeguata secrezione dell'ormone della crescita;
- trattamento prolungato del ritardo della crescita dovuto alla Sindrome di Turner diagnosticata tramite analisi cromosomica.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La terapia con Zomacton dovrebbe 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. Pertanto, il sito di iniezione deve essere alternato.

Carenza di ormone della crescita

In genere si raccomanda una dose settimanale di 0,17 - 0,23 mg/kg di peso corporeo (approssimativamente 4,9 mg/m² - 6,9 mg/m² di superficie corporea), suddivisa in 6 - 7 iniezioni sottocutanee (corrispondenti ad una iniezione giornaliera di 0,02 - 0,03 mg/kg di peso corporeo o a 0,7 - 1,0 mg/m² di superficie corporea).

Non deve essere superata la dose totale settimanale di 0,27 mg/kg o 8 mg/m² di superficie corporea (corrispondente ad iniezioni giornaliere non superiori a circa 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/m² di superficie corporea) suddivisa in 6-7 iniezioni sottocutanee (corrispondenti ad una iniezione giornaliera di 0,05 mg/kg di peso corporeo o di 1,40 mg/m² - 1,63 mg/m² di superficie corporea).

Istruzioni per la preparazione, vedere paragrafo 6.6.

Modo di somministrazione

La dose richiesta di ZOMACTON 10 mg/ml è somministrata con una siringa convenzionale.

La soluzione limpida ed incolore deve essere somministrata per via sottocutanea.

Dopo la ricostituzione devono essere eseguiti i seguenti passaggi per l'iniezione.

13. Lavarsi le mani
14. Il tappo del flaconcino deve essere lavato con un tampone imbevuto di alcol per prevenire la contaminazione del contenuto. Non toccare il tappo di gomma dopo la pulizia.
15. Capovolgere il flaconcino mantenendo la parte superiore dell'ago sotto la superficie del farmaco. Tirare delicatamente indietro lo stantuffo fino a quando la quantità di farmaco prescritta non riempie la siringa. Se non si ha abbastanza farmaco per una dose completa, ricostituire un nuovo flaconcino per compensare la differenza.
16. Con l'ago ancora inserito nel flaconcino capovolto, picchiettare delicatamente la siringa per eliminare eventuali bolle d'aria
17. Rimuovere l'ago dal flaconcino e riposizionare con cautela il cappuccio dell'ago fino al momento dell'iniezione
18. Pulire accuratamente il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol
19. Controllare che nella siringa ci sia la giusta dose
20. Rimuovere il cappuccio dell'ago e tenere la siringa come si tiene una penna
21. Con la mano libera, pizzicare delicatamente con due dita la pelle intorno al sito di iniezione
22. Inserire l'ago nel tessuto sotto la superficie della pelle con un angolo da 45° a 90° per ridurre il fastidio
23. Tenendo la siringa in posizione, tirare indietro (se c'è sangue nella siringa significa che è entrato in un vaso sanguigno. Non iniettare ZOMACTON. Estrarre l'ago, eliminare tutti i materiali di consumo e tornare al passaggio 1. Scegliere e pulire un nuovo sito di iniezione). Se non appare sangue, spingere lentamente lo stantuffo finché la siringa non è vuota.
24. Estrarre rapidamente l'ago e applicare pressione sul sito di iniezione con una garza sterile. Gettare l'ago e la siringa nel contenitore usa e getta per oggetti taglienti.
- 25.

Non condivida la sua siringa, aghi o flaconcini con nessun altro. Potrebbe attaccare loro un'infezione o prenderne una.

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

4.3. Controindicazioni

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

La somatropina non deve essere assunta in presenza di qualunque segno di una neoplasia in fase attiva. I tumori endocranici devono essere inattivi e il trattamento antitumorale deve essere completato prima di iniziare la terapia con GH. Il trattamento deve essere interrotto se vi è evidenza della crescita del tumore.

La somatropina non deve essere usata per la stimolazione della crescita in bambini che abbiano le epifisi saldate.

I 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 simili non devono essere trattati con somatropina.

In bambini con malattie renali croniche, il trattamento con somatropina deve essere interrotto in caso di trapianto renale.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Sono stati osservati casi molto rari di miositi che possono essere dovuti all'utilizzo di metacresolo come conservante.

In caso di mialgia o dolore sproporzionato al sito di iniezione si deve considerare la possibilità di una miosite e, se confermata, si deve usare una formulazione di Zomacton priva di metacresolo.

Pazienti affetti dalla sindrome Prader-Willi

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 dopo l'inizio della terapia con ormone della crescita in pazienti in età pediatrica con sindrome di Prader-Willi che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: grave obesità, storia di ostruzione delle vie aeree superiori o apnea nel sonno o infezione respiratoria di natura non identificata.

Ipertensione endocranica

Sono stati riportati casi rari di ipertensione endocranica benigna. In caso di comparsa di grave o ricorrente cefalea, disturbi della vista e nausea/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 una diagnosi di ipertensione endocranica benigna e, se necessario, il trattamento con ormone della crescita deve essere interrotto (si veda anche paragrafo 4.8). Al momento attuale non ci sono sufficienti evidenze per guidare la decisione clinica in pazienti con ipertensione endocranica risolta. In caso di ripresa del trattamento con l'ormone della crescita, è necessario esercitare un attento monitoraggio per evidenziare sintomi di ipertensione endocranica.

Leucemia

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. Tuttavia, non ci sono evidenze che l'incidenza di leucemia sia aumentata nei pazienti trattati con ormone della crescita in assenza di fattori predisponenti.

Sviluppo di anticorpi

Come per tutti i prodotti contenenti somatropina, una piccola percentuale di pazienti può sviluppare anticorpi contro la somatropina. La capacità di legame di questi anticorpi è bassa e non ci sono effetti sul tasso di crescita. In qualunque paziente che non risponde alla terapia si deve eseguire il test per la presenza di tali anticorpi.

Ipotiroidismo

L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea da T4 a T3 che può, come tale, smascherare un ipotiroidismo subclinico. Perciò è necessario monitorare la funzionalità tiroidea in tutti i pazienti. Nei pazienti con ipopituitarismo, si deve monitorare attentamente la terapia sostitutiva standard in caso di somministrazione di somatropina.

Pazienti affetti da diabete mellito

Occorre controllare nei pazienti la comparsa di intolleranza al glucosio, in quanto la somatropina può ridurre la sensibilità all'insulina.

Nei pazienti con diabete mellito, può essere necessario modificare la dose dell'insulina dopo l'inizio del trattamento con prodotti a base di somatropina. I pazienti con diabete o intolleranza al glucosio devono essere attentamente monitorati durante la terapia con somatropina. Zomacton deve essere usato con cautela anche in pazienti con storia familiare di predisposizione a tale malattia.

Pazienti con lesioni endocraniche

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. Tra i soggetti sopravvissuti a un tumore maligno nell'infanzia, è stato segnalato un aumentato rischio di una seconda neoplasia, nei pazienti trattati con somatropina. I tumori endocranici, in particolare meningiomi, sono stati la seconda neoplasia più comune, nei pazienti trattati con radiazioni al capo per la loro prima neoplasia.

Nel caso che si verifichi progressione o ricomparsa di lesioni, 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.

Scoliosi

Una progressione della scoliosi può essere osservata nei bambini in rapido accrescimento. I segni della scoliosi devono essere monitorati durante il trattamento con la somatropina.

Pazienti affetti da disturbi endocrini

I pazienti con disturbi endocrini soffrono con maggiore frequenza di dislocazione dell'epifisi della testa del femore. Il paziente trattato con Zomacton in cui si abbia comparsa di claudicatio o di dolore alle anche o alle ginocchia deve essere sottoposto a controllo medico.

Pazienti che mostrano complicazioni a seguito di un intervento chirurgico

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 insufficienza respiratoria acuta.

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.

Pancreatiti

Anche se rari, è necessario prendere in considerazione la possibilità di pancreatiti nei pazienti, specialmente nei bambini, trattati con somatropina che manifestano dolori addominali.

L'introduzione di un trattamento con somatropina può comportare l'inibizione di 11 β HSD-1 e una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo. Nei pazienti trattati con somatropina, l'ipoadrenalismo centrale (secondario) non diagnosticato in precedenza potrebbe essere scoperto e potrebbe essere richiesta una terapia sostitutiva con glucocorticoidi. Inoltre, i pazienti trattati con terapia sostitutiva con glucocorticoidi con precedente diagnosi di ipoadrenalismo potrebbero richiedere un aumento della dose di mantenimento o di carico, dopo l'inizio del trattamento con somatropina (vedere paragrafo 4.5).

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità del medicinale biologico, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato dovrebbero essere chiaramente registrati.

5.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi inibisce l'effetto di promozione della crescita di ZOMACTON. Per i pazienti con deficit ACTH deve essere attentamente aggiustata la loro terapia sostitutiva con glucocorticoidi per evitare qualsiasi effetto inibitorio sulla crescita.

L'ormone della crescita diminuisce la conversione del cortisone in cortisolo e potrebbe svelare un ipoadrenalismo centrale non precedentemente rilevato o rendere inefficaci le basse dosi di terapia sostitutiva di glucocorticoidi (vedere paragrafo 4.4).

Dosi elevate di androgeni, estrogeni o steroidi anabolizzanti possono accelerare la maturazione delle ossa e diminuire, quindi, l'aumento finale dell'altezza.

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 di uno studio di interazione condotto in pazienti adulti con deficit di GH suggeriscono che la somministrazione della somatropina può aumentare la clearance dei composti noti per essere 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. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici su donne in gravidanza trattate con Zomacton. Non ci sono dati sull'utilizzo di Zomacton nell'animale in gravidanza (si veda paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Perciò, Zomacton non è raccomandato in gravidanza e in donne in età fertile che non usino sistemi di contraccezione.

Allattamento

Non sono stati condotti studi clinici con prodotti contenenti somatropina nelle donne che allattano. Non è noto se la somatropina sia escreta nel latte materno. Pertanto si deve esercitare cautela quando si somministrano prodotti a base di somatropina a donne che allattano.

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

I prodotti contenenti somatropina non hanno influenza sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

La somministrazione sottocutanea dell'ormone della crescita può causare una perdita o un aumento di tessuto adiposo, così come emorragia ed ecchimosi puntiforme nella sede di iniezione.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia		
Patologie cardiache			Tachicardia, ipertensione (adulti)	Ipertensione (bambini)	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini		
Patologie endocrine		Ipotiroidismo			
Patologie dell'occhio			Edema della papilla, diplopia		
Patologie gastrointestinali			Vomito, dolore addominale, flatulenza, nausea	Diarrea	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema (adulti), edema periferico (adulti)	Edema (bambini), edema periferico (bambini), reazione al sito di iniezione, astenia	Debolezza, atrofia al sito di iniezione, emorragia al sito di iniezione, tumefazione al sito di iniezione, ipertrofia		
Disturbi del Sistema immunitario		Formazione di anticorpi			
Esami diagnostici				Anomalie dei test di funzionalità renale	

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Lieve iperglicemia (adulti)	Alterata tolleranza al glucosio (bambini)	Ipoglicemia, iperfosfatemia	Diabete mellito tipo II	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia (adulti), mialgia (adulti)	Artralgia (bambini), mialgia (bambini) Rigidità alle estremità (adulti)	Atrofia muscolare, dolore osseo, sindrome del tunnel carpale Rigidità alle estremità (bambini)		
Tumori benigni, maligni e non specificati			Neoplasie maligne, neoplasie		Leucemia (bambini)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea (adulti), parestesia (adulti)	Cefalea, ipertonia, insonnia (adulti)	Sonnolenza, nistagmo	Neuropatia, pressione endocranica aumentata, insonnia (bambini), parestesia (bambini)	
Disturbi psichiatrici			Disturbi della personalità		
Patologie renali e urinarie			Incontinenza urinaria, ematuria, poliuria, urgenza/pollachiuria, urine anomale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Secrezione genitale, ginecomastia		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Lipodistrofia, atrofia cutanea, dermatite esfoliativa, orticaria, irsutismo, ipertrofia cutanea		

Dopo la commercializzazione, sono stati riportati casi di pancreatite durante il trattamento con GH (frequenza non nota).

Anticorpi anti-somatropina: la somatropina è una proteina che può indurre la formazione di anticorpi. Secondo il tipo di prodotto, questi anticorpi sono stati identificati in una precisa percentuale della popolazione trattata. La capacità di legame di tali anticorpi e la loro titolazione è

generalmente bassa e non ha dato luogo a conseguenze cliniche. Tuttavia, in caso di assenza di risposta alla terapia con somatropina, deve essere eseguito un test per la rilevazione degli anticorpi della somatropina.

Leucemia: sono stati riportati casi di leucemia (molto rari) in bambini con deficit di ormone della crescita, alcuni dei quali erano stati trattati con somatropina e inclusi nei dati post-marketing. Tuttavia, non c'è evidenza di maggior rischio di leucemia in assenza di fattori predisponenti.

In bambini trattati con GH sono state riportate fuoriuscita dell'epifisi dalla testa del femore e malattia di Legg-Calve-Perthes. La fuoriuscita dell'epifisi dalla testa del femore è più frequente in caso di patologie endocrine e la malattia di Legg-Calve-Perthes è più frequente in caso di bassa statura, ma non è noto se queste due malattie sono più frequenti o meno durante il trattamento con somatropina. Qualunque disturbo o dolore all'anca e/o al ginocchio deve suggerire la loro diagnosi.

Altre reazioni avverse possono essere considerate effetti della classe, quali iperglicemia dovuta a diminuzione della sensibilità all'insulina, la diminuzione del livello di tiroxina libera e il possibile sviluppo di ipertensione endocranica benigna.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

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 successiva iperglicemia.

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

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: somatropina e agonisti della somatropina, codice ATC: H01AC01

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.

Meccanismo d'azione

Sistema scheletrico

L'ormone della crescita provoca nell'uomo una crescita generalmente proporzionata delle ossa dello scheletro. In seguito a somministrazione esogena 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 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 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 associazione 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 ventiquattro (24) soggetti adulti sani è stata somministrata la somatropina alla dose di 1,67 mg con iniezione sottocutanea. Dopo approssimativamente 4 ore dalla somministrazione del farmaco sono stati osservati livelli plasmatici picco di circa 17 ng/ml.

Il volume apparente di distribuzione (Vd/F) per la somatropina è di 48 litri, la clearance apparente (CL/F) è di 15 L/h e un'emivita di 2.2 ore è stata osservata.

Dati derivanti da altri prodotti contenenti la somatropina suggeriscono che la biodisponibilità della somatropina somministrata per via sottocutanea è di circa l'80% in adulti sani e che sia il fegato che i reni sono organi importanti per il catabolismo delle proteine intervenendo nell'eliminazione del prodotto.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non hanno rilevato particolari pericoli per la specie umana sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose ripetuta e di genotossicità.

La somatropina prodotta per ingegneria genetica è identica all'ormone della crescita ipofisario endogeno umano. Possiede le stesse proprietà biologiche ed è solitamente somministrata in dosi fisiologiche. Pertanto, non sono stati condotti studi di sicurezza farmacologica, tossicità riproduttiva e carcinogenicità, dato che tali effetti non sono attesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.2. Elenco degli eccipienti

Polvere

Mannitolo

Disodio fosfato dodecaidrato

Sodio di-idrogeno fosfato diidrato.

Solvente

Metacresolo

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

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

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Dopo ricostituzione, la soluzione può essere conservata per un massimo di 28 giorni in frigorifero fra +2°C e +8°C.

Dopo ricostituzione, conservare i flaconcini in posizione verticale.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (+2°C - +8°C); conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

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

Confezioni per l'uso per iniezioni con siringhe convenzionali con ago:

Polvere: flaconcino (vetro Tipo I) con tappo (gomma polimerica alobutilica) in combinazione con sigillo in alluminio e capsula "flip-off" (plastica).

Solvente: siringa (vetro Tipo I) con cappuccio (gomma polimerica alobutilica), fermo dello stantuffo (gomma polimerica alobutilica).

Confezioni da 1, 3 e 5

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione

La polvere deve essere ricostituita solo iniettando il solvente fornito contenuto nella siringa nel flaconcino di polvere.

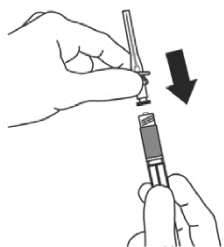
Quella che segue è una descrizione generale del procedimento di ricostituzione e somministrazione.

La ricostituzione deve avvenire secondo le procedure di buona pratica, in particolare per quanto riguarda il rispetto delle condizioni di asepsi.

1. Lavare accuratamente le mani.
 2. Rimuovere il tappo protettivo giallo in plastica dal flaconcino.
 3. Pulire la parte superiore del flaconcino con una soluzione antisettica o con un tampone imbevuto di alcol per prevenire la contaminazione del contenuto. Non toccare il tappo di gomma dopo la pulizia.
 4. Prendere la siringa pre-riempita con solvente. Rimuovere il cappuccio grigio. Attaccare l'ago per la ricostituzione alla siringa pre-riempita. Rimuovere il cappuccio dell'ago.
 5. Inserire l'ago nel centro del tappo di gomma pulito e nel flaconcino e iniettare lentamente il solvente nel flaconcino indirizzando il flusso del liquido contro le pareti in vetro, per evitare formazione di schiuma.
 6. Gettare la siringa in un contenitore usa e getta per oggetti taglienti.
 7. Ruotare delicatamente il flaconcino per qualche minuto fino a dissoluzione completa del contenuto. Non agitare, dato che ciò può denaturare il principio attivo.
 8. Se la soluzione è torbida o presenta particelle, non deve essere usata. In caso di intorbidimento dopo refrigerazione, lasciare scaldare il prodotto a temperatura ambiente. Se l'intorbidimento persiste, scartare il flaconcino e il suo contenuto.
- Dopo ricostituzione il contenuto del flaconcino deve essere limpido e incolore.

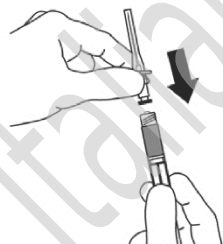
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ricostituzione con siringhe convenzionali



Fase 1

Rimuovere il tappo giallo dal flaconcino di ZOMACTON.



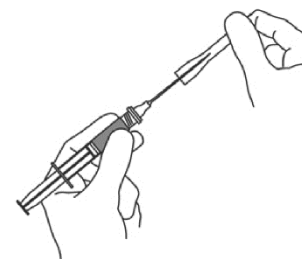
Fase 2

Rimuovere il cappuccio grigio della siringa pre-riempita. Attaccare l'ago di ricostituzione.



Fase 3

Inserire l'ago nel tappo di gomma e nel flaconcino e iniettare lentamente il solvente nel flaconcino indirizzando il flusso del liquido contro le pareti in vetro, per evitare formazione di schiuma.



Fase 4

Richiudere l'ago e gettare la siringa

Fase 5

Ruotare gentilmente il flaconcino fino a dissoluzione completa della polvere a formare una soluzione limpida e incolore. Porre la fiala ricostituita di ZOMACTON in posizione verticale in frigorifero tra 2°C e 8°C.

Evitare di agitare il flaconcino o di miscelarlo con forza. Se la soluzione rimane torbida o contiene particelle, il flaconcino e il suo contenuto devono essere eliminati. In caso di intorbidimento dopo refrigerazione, lasciare riscaldare la soluzione a temperatura ambiente. In caso di persistenza dell'intorbidimento, eliminare il flaconcino e il suo contenuto.

Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferring S.p.A. - via C. Imbonati, 18 - 20159 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.027743069 – “10 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 flaconcino 10 mg polvere + 1 siringa solvente + connettore di trasferimento
AIC n.027743071 – “10 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita” 3 flaconcini 10 mg polvere + 3 siringhe solvente + connettore di trasferimento
AIC n.027743083 – “10 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita” 5 flaconcini 10 mg polvere + 5 siringhe solvente + connettore di trasferimento
AIC n.027743095 – “10 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 flaconcino 10 mg polvere + 1 siringa solvente + adattatore per flaconcino
AIC n.027743107 – “10 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita” 3 flaconcini 10 mg polvere + 3 siringhe solvente + adattatore per flaconcino
AIC n.027743119 – “10 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile in siringa preriempita” 5 flaconcini 10 mg polvere + 5 siringhe solvente + adattatore per flaconcino

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n. 1334 del 4 Agosto 2009.
Rinnovo: Giugno 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferring S.p.A. – Via C. Imbonati 18 - 20159 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZOMACTON 4 mg 1 flaconcino da 4 mg + 1 fiala solvente:
A.I.C. n. 027743032

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 1994 / 7 Settembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 Settembre 2021

Agenzia Italiana del Farmaco