

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOMACTON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg CON
SOLVENTE

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
DEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
10 JUL 2013	
N° Ref.:	RF 402235/12
N° Registro:	B-2314/13
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

Folleto de Información al profesional

Zomacton® polvo liofilizado para solución inyectable 4 mg (equivalente a 12 U.I.), con solvente
1 mg de Somatropina equivale a 3 U.I

1- Fórmula

Polvo liofilizado para inyectable

1 frasco ampolla con polvo liofilizado estéril para inyectable contiene:

Somatropina*.....4 mg (**equivalente a 12 U.I.**)

Excipientes: manitol 25,9 mg

1 ampolla de solvente estéril contiene:

Cloruro de sodio 31,5 mg, alcohol bencílico 31,5 mg y agua calidad inyectable c.s.p. 3,5 mL

2- Acción terapéutica

Código ATC: H01 AC01

Grupo farmacéutico: somatropina y agonistas de Somatropina.

Zomacton produce la misma acción farmacológica que la hormona de crecimiento endógena.

3-Indicaciones

Tratamiento prolongado en niños por trastornos del crecimiento de causa hipofisaria debido a inadecuada producción y/o secreción de hormona de crecimiento.

Tratamiento prolongado por trastornos del crecimiento debido a Síndrome de Turner confirmado mediante análisis cromosómico.

4-Acción Farmacológica

La secuencia de aminoácidos, longitud de la cadena (191 aminoácidos) y el perfil farmacocinético son idénticos al de la hormona de crecimiento que aparece en forma natural.

Sistema óseo

La hormona de crecimiento produce generalmente un crecimiento proporcional del sistema óseo en los seres humanos. Se ha demostrado que se produce un aumento del crecimiento

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOMACTON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg, CON
SOLVENTE

lineal en niños con deficiencia confirmada de hormona de crecimiento después de la administración de Zomacton®. El aumento medible de estatura luego de la administración de Zomacton® resulta del efecto de la hormona de crecimiento sobre la epífisis de los huesos largos. En los niños que no poseen cantidades adecuadas de hormona de crecimiento, Zomacton® provoca un rango de crecimiento mayor y concentraciones más elevadas de IGF-1 (Factor de crecimiento insulínico tipo 1) similares a las observadas después de una terapia con la hormona de crecimiento. También se observa un aumento en la concentración de la fosfatasa alcalina sérica.

Otros órganos y tejidos.

La hormona de crecimiento también provoca un aumento de tamaño de otros órganos, en forma proporcional al peso aumentado del cuerpo. Los cambios incluyen: aumento en el crecimiento del tejido conectivo, piel y anexos; aumento del músculo esquelético con incremento en el número y tamaño de células; crecimiento del timo; aumento del hígado con incremento de la proliferación celular; un ligero aumento de las gónadas, suprarrenales y tiroides. No se ha comunicado la existencia de crecimiento desproporcionado de la piel y huesos planos ni tampoco maduración sexual acelerada asociada al tratamiento con hormona de crecimiento.

Metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos

La hormona de crecimiento provoca una retención de nitrógeno y aumenta el transporte de aminoácidos al tejido. Ambos procesos aceleran la síntesis proteica. La utilización de carbohidratos y la lipogénesis se ven disminuidos por la hormona de crecimiento. En dosis elevadas, o deficiencia de insulina, la hormona de crecimiento produce efectos diabetogénicos con síntomas que son típicos para el estado en ayunas (por ej. intolerancia a los carbohidratos, inhibición de la lipogénesis, movilización de las grasas y cetosis).

Metabolismo mineral

Tras el tratamiento con la hormona de crecimiento se produce conservación de los valores de sodio, potasio y fósforo. Un aumento de la pérdida de calcio a través de los riñones es compensada por el aumento de la absorción en el intestino. No se produce una alteración significativa en las concentraciones de calcio sérico en pacientes tratados con Zomacton® o con hormona de crecimiento hipofisaria. Tanto después del tratamiento con Zomacton® como también de la hormona de crecimiento endógena, se produjeron aumentos en las concentraciones séricas de fosfatos inorgánicos. Una acumulación de estos minerales muestra un aumento de la demanda durante la síntesis de los tejidos.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOMACTON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg, CON
SOLVENTE

5-Farmacocinética

Voluntarios sanos recibieron subcutáneamente 0,1 mg/Kg de peso corporal de somatropina. Luego de 6 horas de la administración se observaron picos del nivel plasmático de 64 ng/ml aproximadamente.

6-Posología - Modo de Administración

La terapia con Zomacton® debe ser utilizada solamente bajo vigilancia médica calificada y con experiencia en tratamiento de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento. La dosificación de Zomacton® debe ser individualizada para cada paciente. La duración del tratamiento, por lo general un período de varios años, dependerá del máximo beneficio terapéutico alcanzable.

La administración subcutánea de hormona de crecimiento puede conducir a pérdida o incremento de tejido adiposo en el sitio de aplicación. Por ello, los sitios de aplicación deberían alternarse.

Deficiencia de hormona de crecimiento:

Es recomendada generalmente una dosis de 0,17-0,23 mg/kg de peso corporal/semana (aproximadamente entre 4,9-6,9 mg/m² de superficie corporal). La dosis semanal debería ser dividida entre 6-7 aplicaciones subcutáneas (correspondientes a dosis diarias entre 0,02-0,03 mg/kg de peso corporal o 0,71 – 1,0 mg/m² de superficie corporal).

La dosis total semanal de 0,27 mg/kg de peso corporal u 8 mg/m² de superficie corporal no debería ser excedida (correspondiente a aplicaciones diarias de hasta 0,04 mg/kg).

Síndrome de Turner:

Generalmente se recomienda una dosis de 0,33 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 9,86 mg/m² de superficie corporal) por semana, dividida entre 6-7 aplicaciones subcutáneas. Esto corresponde a una dosis diaria de 0,05 mg/kg de peso corporal o 1,40 — 1,63 mg/m² de superficie corporal.

7-Contraindicaciones

Los pacientes con epífisis cerradas no deberían ser tratados con Zomacton®.

Los pacientes con evidencia de progresión de una lesión intracraneal subyacente u otras neoplasias activas no deberían ser tratados con Zomacton®, dado que no puede ser excluida la posibilidad de un efecto promovedor de crecimiento tumoral. Antes de iniciar una terapia con Zomacton® las neoplasias deberán estar inactivas y la terapia antitumoral completada.

Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOMACTON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg, CON
SOLVENTE

Zomacton® no debe ser administrado a bebés prematuros o neonatos, dado que el solvente contiene alcohol bencílico.

No deberían ser tratados con Zomacton® los pacientes con patologías críticas agudas que sufren complicaciones luego de cirugía cardíaca, cirugía abdominal, politraumatismos, insuficiencia respiratoria aguda u otras condiciones similares (ver Advertencias y precauciones).

En niños con enfermedad renal crónica, el tratamiento con somatropina deberá ser discontinuado cuando se realice el trasplante renal.

8-Advertencias y precauciones

Debido a la presencia del alcohol bencílico como excipiente, Zomacton® puede provocar reacciones tóxicas y anafilactoides en infantes y niños de hasta 3 años y no deberá ser administrado a bebés prematuros y recién nacidos.

Los pacientes deberán ser analizados en busca de intolerancia probada a la glucosa, dado que la hormona de crecimiento (somatropina) puede inducir una resistencia a la insulina. Zomacton® deberá ser administrado con cuidado en pacientes con diabetes mellitus o con — predisposición familiar a la enfermedad. Un estricto control del metabolismo de la glucosa (control de glucosa en orina y en sangre) es necesario en estos pacientes. Durante la terapia con Zomacton® en niños con diabetes podría ser necesario aumentar la dosis de insulina para mantener controlada la glucosa en sangre.

En los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento a raíz de una lesión intracraneal, se recomienda controlarlos con frecuencia para determinar si se produce progresión o recurrencia de la enfermedad subyacente. En estos casos habrá que suspender la terapia con Zomacton®.

En pacientes con patologías malignas previas deberá prestarse especial atención si aparecen signos y síntomas que indiquen una recaída.

Zomacton® no deberá ser indicado para tratamiento prolongado de niños con trastornos de crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi genéticamente confirmado, a menos que tengan también deficiencia de hormona de crecimiento diagnosticada. Hay informes acerca de apnea del sueño y muerte súbita en relación con la administración de hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi, que manifestaron uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historia de deficiencias respiratorias o infecciones no reconocidas de las vías respiratorias.

La escoliosis puede progresar en los niños durante el crecimiento rápido. Se deberán controlar los signos de escoliosis durante el tratamiento con somatropina. En caso de trasplante renal deberá suspenderse el tratamiento con Zomacton®.

Raras veces se informó acerca de hipertensión benigna intracraneal. En caso de cefaleas graves o reiteradas, trastornos de la visión y náuseas/vómitos debería realizarse un examen de fondo de ojo, para descartar un edema de papila. Si se confirmara el edema de papila



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOMACTON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg, CON
SOLVENTE

deberá considerarse el diagnóstico de una hipertensión intracraneal benigna y dado el caso suspender la terapia con hormona de crecimiento (ver Reacciones adversas).

Bajo la terapia con somatropina se determinó una conversión aumentada de T4 a T3. Esto puede llevar a una reducción de la concentración de T4 y a un aumento de la concentración de T3 en suero. En general los valores hormonales periféricos de la tiroides permanecen dentro del rango normal. El efecto de la somatropina sobre los valores hormonales de la tiroides puede ser clínicamente relevante en pacientes con hipotiroidismo. Por el contrario, los pacientes que reciben una terapia de reemplazo de tiroxina podrán desarrollar hipertiroidismo. Por ello se recomienda, luego de comenzado el tratamiento con somatropina y luego de los ajustes de la dosis controlar la función de la tiroides.

En pocos pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se ha informado acerca de leucemia. Esta apareció tanto en pacientes que fueron tratados con la hormona de crecimiento como también en pacientes no tratados. Basándose en una experiencia clínica de más de 10 años la incidencia de leucemia en pacientes tratados con hormona de crecimiento sin factores de riesgo no es mayor al de la población en general.

En los pacientes con alteraciones endocrinas, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento puede desarrollarse con frecuencia un desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur. Por ello el médico terapeuta y los padres de los pacientes tratados con Zomacton® deberán prestar atención a una cojera o dolor en la cadera o en la rodilla.

Los efectos del tratamiento con hormona de crecimiento en la recuperación se han estudiado en dos ensayos controlados con placebo en 522 adultos gravemente enfermos que sufrían complicaciones derivadas de una cirugía cardíaca, cirugía abdominal, politraumatismo o insuficiencia respiratoria aguda. La mortalidad fue mayor (42% versus 19%) en los pacientes tratados con hormona de crecimiento (dosis de 5,3 hasta 8 mg/día) en comparación con aquellos tratados con placebo. Por ello los pacientes con esos antecedentes no deberán ser tratados con hormona de crecimiento. Dado que no hay información referente a la seguridad de un tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad crítica de carácter agudo, el beneficio del tratamiento en esta situación deberá analizarse contra los riesgos potenciales involucrados.

En todos los pacientes que demuestren otras patologías o patologías críticas agudas similares, el posible beneficio del tratamiento con hormona de crecimiento deberá ser evaluado frente al posible riesgo involucrado.

Datos preclínicos sobre seguridad

• Toxicidad aguda

Se realizaron estudios de toxicidad a dosis única en ratas en administración intramuscular de 10 mg/Kg y en perros y monos respectivamente des mg/Kg (correspondientes a 50-100 veces la dosis terapéutica humana). En ninguna de las especies se observó una toxicidad inducida por el producto medicinal.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOMACTON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg, CON
SOLVENTE

• Toxicidad a dosis repetida

No se observaron signos toxicológicos relevantes en un estudio en ratas donde la dosis administrada fue de 1,10 mg/Kg durante 30 días y 0,37 mg/Kg/día durante 90 días. • Toxicología en la reproducción, potencial mutagénico y carcinogénico

La somatropina de ingeniería genética es idéntica a la hormona de crecimiento humana de origen pituitario endógeno y normalmente se administra en dosis fisiológicas. Por ello no se ha considerado necesario realizar todos los estudios toxicológicos. Es improbable que se produzcan reacciones adversas sobre los órganos de reproducción así como sobre el embarazo y la lactancia y no se esperan efectos carcinogénicos potenciales. Existe un estudio de mutagenicidad que demuestra la ausencia de potencial mutagénico.

9-Interacciones con otras drogas

La terapia concomitante con glucocorticoides podría inhibir el efecto promovedor de crecimiento de Zomacton®.

Los pacientes con deficiencia de ACTH coexistentes deberían tener un reemplazo de la dosis de glucocorticoides ajustada cuidadosamente para evitar inhibición del efecto promovedor de crecimiento de Zomacton®.

Dosis elevadas de andrógenos, estrógenos, o anabólicos esteroides pueden acelerar la maduración ósea y podrían, por lo tanto, disminuir el aumento de estatura máxima alcanzable.

Dado que la somatropina puede inducir una resistencia a la insulina, la dosis de insulina debería tener que ser ajustada en pacientes diabéticos (ver Advertencias y precauciones). Información sobre un estudio de interacciones desarrollado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento sugiere que la administración de somatropina podría incrementar el clearance de compuestos que son metabolizados por isoenzimas del citocromo P450. El clearance de compuestos metabolizados por citocromo P450 3 A4 (por ejemplo: esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes, ciclosporina) podría estar especialmente incrementado conduciendo a menores niveles en plasma de estos compuestos. La importancia clínica de esto se desconoce.

10-Reacciones adversas

La administración subcutánea de hormona de crecimiento puede provocar una pérdida o un aumento de tejido adiposo en el lugar de aplicación. En raras ocasiones pueden aparecer dolor o picazón cutáneo en el lugar de aplicación.

La somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja. No se ha asociado ningún cambio clínico a su formación.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOMACTON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg, CON SOLVENTE

Se han reportado casos raros de hipertensión benigna intracraneal en relación con la somatropina (ver Advertencias y precauciones).

Se han comunicado casos muy raros de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina. Sin embargo la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros
	* $>1/100, <1/10$	$>1/1000, <1/100$	$>1/10000, <1/1000$	$<1/10000$
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluye quistes y pólipos)				Leucemia
Patologías del sistema inmunológico	Formación de anticuerpos			
Patologías endocrinas			Diabetes Mellitas tipo II	
Patologías del sistema nervioso		Parestesia	Hipertensión benigna intracraneal	
Patologías de la epidermis y del tejido subcutáneo	Reacciones epidérmicas locales pasajeras			
Patologías del tejido muscular esquelético y conectivo		Rigidez en las extremidades, artralgia, mialgia		
Patologías generales y trastornos en el lugar de aplicación.		Edema periférico		

* Ref.: <: menor, >: mayor

11- Embarazo y lactancia

No se dispone de información clínica sobre administración de Zomacton® en embarazadas. Por lo tanto, el riesgo en humanos no se conoce. Aunque estudios en animales no indican un riesgo potencial de la somatropina administrada durante el embarazo, Zomacton® debería discontinuarse si el embarazo sucede. Durante el embarazo, la somatropina materna será reemplazada en gran parte por hormona de crecimiento placentario.

No se conoce si la somatropina es excretada en la leche materna, sin embargo, es poco probable la absorción de proteína intacta desde el tracto gastrointestinal del infante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOMACTON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg, CON
SOLVENTE

12-Sobredosificación

No debe excederse la dosis recomendada de Zomacton®.

Si bien no ha habido reportes de sobredosis con hormona de crecimiento, una sobredosis aguda puede producir una hipoglucemia inicial y subsecuentemente hiperglucemia reactiva. No se conocen los efectos a largo plazo de dosis repetidas que excedan lo recomendado. Sin embargo, es posible que dicha sobredosis pueda producir signos y síntomas consistentes con los efectos conocidos de exceso de hormona de crecimiento (por ejemplo, acromegalia).

13- Presentaciones

Envase conteniendo: 1 frasco ampolla conteniendo polvo liofilizado + 1 ampolla de vidrio conteniendo solvente.

14- Condiciones de conservación y almacenamiento

Zomacton® debe ser conservado en heladera (2°C - 8°C); guardar en el envase original para protegerlo de la luz.

Una vez reconstituído, almacenar a 2°C -8°C como máximo durante 14 días. Almacenar el frasco ampolla en posición vertical.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado en Alemania: Wasserburger Arzneimittelwerk GmbH, Herderstrasse 2, 83512 Wasserburg, Alemania.

Acondicionado en Suiza: Ferring International Center S.A., Chemin de la Vergognausaz 50, CH-1162, Saint-Prex, Suiza **y/o Ferring GmbH, Alemania.**

Importado por Ferring Productos Farmacéuticos SpA, Alcántara 200, Oficina 610, Las Condes, Santiago, Chile.

Fecha de última revisión: Enero 2009

INSTRUCCIONES de USO

Preparación

Se pueden preparar dos concentraciones: 3,3 mg/ml (para el empleo de ZomaJet 2 Vision o jeringas convencionales) y 1,3 mg/ml (sólo para jeringa convencional).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZOMACTON LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 4 mg, CON
SOLVENTE

Para la preparación de la solución inyectable de 3,3 mg/ml se introduce 1,3 ml del solvente mediante una jeringa graduada descartable en el frasco ampolla con el polvo.

Para la preparación de la solución inyectable de 1,3 mg/ml se introduce 3,2 ml del solvente mediante una jeringa graduada descartable en el frasco ampolla con el polvo.

Después de la preparación se obtiene una solución inyectable transparente e incolora.

Para evitar la formación de espuma se recomienda que el solvente se vierta por el borde interno del frasco ampolla y luego se disuelve el polvo realizando un movimiento rotatorio suave. Sólo deberán utilizarse soluciones transparentes e incoloras. Dado que Zomacton® es una proteína debería evitarse la agitación o el mezclado brusco. Si la solución estuviera turbia o llegara a contener partículas, deberá ser desechada. Si el producto estuviera turbio al retirarlo de la heladera, habrá que esperar hasta que haya alcanzado la temperatura ambiente. Si la turbidez se mantiene o apareciera una decoloración, el producto deberá ser desechado.

Administración

La administración de Zomacton® se realizará con jeringa convencional, o bien utilizando el Zoma,Jet 2 Vision (un dispositivo de inyección sin aguja).



