

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	25011045
Разрешение №	9416 / 21.04.2010
Одобрение №	1.16.04.2010

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЗОМАКТОН 4 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
ZOMACTON® 4 mg powder and solvent for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛОЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Соматропин (*Somatropin*)* 4 mg
(1,3 mg/ml или 3,3 mg/ml след разтваряне)

*Произведен чрез рекомбинантна ДНК технология от *E.coli*

За пълния списък на помощните вещества вж. т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.
Зомактон е бял до белезникав лиофилизиран прах във флакон. Разтворителят в ампула е бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. терапевтични показания

Зомактон е предназначен за продължително лечение на деца с нарушен растеж, дължащ се на намалена или липсваща секреция на растежния хормон и за продължително лечение при забавяне на растежа, дължащ се на синдрома на Търнър потвърден чрез хромозомен анализ.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката и схемата на приложение на Зомактон трябва да бъдат индивидуално определени за всеки пациент.

Продължителността на лечението, обикновено за период от няколко години, ще зависи от максимално достигнатата терапевтична доза.

Подкожното прилагане на растежен хормон може да доведе до загуба или увеличение на мастната тъкан в мястото на инжектиране. Затова трябва да се използват различни места на инжектиране.

ДЕФИЦИТ НА РАСТЕЖЕН ХОРМОН

Обикновено се препоръчва в доза от 0,17 – 0,23 mg/kg телесно тегло (приблизително 4,9 mg/m² – 6,9 mg/m² телесна повърхност) седмично, разделена в 6 - 7 подкожни приложения (съответстваща на дневно приложение от 0,02 – 0,03 mg/kg телесно тегло или 0,7 – 1,0 mg/m² телесна повърхност). Общата седмична доза от 0,27 mg/kg или 8 mg/m² телесна повърхност не трябва да бъде превишавана (съответстваща на дневно приложение до около 0,04 mg/kg).



СИНДРОМ НА ТЪРНЪР

Обикновено се препоръчва в доза от 0,33 mg/kg телесно тегло (приблизително 9,86 mg/m² телесна повърхност) седмично, разделена в 6 - 7 подкожни приложения (съответстваща на дневно приложение от 0,05 mg/kg телесно тегло или 1,40 – 1.63 mg/m² телесна повърхност).

4.3. Противопоказания

Зомактон не трябва да се използва при деца със затворени епифизи.

Пациенти с доказана прогресия на скрити вътречерепни лезии или други активни тумори не трябва да приемат Зомактон, тъй като не може да се изключи възможността за ефект, спомагащ растежа на тумора.

Преди започване на терапията със Зомактон туморите трябва да не са активни или антитуморната терапия да е завършила.

Свръхчувствителност към соматропин или към някои от помощните вещества.

Зомактон не трябва да се прилага на недоносени или новородени деца, тъй като разтворителят съдържа бензилов алкохол.

Пациенти остри критични състояния съпроводени с усложнения след оперативна намеса в сърдечно-съдовата и коремната хирургия, множествени травми при злополука, остра дихателна недостатъчност или подобни състояния не трябва да бъдат лекувани със Зомактон (вж. т. 4.4.).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поради наличието на бензилов алкохол като помощно вещество Зомактон може да предизвика токсични и анафилактични реакции при кърмачета и деца до 3 годишна възраст и не трябва да се дава на недоносени и новородени деца.

Пациентите трябва да се наблюдават за наличие на нарушен глюкозен толеранс, тъй като растежния хормон може да предизвика състояние на инсулинова резистентност.

Зомактон трябва да се използва внимателно при пациенти със захарен диабет или наследствено предразположение към това заболяване. При тези пациенти е необходимо стриктно миниториране на глюкозата в урината и в кръвта. При деца-диабетици може да е необходимо увеличаване на дозата на инсулина, с цел поддържане на контрола върху глюкозата по време на лечение със Зомактон.

При пациенти с вторичен дефицит на растежния хормон, в резултат на вътречерепна лезия, се препоръчва често мониториране за развитие или рецидив на основния болестен процес.

Лечението със Зомактон трябва да се спре, ако се наблюдава прогресиране или рецидив на лезията. При пациенти с предишни злокачествени заболявания специално внимание се налага при признаци или симптоми на рецидив.

Зомактон не е предназначен за продължително лечение при деца с нарушение на растежа дължащо се на генетично доказан синдром на Прадер – Вили с изключение на акти-



Сколиозата може да прогресира при всяко дете в периода на бърз растеж. Признаците на сколиоза трябва да се мониторира по време на лечение със соматропин.

Лечението със Зомактон трябва да се прекрати при бъбречна трансплантация.

Наблюдавани са редки случаи на доброкачествена вътречерепна хипертония. В случай на тежко и повтарящо се главоболие, зрителни нарушения и гадене/повръщане се препоръчва фундоскопия за оток на папилата. Ако отокът на папилата се потвърди трябва да се обсъди диагнозата доброкачествена вътречерепна хипертензия и лечението с растежен хормон трябва да се прекрати (вж. още т. 4.8.).

По време на лечение със соматропин е наблюдавано засилено превръщане на Т4 в Т3, което може да доведе до понижаване на серумното ниво на Т4 и повишаване на това на Т3.

Като цяло нивата на периферния тиреоиден хормон са в рамките на нормалните граници като при здрави хора.

Ефектът на соматропин върху нивата на тиреоидните хормони е от значение при пациенти с клинично неприявен хипотиреоидизъм. При тях може теоретично да се развие хипотиреоидизъм.

Обратно, при пациенти, получаващи заместителна терапия с тироксин, може да се прояви лек хипертиреоидизъм.

Следователно е силно препоръчително изследването на тиреоидната функция след започване на лечение със соматропин и след адаптиране на дозата.

Има данни за левкимия при малък брой пациенти с дефицит на растежния хормон, лекувани със соматропин, както и при пациенти, неподложени на това лечение. На основата на клиничните данни в продължение на повече от 10 години случаите с левкемия при лекуваните с растежен хормон пациенти без рискови фактори не е по-голям, отколкото при общата популация.

Херния на епифизарния център на бедрените кости може да се наблюдава по-често при пациенти с ендокринни нарушения. Пациенти, лекувани със Зомактон, които развиват накуцване или се оплакват от болка в бедрото или коленете, трябва да бъдат прегледани от лекар.

При две контролирани с плацебо клинични изпитвания върху 522 възрастни пациенти с критични състояния съпроводени с усложнения след оперативна намеса в сърдечно-съдовата и коремната хирургия, множествени травми при злополука или остра дихателна недостатъчност бе проучен ефектът от лечението с растежен хормон върху възстановяването.

Смъртността бе по-висока (42% спрямо 19%) при пациентите лекувани с растежен хормон (в дози 5,3 до 8 mg/ден) в сравнение с тези, получаващи плацебо. На основата на тази информация такива пациенти не трябва да бъдат лекувани с растежни хормони. Тъй като няма налична информация относно безопасността на субституиращото лечение с растежен хормон при пациенти с остри критични състояния, то ползата от продължаване на лечението при това положение трябва да се прецени спрямо потенциалния риск.

При всички пациенти развитието на други или сходни остри критични състояния трябва да се прецени възможната полза от лечението с растежен хормон спрямо евентуалния риск.



4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Глюкокортикоидната терапия може да инхибира стимулиращия ефект на Зомактон върху растежа. На пациенти с дефицит на АКТХ трябва внимателно да се адаптира глюкокортикоидната заместителна доза, за да се избегне намаление на стимулиращия ефект на Зомактон върху растежа.

Високи дози на андрогени, естрогени или анаболни стероиди могат да ускорят костното съзряване и по този начин да намалят увеличението в растежа.

Тъй като соматропинът може да предиввика състояние на инсулинова резистентност, трябва да се титрира дозата на инсулина при диабетици, получаващи едновременно Зомактон.

Данните от едно проучване за взаимодействие извършено при възрастни пациенти с дефицит на растежен хормон показва, че прилагането на соматропин може да увеличи клирънса на съединения за които е известно, че се метаболизират от изоензимите на цитохром Р450. Клирънсът на съединенията метаболизирани от цитохром Р450 3А4 (напр. половите хормони, кортикостероидите, противогърчовите средства и циклоспорина) е може би повишен, което води до по-ниски плазмени нива на тези съединения. Клиничното значение на това не е известно.

4.6. Бременност и кърмене

Зомактон не трябва да се използва по време на бременност и кърмене. Няма доказателство при проучване върху експериментални животни и хора за безопасността на лечението с растежен хормон по време на бременност. Също така няма достатъчна информация за това дали пептидните хормони преминават в кърмата.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Подкожното прилагане на растежен хормон може да доведе до загуба или увеличение на мастната тъкан в мястото на прилагане. В редки случаи пациентите могат да имат болка, обрив и сърбеж в мястото на инжектиране.

Соматропинът може да даде повишено образуване на антитела в около 1% от пациентите. Свързващият капацитет на тези антитела е нисък и клиничните промени не са свързани с тяхното образуване.

В редки случаи е наблюдавана втречерепна хипертония при приложение на соматропин (виж раздел 4.4.).

Много редки случаи на левкемия са били наблюдавани при лечение със соматропин при деца с дефицит на растежен хормон, но проявите са сходни с тези при деца без дефицит на растежен хормон.

Система-орган-клас	Чести	Нечести	Редки	Много
--------------------	-------	---------	-------	-------



	(>1/100 <1/10)	(>1/1000 <1/100)	(>1/10 000 < 1/1 000)	редки (<1/10 000)
Доброкачествени и злокачествени тумори				Левкемия
Нарушения на имунната система	Образуване на антитела			
Нарушения на ендокринната система			Захарен диабет тип II	
Нарушения на нервната система		Парестезия	Преходна вътречерепна хипертензия	
Кожни и подкожни нарушения	Преходни локални кожни реакции в мястото на приложение			
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите		Скованост на крайниците, артралгия, миалгия		
Общи нарушения и ефекти в мястото на приложение		Периферен едем		

4.9. Предозиране

Препоръчаната доза Зомактон не трябва да се надвишава. Въпреки, че няма съобщения за предозиране със Зомактон, като резултат на остро предозиране може да настъпи начална хипогликемия с последваща хипергликемия.

Не са известни ефектите от продължителната употреба на Зомактон в дози, превишаващи препоръчаните. Възможно е обаче такава употреба да породи проява на симптоми, съвместими с известните ефекти от превишаване на човешкия растежен хормон (напр. акромегалия).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Соматропин и агонисти на соматропина
АТС код: H01 AC01

Идентичен е на човешкия хипофизен растежен хормон /pit-hGH/ по отношение на аминокиселинна последователност, дължина на веригата (191 аминокиселини) и фармакокинетичен профил. Очаква се Зомактон да предизвика същите фармакологични ефекти както и ендогенния хормон.

Скелетна система:



Растежния хормон предизвиква общо пропорционален растеж на костите у човека. Повишение на линейния растеж при деца с доказан pit-hGN дефицит, бе постигнато след екзогенно приложение на Зомактон. Измереното повишение във височината след приложение на Зомактон, е резултат ефекта му върху епифизалните пластинки на дългите кости. При деца с липса на необходимите количества на pit-hGN, Зомактон предизвиква повишена степен на растеж и повишени концентрации на IGF-1 (подобен на инсулина фактор на растежа/соматомедин-С), които са подобни на тези, наблюдавани след лечение с pit-hGN. Включени са също повишения в средните серумни концентрации на алкалната фосфатаза.

Други органи и тъкани:

Увеличение на размера, пропорционално към общото увеличение на телесното тегло, настъпва също в други тъкани в отговор на растежния хормон. Промените включват: увеличен растеж на съединителната тъкан, кожата и придатъците; уголемяване на скелетната мускулатура с увеличаване броя и размера на клетките; растеж на тимуса; уголемяване на черния дроб с увеличена клетъчна пролиферация и леко уголемяване на половите жлези, надбъбречните и щитовидната жлеза.

Не се съобщава за диспропорционален растеж на кожата и плоските кости и за ускорено полово съзряване във връзка със заместителната терапия с растежния хормон.

Белтъчен, въглехидратен и мастен метаболизъм:

Растежният хормон причинява азото-задържащ ефект и увеличава транспортирането на аминокиселини в тъканта. Двата процеса повишават синтеза на протеин. Използването на въглехидратите и липогенезата са намалени от растежния хормон. При големи дози или при липсата на инсулин, растежния хормон действа като диабетогенен фактор, предизвикващ типични ефекти, наблюдавани по време на гладуване (т.е. непоносимост към въглехидрати, потискане на липогенезата, мобилизиране на мазнини и кетоза).

Минерален метаболизъм:

Задръжка на натрий, калий и фосфор се получава след лечение с растежния хормон. Увеличена загуба на калций от бъбреците се наблюдава при увеличена резорбция в червата. Концентрациите на серумния калций са незначително променени при пациенти, лекувани със Зомактон или с pit-hGN. Повишени серумни концентрации на неорганични фосфати се наблюдават както след лечение със Зомактон, така и след pit-hGN. Натрупването на тези минерали сигнализира за повишена нужда по време на тъканната синтеза.

5.2. Фармакокинетични свойства

Осем здрави индивида получиха 0,1 mg/kg телесно тегло соматропин. Пикови плазмени нива от около 64 ng/ml се получиха 6 часа след приложението.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсичност при еднократно прилагане:

Бяха проведени проучвания за единична токсична доза на плъхове (в доза 10 mg/kg мускулно), кучета и маймуни (в доза 5 mg/kg мускулно, съответстваща на 50 - 100 пъти от терапевтичната доза за човека). При никой от тези видове не бяха установени данни за токсичност, свързана с лекарството.

Токсичност при многократно прилагане:



Не бяха наблюдавани съответни токсикологични признаци при проучване на плъхова, на които бяха приложени дози от 1,10 mg/kg/дневно за 30 дни и 0,37 mg/kg/дневно за 90 дни.

Репродуктивна токсичност, мутагенност и канцерогенност

Полученият чрез генно инженерство соматропин е идентичен с ендогенния човешки хипофизен растежен хормон. Той притежава същите биологични свойства и обикновено се прилага във физиологични дози. Затова, не бе сметено за необходимо да се извърши пълният обхват от такива токсикологични проучвания. Неблагоприятни ефекти върху репродуктивните органи, върху бременността и кърменето са малко вероятни и също така не бе очаквана канцерогенна активност. Проучване за мутагенност показва липсата на мутагенна активност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Разтворът съдържа 9 mg/ml бензилов алкохол.

Прах

Манитол

Разтворител

Натриев хлорид, бензилов алкохол и вода за инжекции.

6.2. Несъвместимости

Поради липсата на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3. Срок на годност

3 години

След разтваряне е установена химична и физична стабилност в продължение на 14 дни при температура +2° - +8°C.

6.4. Специални условия на съхранение

Продуктът трябва да се съхранява при температура 2° - 8°C (в хладилник); да се съхранява в картонената кутия с оглед да се пази от светлина. След приготвяне да се съхранява при температура +2° - +8°C (в хладилник). Флаконите да се съхраняват в изправено положение.

6.5. Данни за опаковката

Прах в боросиликатен стъклен флакон (тип I) със сива халобутилова гумена запушалка, обкатка и еднократно отстраняема капачка + 3,5 ml разтворител в боросиликатна стъклена ампула (тип I):

Опаковки: по 1 и 5



6.6. Специални предпазни мерки при употреба и работа

Приготвяне

Могат да се приготвят 2 концентрации: 3,3 mg/ml и 1,3 mg/ml за стандартни спринцовки. Инжекционния разтвор от 3,3 mg/ml се приготвя чрез разтваряне на Зомактон прах в 1,3 ml физиологичен разтвор с консервант бензилов алкохол, като се използва разграфена спринцовка, а за 1,3 mg/ml инжекционен разтвор се използва 3,2 ml разтворител. След разтваряне, инжекционният разтвор трябва да е бистър и безцветен.

За да се избегне образуването на пяна в разтвора, струята разтворител трябва да бъде насочена срещу стената на флакона. След това флакона трябва да се завърти с леко въртливо движение, докато съдържанието изцяло се разтвори и се получи бистър безцветен разтвор. Тъй като Зомактон е протеин, не се препоръчва разклащане или силно размесване. Ако след смесване разтворът е мътен или съдържа отделни частички, съдържанието трябва да бъде изхвърлено. В случай на помътняване след съхранение в хладилник, се разрешава да бъде затоплен при стайна температура. Ако помътняването продължава, изхвърлете флакона и неговото съдържание.

Приложение

Необходимата доза Зомактон се прилага чрез използване на стандартна спринцовка. Всички неизползвани продукти или отпадъчни материали трябва да бъдат унищожени съгласно изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ferring GmbH
Wittland 11, D-24109 Kiel,
Германия

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20011045

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

29.12.2006

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

07/2008

