



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 6320

BUENOS AIRES, 16 SEP 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003730-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FERRING S.A. solicita autorización para importar la nueva concentración de 10 mg SOMATOTROFINA 10 mg, para la forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO EN FRASCO AMPOLLA, para la especialidad medicinal denominada: ZOMACTON, inscrita bajo el Certificado Nº 54.868.

5) Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nº 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nº 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto Nº 150/92.

RA
CZ
9) Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de ALEMANIA y SUIZA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto Nº 150/92.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

6320

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 399 y 400 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS FERRING S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de

U7

RA
CV

9)



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº 6320

10 mg SOMATOTROFINA, para la forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO EN FRASCO AMPOLLA, para la especialidad medicinal denominada: ZOMACTON; inscrita bajo el Certificado Nº 54.868.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos de rótulos de fojas 273 a 274, 276 a 277, 279 a 280 y prospectos de fojas 349 a 364, 366 a 381, 383 a 398, a desglosar fojas 279 a 280, 383 a 389.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.868 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbese la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos de inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de Autorización al correspondiente Certificado, efectúe la entrega de la copia autenticada de la presente

17

HA
CR
47



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 6320

Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados.

Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº: 1-0047-0000-003730-11-5

DISPOSICION Nº:

m.b.

6320

**Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

RA

CS

9



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6320**....., a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.868 la nueva concentración, solicitadas por la firma LABORATORIOS FERRING S.A.; para la especialidad medicinal denominada ZOMACTON / SOMATOTROFINA, otorgada según Disposición N° 0195/09, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-012175-08-4.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: ZOMACTON

Forma Farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO EN FRASCO AMPOLLA

Clasificación ATC: H01AC01

Indicaciones: Tratamiento prolongado en niños por: trastornos del crecimiento de causa hipofisaria debido a inadecuada producción y/o secreción de hormona de crecimiento. Trastornos del crecimiento debido a Síndrome de Turner confirmado mediante análisis cromosómico. Trastornos de crecimiento de Prader Willi confirmado por un control genético apropiado y solo en los casos en que se presente asociado a un

U

PA
CS

9



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

déficit de hormona de crecimiento. Con fallas en el crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad de gestacional y que no manifiesta alcanzar el crecimiento estándar para la edad de 2 años. Tratamiento de la baja talla idiopática definida según tabla como desvío estándar (SDS) de la estatura $\leq 2,25$ y asociada a un promedio de crecimiento que difícilmente permita alcanzar una estatura adulta dentro del rango normal en pacientes pediátricos a los cuales no se les han cerrado las epífisis y para aquellos cuyo diagnóstico de evaluación excluya otras causas asociadas con baja talla que debería observarse o tratarse por otros medios.

Vías de Administración: Inyectable subcutáneo

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

1 Frasco ampolla con polvo liofilizado estéril para inyectables contiene:

Concentración: Somatropina 10 mg

Excipientes: Manitol 10 mg, fosfato disódico dodecahidratado 3,57 mg, fosfato monosódico dihidratado 0,79 mg.

1 jeringa prellenada con solvente estéril que contiene:

Metacresol 3,30 mg, agua calidad inyectable csp 997 mg.

Envases/s Primario/s: una unidad compuesta de: 1 Frasco Ampolla (conteniendo el polvo liofilizado) y 1 jeringa prellenada (conteniendo

9
RA
CZ
9



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

solvente estéril) con adaptador para el sistema autoinyector Zomajet Vision X.

Fuente de obtención de la materia prima utilizada para productos de origen biológico: recombinación genética fabricada por Bio-Technology General Ltda Israel.

Presentación: Caja conteniendo 1, 3 y 5 unidades.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de Conservación: En heladera almacenar entre 2° C y 8° C, guardado en el envase original para protegerlo de la luz.

Forma reconstituida: 21 días Forma de Conservación: almacenar entre 2° C y 8° c, el frasco ampolla mantener en posición vertical y protegido de la luz.

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: Alemania y Suiza.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: wasserburger Arzneimittelwerk GmbH y Ferring GmbH, Alemania (elaborador de polvo liofilizado). Ferring GmbH – Alemania (elaborador del solvente)

Ferring International Center S.A., Suiza y Ferring GmbH, Alemania (Acondicionamiento Secundario).

01

RA
CZ

7



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Domicilio de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
Wittland 11, D-24109 Kiel - Alemania.

Proyecto de Rótulos de fojas 273 a 274, 276 a 277, 279 a 280 y prospectos de fojas 349 a 364, 366 a 381, 383 a 398 a desglosar de fojas 279 a 280 y de fojas 383 a 398 los que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización Nº 54.868.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a LABORATORIOS FERRING S.A. titular del Certificado de Autorización Nº 54.868, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes..... **16 SEP 2011**

Expediente Nº 1-0047-0000-003730-11-5

DISPOSICION Nº

m.b.

6320

Orsingher
**Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

*PA
CS*

9

ZOMACTON®
SOMATOTROFINA 10 MG
Inyectable Subcutáneo
Industria Alemana
VENTA BAJO RECETA

Contenido

1 frasco ampolla conteniendo polvo liofilizado; 1 jeringa prellenada conteniendo solvente estéril, con adaptador para el sistema autoinyector Zomajet Vision X.

Fórmula

1 frasco ampolla con polvo liofilizado estéril para inyectable contiene:

Somatotrofina 10 mg

Excipientes: Manitol 10 mg, Fosfato disódico dodecahidratado 3,57 mg, Fosfato monosódico dihidrato 0,79 mg.

1 jeringa prellenada con solvente estéril que contiene: Metacresol 3,30 mg, agua calidad inyectable c.s.p. 997 mg.

Posología

Ver prospecto interno.

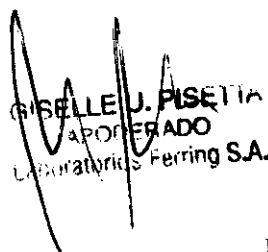
Conservación y almacenamiento

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

Una vez reconstituido, almacenar a 2° C – 8° C como máximo durante 21 días. Almacenar el frasco ampolla en posición vertical y protegido de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.


LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850


GISELLE J. PISSETTA
LABORADORADO
Laboratorios Ferring S.A.

6320

280

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54868

Fabricado en Alemania, por:

Wasserburguer Arzneimittelwerk GmbH, Herderstraße 2, 83512 Wasserburg,
Alemania.

Ferring GmbH, Wittland 11, 24109 Kiel, Alemania.

Acondicionado en:

Ferring GmbH, Wittland 11, 24109 Kiel, Alemania.

Ferring International Center SA, Chemin de la Vergognausaz 50, CH-1162
St-Prex, Suiza.


Importado y distribuido por:

Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI), Ciudad
Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Alejandro A. Meneghini – Farmacéutico

Fecha de última revisión:

Nota: Este mismo rótulo se utiliza para el envase conteniendo 3 y 5 unidades.


LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MENEGHINI
M.N. 10850


GISELLE U. RISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

6320



PROYECTO DE PROSPECTO

ZOMACTON®
SOMATOTROFINA 10 mg
Inyectable Subcutáneo
Industria Alemana
VENTA BAJO RECETA

Fórmula

1 frasco ampolla con polvo liofilizado estéril para inyectable contiene:

Somatotrofina 10 mg

Excipientes: Manitol 10 mg, Fosfato disódico dodecahidratado 3,57 mg, Fosfato monosódico dihidrato 0,79 mg.

1 jeringa prellenada con solvente estéril que contiene: Metacresol 3,30 mg, agua calidad inyectable c.s.p. 997 mg.

Acción terapéutica

Código ATC: H01 AC01. Grupo farmacoterapéutico: somatotrofina y agonistas de somatotrofina.

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

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.

Tratamiento de pacientes pediátricos con falla en el crecimiento debido al Síndrome de Prader-Willi. El diagnóstico de Síndrome de Prader-Willi debe ser confirmado a través de un control genético apropiado.

Tratamiento de falla en el crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional, y que no manifiestan alcanzar el crecimiento estándar para la edad de 2 años.

[Handwritten signature]
LABORATORIO GILBERTO...
DIRECTOR TÉCNICO
CAROL ALEJANDRO A. BARRERA
M. 12. 10650

[Handwritten signature]
GISELLE U. PISETTA
APODERADO
Laboratorio Ferring S.A.

6320



Tratamiento de la baja talla idiopática definida según tabla como desvío estándar (SDS) de la estatura $\leq -2,25$ y asociada con un promedio de crecimiento que difícilmente permita alcanzar una estatura adulta dentro del rango normal, en pacientes pediátricos a los cuales no se les han cerrado las epífisis y para aquellos cuyo diagnóstico de evaluación excluya otras causas asociadas con baja talla que debería observarse o tratarse por otros medios.

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 lineal en niños con deficiencia confirmada de hormona de crecimiento después de la administración de Zomacton®. El aumento observable de estatura luego de la administración de Zomacton® resulta del efecto de la hormona de crecimiento sobre las 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.

La somatotrofina estimula el crecimiento músculo-esquelético en pacientes pediátricos con Síndrome de Prader - Willi, Pequeño para la edad gestacional, Síndrome de Turner o Baja Talla Idiopática.

Las concentraciones de IGF-1 las cuales pueden jugar un papel en el crecimiento músculo-esquelético, son por lo general bajas en el suero de los pacientes pediátricos con Deficiencia de Hormona de Crecimiento, Síndrome de Prader-Willi, o Pequeño para la edad gestacional, pero tienden a aumentar durante el tratamiento con somatotrofina.

Ha quedado demostrado que existe menor cantidad de células músculo-esqueléticas en pacientes pediátricos de baja talla que carecen de hormona de crecimiento endógena, comparados con la población pediátrica normal. El tratamiento con somatotrofina da

RA
CS
9

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
FARM. ALEJANDRO A. MELÉNDEZ
M.D. COCOP

2
GISELLE U. RÍOS
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

6320



como resultado un aumento tanto de la cantidad como del tamaño de las células musculares.

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).

Los pacientes pediátricos con hipopituitarismo algunas veces experimentan hipoglucemia en ayunas la cual mejora con el tratamiento de somatotrofina.

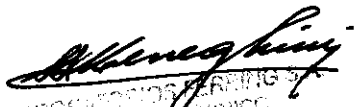
La administración de somatotrofina a pacientes con Deficiencia de Hormona de Crecimiento produce una movilización de lípidos, una reducción en los depósitos adiposos y un aumento en los ácidos grasos en plasma.

Metabolismo mineral:

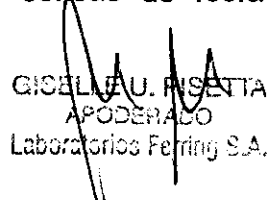
Tras el tratamiento con la hormona de crecimiento se produce conservación de los valores de sodio, potasio y fósforo. Un aumento de la pérdida de calcio a través de los riñones es compensada por el aumento de la absorción en el intestino. No se produce una alteración significativa en las concentraciones 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

RA
CZ

7


LABORATORIOS FERRING S.A.
DIV. DE INVESTIGACION
FABIANA MENEGHINI
MONTEVIDEO

3


GISELLE U. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

acumulación de estos minerales muestra un aumento de la demanda durante la síntesis de los tejidos.

Farmacocinética:

Adultos sanos recibieron una dosis de 1,67 mg de somatotrofina por inyección subcutánea clásica o mediante el autoinyector. El pico de concentración plasmática de, aproximadamente, 20 ng/ml se detecta de 3,5 a 4 horas después de la administración. Luego de la administración del producto con el autoinyector, la vida media terminal es de 2,6 horas. Este fenómeno probablemente se deba al factor limitante que presenta el proceso de absorción.

Los datos de otros productos que contienen somatotrofina sugieren que la biodisponibilidad de la somatotrofina administrada por vía subcutánea es de, aproximadamente, 80 % en el adulto sano. El hígado y los riñones son órganos importantes para el catabolismo de las proteínas y para la eliminación del producto.

Posología y 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.

En los pacientes pediátricos, la dificultad para aumentar el promedio de crecimiento, particularmente durante el primer año de tratamiento, indica la necesidad de una valoración de cumplimiento y evaluación de otras causas de la deficiencia de crecimiento, tales como hipotiroidismo, malnutrición, maduración ósea avanzada y anticuerpos a la GH (rhGH) humana recombinante.

El tratamiento con somatotrofina para la baja talla debe discontinuarse cuando la epífisis se encuentra cerrada.

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.

RAA
OS
(b)

Roberto...
LABORATORIO FORTING S.A.
DISTRIBUIDOR EXCLUSIVO
PARA LA REPÚBLICA ARGENTINA
C.A.B. 17400

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 (correspondiente a dosis diarias entre 0,02-0,03 mg/kg de peso corporal o 0,7-1,0 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.

Síndrome de Prader-Willi:

Por lo general, se recomienda una dosis de 0,24 mg/kg de peso corporal/semana, dividida entre 6-7 aplicaciones subcutáneas.

Pequeño para la edad gestacional:

Por lo general, se recomienda una dosis de 0,48 mg/kg de peso corporal/semana, dividida entre 6-7 aplicaciones subcutáneas.

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 promotor de crecimiento tumoral. Antes de iniciar una terapia con Zomacton® las neoplasias deberán estar inactivas y la terapia antitumoral completada.

Hipersensibilidad a la somatotrofina o a alguno de los excipientes.

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

RA
CS
M

[Handwritten signature]
 LABORATORIOS FERRING S.A.
 DIV. CIENCIAS BIOLÓGICAS
 FARMA. AL. CORDOBA A. REPUBLICA ARGENTINA
 N.º 11.000.000

6320



La somatotrofina se encuentra contraindicada en pacientes con Síndrome de Prader-Willi que padecen obesidad severa, tienen antecedentes de obstrucción de las vías respiratorias superiores o sufren apnea del sueño, o tienen insuficiencia respiratoria severa. Se han reportado casos de muerte súbita cuando se administró somatotrofina a pacientes con las mencionadas condiciones.

La somatotrofina se encuentra contraindicada en pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o severa no proliferativa.

Advertencias y Precauciones

Se han observado casos muy raros de miositis que podrían estar vinculados con el metacresol utilizado como conservante. En caso de mialgia o dolor excesivo en el sitio de inyección, debe considerarse la posibilidad de miositis y, si se confirma, convendrá utilizar una fórmula de Zomacton® que no contenga metacresol.

Los pacientes deberán ser analizados en busca de intolerancia probada a la glucosa, dado que la hormona de crecimiento (somatotrofina) 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 está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que posean baja estatura debido a la confirmación genética del Síndrome Prader-Willi, salvo en los casos en que se presente asociado a un déficit de hormona de crecimiento.

Se han reportado casos de apnea del sueño y muerte súbita asociadas a la administración de la hormona de crecimiento en niños con el Síndrome de Prader-Willi que padecen uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa,

RAK
ds
①

FARM. ALVARADO S.A.
CALLE 14 N. 1000
SAN JOSÉ, C.R.

GISELLE U. PIÑETTA
APODERADO
Laboratorios Ferrini, S.A.

6320



antecedentes de obstrucción de las vías respiratorias superiores o de infección respiratoria de origen no identificado.

Todos los pacientes con Síndrome de Prader-Willi tratados con Somatotrofina, deberán también llevar un control de peso adecuado y deberán ser monitoreados para confirmar síntomas de infecciones respiratorias, las cuales deben diagnosticarse tan pronto sea posible y tratarse apropiadamente. Los niños tratados para lograr un crecimiento rápido pueden desarrollar escoliosis durante el tratamiento con hormona crecimiento. Se deberán controlar los signos de escoliosis durante el tratamiento con somatotrofina.

Sin embargo, la Somatotrofina no ha demostrado ser la responsable del aumento en la ocurrencia de la escoliosis. Las anomalías esqueléticas, que incluyen la escoliosis, se observan con mayor frecuencia en pacientes con Síndrome de Turner no tratados. La escoliosis se observa también en pacientes con Síndrome de Prader-Willi no tratados. Los médicos deben estar atentos a estas anomalías, las cuales pueden manifestarse durante el tratamiento con somatotrofina.

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 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 somatotrofina 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 somatotrofina sobre los valores hormonales de la tiroides puede ser clínicamente relevante en pacientes con hipotiroidismo infraclínico central ya que puede desarrollar, teóricamente, 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 somatotrofina 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. Ésta 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

BAK
CV
D

LABORATORIOS FERRING S.A.
MEXICO

7

GISELLE U. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

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 endócrinas, 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

- Toxicología en la reproducción, potencial mutagénico y carcinogénico.

La somatotrofina 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.

Interacciones medicamentosas

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

MA
W
9

FARMACIA S.P.A.
S.P.A. S. TERNANO
PARMA AL. E.S. 10111 M. MENGHINI
40010 TERNANO

GIGELLE U. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.



Los pacientes con deficiencia de ACTH coexistente deberían tener un reemplazo de la dosis de glucocorticoides ajustada cuidadosamente para evitar la 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 somatotrofina puede inducir una resistencia a la insulina, la dosis de insulina debería ajustarse en pacientes diabéticos (ver Advertencias Precauciones).

Información sobre un estudio de interacciones desarrollado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento sugiere que la administración de somatotrofina podría incrementar el clearance de compuestos que son metabolizados por isoenzimas del citocromo P450. El clearance de compuestos metabolizados por citocromo P450 3A4 (por ejemplo: esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) podría estar especialmente incrementado conduciendo a menores niveles en plasma de estos compuestos. La importancia clínica de esto se desconoce.

Embarazo

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 somatotrofina administrada durante el embarazo, Zomacton® debería discontinuarse si el embarazo sucede. Durante el embarazo, la somatotrofina materna será reemplazada en gran parte por hormona de crecimiento placentaria.

Lactancia

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

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.

M. Meneghini
LABORATORIOS FARRING S.A.
CALLE 1000, 1000
PARQUE INDUSTRIAL AMALGAMA
Buenos Aires, Argentina



La somatotrofina 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.

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

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

Las reacciones adversas para las indicaciones de: tratamiento prolongado en niños por trastornos del crecimiento de causa hipofisaria debido a inadecuada producción y/o secreción de hormona de crecimiento y tratamiento prolongado por trastornos del crecimiento debido a Síndrome de Turner confirmado mediante análisis cromosómico, son las siguientes:

	<i>Frecuentes</i> * >1/100, <1/10	<i>Poco frecuentes</i> >1/1000, <1/100	<i>Raramente</i> >1/10000, <1/1000	<i>Muy raramente</i> <1/10000
<i>Neoplasias benignas, malignas y sin especificar</i>				<i>Leucemia</i>
<i>Patologías del sistema inmunológico</i>	<i>Formación de anticuerpos</i>			
<i>Patologías endócrinas</i>	<i>Hipoglucemia</i>		<i>Diabetes mellitus tipo II</i>	
<i>Patologías del sistema nervioso</i>		<i>Parestesia</i>	<i>Hipertensión benigna intracraneal</i> <i>Cefalea transitoria</i>	
<i>Patologías de la epidermis y del tejido subcutáneo</i>	<i>Reacciones epidérmicas locales pasajeras</i>			
<i>Patologías del tejido muscular esquelético, conectivo y sistémicas</i>		<i>Rigidez en las extremidades, artralgia, mialgia</i>		
<i>Patologías generales y trastornos en el lugar de aplicación</i>		<i>Edema periférico</i>		

* Ref: <: menor, >: mayor

[Handwritten signature]
 LABORATORIOS FARRING S.A.
 DIRECCIÓN GENERAL
 PASEO DE LA REFORMA S/N. MONTECITRIN
 MEXICO, D.F.

[Handwritten signature]
 GISELINE U. PISSETTA
 APODERADO
 10 Laboratorios Farring S.A.



Síndrome de Prader-Willi

En dos estudios clínicos con somatotrofina en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi, se reportaron los siguientes eventos relacionados a la droga: agresividad, artralgia, hipertensión intracraneal benigna, pérdida de cabello, dolor de cabeza y mialgia.

Pequeño para la Edad Gestacional

En estudios clínicos llevados a cabo con 273 pacientes pediátricos nacidos pequeños para su edad gestacional tratados con somatotrofina, se reportaron los siguientes eventos clínicamente significativos: hiperglucemia transitoria moderada, un paciente con hipertensión intracraneal benigna, dos pacientes con pubertad precoz central, dos pacientes con mandíbula prominente, y varios pacientes con empeoramiento de escoliosis pre-existente, reacciones en el sitio de la inyección y progresión auto-limitada de marcas de nacimientos pigmentadas. No se detectaron anticuerpos Anti-hGH en ninguno de los pacientes tratados con somatotrofina.

Baja Talla Idiopática

En dos estudios clínicos abiertos con somatotrofina en pacientes con Baja Talla Idiopática, las reacciones adversas mayormente encontradas incluyeron: infecciones del tracto respiratorio superior, influenza, amigdalitis, nasofaringitis, gastroenteritis, dolor de cabeza, aumento del apetito, fiebre, fractura, cambios de humor, y artralgia. En uno de los dos estudios, durante el tratamiento con somatotrofina, el puntaje sobre la desviación estándar (SD) media de la IGF-1 se mantuvo dentro del rango normal. El puntaje sobre la SD del IGF-1 por sobre +2 SD se observó de la siguiente manera: 1 sujeto (3%), 10 sujetos (30%) y 16 sujetos (38%) en el control de los pacientes no tratados, los grupos de 0,23 y 0,47 mg/kg/semana respectivamente, tuvieron por lo menos una medición; mientras que ningún sujeto (0%), 2 sujetos (7%) y 6 sujetos (14%) tuvieron una o más mediciones consecutivas de IGF-1 por encima de +2 SD.

Sobredosificación

No debe excederse la dosis recomendada de Zomacton®.

Si bien no han habido reportes de sobredosis con hormona de crecimiento, una sobredosis aguda puede producir una hipoglucemia inicial y subsecuentemente hiperglucemia reactiva.

PA
er
M

Mano de G. U. Pirotta
LABORATORIO FERRING S.A.
CALLE 100 # 100-01
BOCA RATON, FLORIDA 33433
TEL: (305) 350-1000

GISELE U. PIROTTA
LABORATORIO FERRING S.A.

6320



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).

En casos de sobredosis concurrir al Centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del Hospital Ricardo Gutiérrez, Teléfonos (01) 4962-6666 o 4962-2247 o del Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777.

Presentación

Envases conteniendo:

1 frasco ampolla conteniendo polvo liofilizado; 1 jeringa prellenada conteniendo solvente estéril, con adaptador para el sistema autoinyector Zomajet Vision X.

Cajas conteniendo 1, 3 y 5 unidades.

Conservación

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

Una vez reconstituido, almacenar a 2° C – 8° C como máximo durante 21 días. Almacenar el frasco ampolla en posición vertical y protegido de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudara a proteger el medio ambiente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54868

Fabricado en Alemania, por:

Wasserburguer Arzneimittelwerk GmbH, Herderstraße 2, 83512 Wasserburg, Alemania.

Ferring GmbH, Wittland 11, 24109 Kiel, Alemania.

Acondicionado en:

Ferring GmbH, Wittland 11, 24109 Kiel, Alemania.

RAB
CV
8

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECCIÓN GENERAL
FERRING S.A. - POSADAS

12

GISELLE U. PISSETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

6320



Ferring International Center SA, Chemin de la Vergognausaz 50, CH-1162 St-Prex,
Suiza.

Importado y distribuido por:

Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI), Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Alejandro A. Meneghini – Farmacéutico

Fecha de última revisión:

Instrucciones de uso

Administración

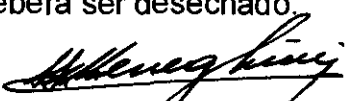
La dosis requerida de Zomacton 10 mg/ ml se administra usando un dispositivo sin
aguja ZomaJet Vision X.

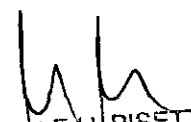
En el Manual de Instrucciones proporcionado con el ZomaJet Vision X se dan
instrucciones específicas para su uso.

Reconstitución

Zomacton® se presenta en forma de polvo y debe reconstituirse exclusivamente en el
solvente (líquido) que lo acompaña. La solución inyectable de 10 mg/ml se prepara
reconstituyendo el polvo de Zomacton® en 1 ml de solvente por medio de una jeringa
prellenada de vidrio como se describe a continuación. Los pasos se presentan para un
adaptador del vial para su uso con un dispositivo sin aguja ZomaJet Vision X.

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.

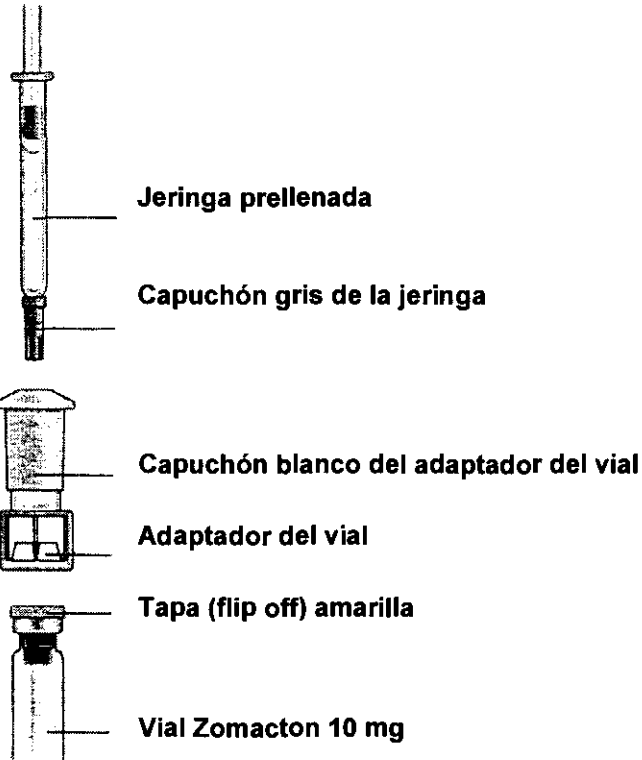
RA
MS
9

LABORATORIOS FERRING S.A.
DIRECCIÓN TÉCNICA
FERRING ALFONSO BELAUSTEGUI
MENEGHINI


GISELLE U. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

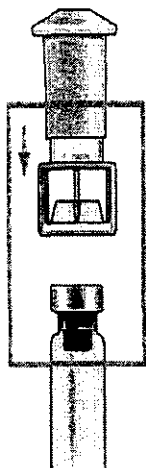


Reconstitución con adaptador del vial para uso con dispositivo ZomaJet Vision X

Paso 1. Abra el envase y familiarícese con los contenidos.



Paso 2. Retire la tapa (slip off) amarilla del vial de Zomacton. Coloque el adaptador del vial sobre el centro del mismo, con la punta dirigida hacia abajo. Presione firmemente hasta que suene clic.



RA
CS
B

[Signature]
 LABORATORIOS FERRING S.A.
 DIRECTOR GENERAL
 FARMACIA ALBA DE LA MERCEDES
 28010 Madrid

[Signature]
 GISELLE U. PISETTA
 APODERADO
 Laboratorios Ferring S.A.



6320

Paso 3. Retire el capuchón blanco del adaptador del vial y también el capuchón gris de la jeringa.



Paso 4. Coloque el vial en una superficie lisa y sostenga el adaptador del vial. Coloque la jeringa en el adaptador del mismo y presione firmemente. Presione el embolo de la jeringa lentamente. Asegúrese que toda la solución pase al vial.



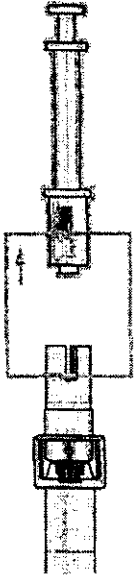
RA
CY

Alejandro Ferring
LABORATORIO FERRING S.A.
DIRECCION GENERAL
FARM. ALEJANDRO FERRING S.A.
MEXICO

Giselle V. Pisetta
GISELLE V. PISETTA
APODERADO
Laboratorios Ferring S.A.

M

Paso 5. Sostenga el vial y tire firmemente de la jeringa. El adaptador de la jeringa permanecerá en su sitio. Vuelva a colocar el capuchón blanco del adaptador del vial en el mismo empujando firmemente hasta que suene clic.



Paso 6. El vial debe girarse suavemente hasta que el polvo se haya disuelto completamente formando una solución clara e incolora.

Coloque el vial reconstituido de Zomacton en posición vertical en la heladera de 2°C a 8°C.

PA
Evitar agitarlo o mezclarlo vigorosamente. Si la solución continua turbia o contiene partículas, el vial y su contenido deberán descartarse. En caso de turbidez después de su refrigeración, deberá esperar a que la solución alcance la temperatura ambiente. Si persiste la turbidez, descartar el vial y su contenido.

M. Meneghini
LABORATORIO FERRING S.A.
DIRECCIÓN TÉCNICA
FARM. ALBAFORDO AL VESIZIANO
3012 - 1710

G. U. Pisetta
GISELLE U. PISSETTA
PODERADO
Laboratorio Ferring S.A.