

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ngenla 24 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Ngenla 60 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ngenla 24 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Un mL di soluzione contiene 20 mg di somatrogon*.
Ciascuna penna preriempita contiene 24 mg di somatrogon in 1,2 mL di soluzione.
Ciascuna penna preriempita eroga dosi da 0,2 mg a 12 mg in una singola iniezione con incrementi di 0,2 mg.

Ngenla 60 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Un mL di soluzione contiene 50 mg di somatrogon.
Ciascuna penna preriempita contiene 60 mg di somatrogon in 1,2 mL di soluzione.
Ciascuna penna preriempita eroga dosi da 0,5 mg a 30 mg in una singola iniezione con incrementi di 0,5 mg.

*Prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

La soluzione è limpida e da incolore a leggermente giallina con un pH di 6,6.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ngenla è indicato per il trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di età con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da medici qualificati ed esperti nella diagnosi e nella gestione di pazienti pediatriche con deficit dell'ormone della crescita (GHD). (GHD).

Posologia

La dose raccomandata è di 0,66 mg/kg di peso corporeo somministrata una volta alla settimana mediante iniezione sottocutanea.

Con ciascuna penna preriempita è possibile impostare ed erogare la dose prescritta dal medico. La dose può essere arrotondata per eccesso o per difetto in base alla conoscenza approfondita del medico delle esigenze del singolo paziente. Quando sono necessarie dosi superiori a 30 mg (cioè quando il peso corporeo è > 45 Kg), devono essere somministrate due iniezioni.

Dose iniziale per i pazienti precedentemente sottoposti a terapia giornaliera con medicinali a base dell'ormone della crescita. Per i pazienti precedentemente sottoposti a terapia giornaliera con medicinali a base di ormone della crescita, la terapia settimanale con somatrogon può essere iniziata alla dose di 0,66 mg/kg/settimana il giorno successivo all'ultima iniezione giornaliera.

Titolazione della dose

La dose di somatrogon può essere aggiustata secondo necessità, in base alla velocità della crescita, alle reazioni avverse, al peso corporeo e alle concentrazioni sieriche del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1).

Quando si monitora l'IGF-1, i campioni devono essere sempre prelevati 4 giorni dopo la dose precedente. Gli aggiustamenti della dose devono essere mirati a raggiungere livelli medi di punteggio di deviazione standard (SDS) di IGF-1 nell'intervallo normale, ovvero tra -2 e +2 (preferibilmente vicino a 0 SDS).

Nei pazienti le cui concentrazioni sieriche di IGF-1 superano il valore medio di riferimento per età e sesso di oltre 2 punti SDS, la dose di somatrogon deve essere ridotta del 15%. In alcuni pazienti può essere necessaria più di una riduzione della dose.

Valutazione del trattamento e interruzione

La valutazione dell'efficacia e della sicurezza deve essere presa in considerazione a intervalli di circa 6-12 mesi e può essere valutata esaminando i parametri auxologici, la biochimica (IGF-1, ormoni, livelli di glucosio) e la fase puberale. Nel corso del trattamento, si raccomanda il monitoraggio di routine dei livelli sierici di SDS dell'IGF-1. Durante la pubertà devono essere prese in considerazione valutazioni più frequenti.

Il trattamento deve essere interrotto quando vi è evidenza di saldatura delle epifisi (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento deve essere interrotto anche nei pazienti che hanno raggiunto l'altezza finale o che sono prossimi al suo raggiungimento, cioè caratterizzati da una velocità di crescita staturale < 2 cm/anno o da un'età ossea > 14 anni nelle ragazze o > 16 anni nei ragazzi.

Dose dimenticata

I pazienti devono rispettare il giorno di somministrazione programmato. Se si dimentica una dose, somatrogon deve essere somministrato il prima possibile entro 3 giorni dalla dimenticanza della dose, quindi si deve riprendere il consueto programma di somministrazione una volta alla settimana. Se sono trascorsi più di 3 giorni, la dose dimenticata deve essere saltata e la dose successiva deve essere somministrata nel giorno regolarmente programmato. In ogni caso, i pazienti possono successivamente riprendere il normale programma di somministrazione una volta alla settimana.

Modifica del giorno di somministrazione

Il giorno di somministrazione settimanale può essere modificato, se necessario, purché l'intervallo tra due dosi sia di almeno 3 giorni. Dopo aver definito un nuovo giorno di somministrazione, è necessario continuare la somministrazione una volta alla settimana.

Popolazioni speciali

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di somatrogon nei pazienti di età superiore a 65 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Compromissione renale

Somatrogon non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Compromissione epatica

Somatrogon non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di somatrogon nei neonati, nei lattanti e nei bambini di età inferiore a 3 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Somatrogon viene somministrato mediante iniezione sottocutanea.

Somatrogon deve essere iniettato nell'addome, nelle cosce, nei glutei o nella parte superiore delle braccia. La sede di iniezione deve essere ruotata a ogni somministrazione. Le iniezioni nella parte superiore delle braccia e nei glutei devono essere somministrate dal caregiver.

Il paziente e il caregiver devono ricevere una formazione adeguata per garantire la comprensione della procedura di somministrazione per supportare l'auto-somministrazione.

Se è necessaria più di una iniezione per erogare una dose completa, ciascuna iniezione deve essere somministrata in una sede di iniezione diversa.

Somatrogon deve essere somministrato una volta alla settimana, lo stesso giorno ogni settimana, in qualsiasi momento della giornata.

Ngenla 24 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

La penna preriempita eroga dosi da 0,2 mg a 12 mg di somatrogon con incrementi di 0,2 mg (0,01 mL).

Ngenla 60 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

La penna preriempita eroga dosi da 0,5 mg a 30 mg di somatrogon con incrementi di 0,5 mg (0,01 mL).

Per le istruzioni sul medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e alla fine del foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a somatrogon (vedere paragrafo 4.4) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somatrogon non deve essere usato quando vi è evidenza di attività tumorale sulla base dell'esperienza con medicinali a somministrazione giornaliera contenenti ormone della crescita. I tumori intracranici devono essere inattivi e la terapia antitumorale deve essere completata prima di iniziare la terapia con l'ormone della crescita (GH). Il trattamento deve essere interrotto se vi è evidenza di crescita tumorale (vedere paragrafo 4.4).

Somatrogon non deve essere utilizzato per stimolare la crescita in bambini con epifisi chiuse.

I pazienti con malattia critica acuta che soffrono di complicanze successive a chirurgia a cuore aperto, chirurgia addominale o traumi accidentali multipli o nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta o condizioni simili non devono essere trattati con somatrogon (per quanto riguarda i pazienti sottoposti a terapia sostitutiva, vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

Sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità sistemica (ad es. anafilassi, angioedema) con medicinali a somministrazione giornaliera contenenti ormone della crescita. Se si verifica una grave reazione di ipersensibilità, l'uso di somatrogon deve essere interrotto immediatamente; i pazienti devono essere trattati prontamente secondo gli standard di cura e monitorati fino alla risoluzione dei segni e dei sintomi (vedere paragrafo 4.3).

Iposurrenalismo

Sulla base dei dati pubblicati, i pazienti che ricevono una terapia giornaliera a base di ormone della crescita che presentano o sono a rischio di deficit di ormone ipofisario possono essere a rischio di riduzione dei livelli sierici di cortisolo e/o smascheramento di iposurrenalismo centrale (secondario). Inoltre, i pazienti trattati con terapia sostitutiva con glucocorticoidi per iposurrenalismo precedentemente diagnosticato possono richiedere un aumento delle dosi di mantenimento o delle dosi da stress dopo l'inizio del trattamento con somatrogon (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere monitorati per un'eventuale riduzione dei livelli sierici di cortisolo e/o la necessità di aumenti della dose di glucocorticoidi nei casi di iposurrenalismo noto (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione della funzione tiroidea

L'ormone della crescita aumenta la conversione extratiroidea di T4 in T3 e può portare allo smascheramento di ipotiroidismo incipiente. I pazienti con ipotiroidismo preesistente devono essere adeguatamente trattati per l'ipotiroidismo prima di iniziare il trattamento con somatrogon come indicato sulla base della valutazione clinica. Poiché l'ipotiroidismo interferisce con la risposta alla terapia con ormone della crescita, i pazienti devono sottoporsi a test periodici della funzionalità tiroidea e devono ricevere una terapia sostitutiva con ormone tiroideo quando indicato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Sindrome di Prader-Willi

Somatrogon non è stato studiato in pazienti con sindrome di Prader-Willi. Somatrogon non è indicato per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatrici con scarso accrescimento dovuto a sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata, a meno che non abbiano ricevuto anche una diagnosi di GHD. Sono stati segnalati casi di morte improvvisa dopo l'inizio della terapia con l'ormone della crescita in pazienti pediatrici con sindrome di Prader-Willi che presentavano uno o più dei seguenti fattori di rischio: obesità grave, anamnesi di ostruzione delle vie respiratorie superiori o apnea del sonno o infezione delle vie respiratorie non identificata.

Compromissione del metabolismo del glucosio

Il trattamento con medicinali a base di ormone della crescita può ridurre la sensibilità all'insulina e indurre l'iperglicemia. Deve essere preso in considerazione un monitoraggio aggiuntivo nei pazienti trattati con somatogon che presentano intolleranza al glucosio o fattori di rischio aggiuntivi per il diabete. Nei pazienti trattati con somatogon affetti da diabete mellito, i medicinali ipoglicemizzanti possono richiedere un aggiustamento (vedere paragrafo 4.5).

Neoplasie

Nei pazienti con pregressa neoplasia maligna, deve essere prestata particolare attenzione ai segni e ai sintomi di recidiva. I pazienti con tumori preesistenti o deficit di ormone della crescita secondario a una lesione intracranica devono essere sottoposti a controlli periodici per individuare un'eventuale progressione o recidiva del processo patologico sottostante. Nei sopravvissuti al cancro infantile trattati con somatropina dopo questa prima neoplasia, è stato riportato un aumento del rischio di seconda neoplasia. Di queste seconde neoplasie, i tumori intracranici, in particolare i meningiomi, sono risultati i più comuni nei pazienti trattati con radiazioni alla testa per la prima neoplasia.

Ipertensione endocranica benigna

In un ridotto numero di pazienti trattati con medicinali a base di ormone della crescita sono stati segnalati ipertensione endocranica (IH) con papilledema, atassia, alterazioni della vista, cefalea, nausea e/o vomito. È raccomandato un esame oftalmoscopico all'inizio del trattamento e se clinicamente giustificato. Nei pazienti con evidenza clinica o oftalmoscopica di IH, somatogon deve essere temporaneamente sospeso. Al momento non ci sono prove sufficienti per fornire consigli specifici sulla prosecuzione del trattamento con l'ormone della crescita nei pazienti con IH risolta. Se il trattamento con somatogon viene ripreso, è necessario il monitoraggio di segni e sintomi di IH.

Malattia critica acuta

Nei pazienti adulti affetti da malattia critica che presentano complicanze successive a chirurgia a cuore aperto, chirurgia addominale, traumi accidentali multipli o insufficienza respiratoria acuta, la mortalità è stata più elevata nei pazienti trattati con 5,3 mg o 8 mg di somatropina al giorno (cioè 37,1-56 mg/settimana) rispetto ai pazienti trattati con placebo, 42% vs. 19%. Sulla base di queste informazioni, questi tipi di pazienti non devono essere trattati con somatogon. Poiché non sono disponibili informazioni sulla sicurezza della terapia sostitutiva con ormone della crescita nei pazienti affetti da malattia critica acuta, i benefici della prosecuzione del trattamento con somatogon in questa situazione devono essere valutati rispetto ai potenziali rischi implicati. In tutti i pazienti che sviluppano malattie critiche acute di altro tipo o simili, il possibile beneficio del trattamento con somatogon deve essere valutato rispetto al potenziale rischio implicato.

Pancreatite

Sebbene sia rara nei pazienti trattati con medicinali a base di ormone della crescita, la pancreatite deve essere presa in considerazione nei pazienti trattati con somatogon che sviluppano forti dolori addominali durante il trattamento.

Scoliosi

Poiché somatogon aumenta il tasso di crescita, durante il trattamento devono essere monitorati i segni di sviluppo o progressione della scoliosi.

Disturbi epifisari

I disturbi epifisari, incluso lo scivolamento dell'epifisi femorale, possono verificarsi più frequentemente in pazienti con disturbi endocrini o in pazienti in fase di rapida crescita. Qualsiasi paziente pediatrico con insorgenza di zoppia o che lamenta dolore all'anca o al ginocchio durante il trattamento deve essere valutato attentamente.

Terapia con estrogeni orali

La terapia con estrogeni orali influenza la risposta dell'IGF-1 all'ormone della crescita. Se una paziente che assume somatrogone inizia o interrompe una terapia contenente estrogeni assunta per via orale, il valore di IGF-1 deve essere monitorato per determinare se la dose di ormone della crescita deve essere aggiustata per mantenere i livelli sierici di IGF-1 entro l'intervallo di normalità (vedere paragrafo 4.2). Nelle pazienti sottoposte a terapia orale contenente estrogeni, può essere necessaria una dose più elevata di somatrogone per raggiungere l'obiettivo del trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Metacresolo

La miosite è un evento avverso molto raro che può essere correlato al conservante metacresolo. In caso di mialgia o dolore eccessivo in sede di iniezione, deve essere presa in considerazione la miosite e, se confermata, devono essere utilizzati altri medicinali a base di ormone della crescita senza metacresolo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione in pazienti pediatrici.

Glucocorticoidi

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi può inibire gli effetti di stimolazione della crescita di somatrogone. Nei pazienti con deficit di ormone adrenocorticotropo (ACTH), la terapia sostitutiva con glucocorticoidi deve essere adattata con attenzione per evitare qualsiasi effetto inibitorio sulla crescita. Pertanto, la crescita dei pazienti trattati con glucocorticoidi deve essere monitorata attentamente per valutare il potenziale impatto del trattamento con glucocorticoidi su di essa.

L'ormone della crescita riduce la conversione del cortisone in cortisolo e può portare allo smascheramento di iposurrenalismo centrale precedentemente sconosciuto o rendere inefficaci basse dosi sostitutive di glucocorticoidi (vedere paragrafo 4.4).

Insulina e medicinali ipoglicemizzanti

Nei pazienti con diabete mellito che richiedono una terapia farmacologica, la dose di insulina e/o di medicinali ipoglicemizzanti orali/iniettabili può richiedere un aggiustamento quando viene iniziata la terapia con somatrogone (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali per la tiroide

Il trattamento con ormone della crescita giornaliero può portare allo smascheramento di ipotiroidismo centrale subclinico o precedentemente non diagnosticato. Può essere necessario iniziare o adattare la terapia sostitutiva con tiroxina (vedere paragrafo 4.4).

Terapia con estrogeni orali

Nelle pazienti sottoposte a terapia orale contenente estrogeni, può essere necessaria una dose più elevata di somatrogon per raggiungere l'obiettivo del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Prodotti metabolizzati dal citocromo P450

Non sono stati effettuati studi di interazione farmaco-farmaco con somatrogon. È stato osservato che somatrogon induce l'espressione dell'mRNA del CYP3A4 *in vitro*. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota. Studi con altri agonisti del recettore dell'ormone della crescita umano (hGH) condotti in bambini e adulti con deficit di ormone della crescita e anziani sani suggeriscono che la somministrazione può aumentare la clearance di composti noti per essere metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450, in particolare il CYP3A. La clearance dei composti metabolizzati dal CYP3A4 (ad es., steroidi sessuali, corticosteroidi, anticonvulsivanti e ciclosporina) può essere incrementata e determinare una minore esposizione di questi composti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di somatrogon in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Ngenla non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se somatrogon/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con somatrogon tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il minore/la minore e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Il rischio di infertilità maschile o femminile in età fertile non è stato studiato nell'uomo. In uno studio sui ratti, la fertilità maschile e femminile non è stata influenzata (vedere paragrafo 5.3).

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

Ngenla non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse comunemente riportate dopo il trattamento con somatrogon sono: reazioni in sede di iniezione (ISR) (25,1%), cefalea (10,7%) e piresia (10,2%).

Tabella delle reazioni avverse

I dati di sicurezza sono stati ottenuti dallo studio di fase 2, multicentrico, di sicurezza e di determinazione della dose e dallo studio pivotal di fase 3, multicentrico, di non inferiorità in pazienti pediatrici con GHD (vedere paragrafo 5.1). I dati riflettono l'esposizione di 265 pazienti a somatrogon somministrato una volta alla settimana (0,66 mg/kg/settimana).

La Tabella 1 presenta le reazioni avverse per somatrogon nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC). Le reazioni avverse elencate nella tabella in basso sono presentate in base alla SOC e

alle categorie di frequenza, definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia Eosinofilia				
Patologie endocrine		Ipotiroidismo	Insufficienza surrenalica			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea					
Patologie dell'occhio		Congiuntivite allergica				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea generalizzata			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia Dolore a un arto				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione ^a Piressia					

^a Le reazioni in sede di iniezione includono: dolore in sede di iniezione, eritema, prurito, gonfiore, indurimento, lividura, emorragia, calore, ipertrofia, infiammazione, deformazione, orticaria.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Reazione in sede di iniezione

Nello studio clinico di fase 3 è stata attivamente richiesta la segnalazione delle ISR durante il corso dello studio. Nella maggior parte dei casi, le ISR locali si sono verificate principalmente nei primi 6 mesi di trattamento e sono risultate tendenzialmente transitorie e di gravità lieve; in media, l'insorgenza delle ISR è avvenuta il giorno dell'iniezione, con una durata media inferiore a 1 giorno. Tra queste, dolore in sede di iniezione, eritema, prurito, gonfiore, indurimento, lividura, ipertrofia, infiammazione e calore sono stati riportati nel 43,1% dei pazienti trattati con somatrogon rispetto al 25,2% dei pazienti a cui sono state somministrate iniezioni giornaliere di somatropina.

Nella fase OLE a lungo termine dello studio clinico di fase 3, le ISR locali sono risultate simili per natura e gravità e sono state riportate precocemente nei soggetti che sono passati dal trattamento con somatropina a somatrogon. Le ISR sono state riportate nel 18,3% dei pazienti originariamente trattati con somatrogon nello studio principale e che hanno continuato il trattamento nella fase OLE dello studio e, allo stesso modo, nel 37% dei pazienti originariamente trattati con somatropina che nella fase OLE dello studio sono passati al trattamento con somatrogon.

Immunogenicità

Nello studio pivotal sulla sicurezza e sull'efficacia, su 109 soggetti trattati con somatrogon, 84 (77,1%) sono risultati positivi agli anticorpi anti-farmaco (ADA). Non sono stati osservati effetti clinici o di sicurezza con la formazione di anticorpi.

Altre reazioni avverse da farmaci per somatropina possono essere considerate effetti di classe, come:

- Tumori benigni e maligni (vedere paragrafo 4.4).
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione: diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.4).
- Patologie del sistema nervoso: ipertensione endocranica benigna (vedere paragrafo 4.4), parestesia.
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia.
- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: ginecomastia.
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: eruzione cutanea, orticaria e prurito.
- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: edema periferico, edema facciale.
- Patologie gastrointestinali: pancreatite (vedere paragrafo 4.4).

Metacresolo

Questo medicinale contiene metacresolo, che può rendere le iniezioni dolorose (vedere paragrafo 4.4).

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 riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono state studiate dosi singole di somatrogon superiori a 0,66 mg/kg/settimana.

Sulla base dell'esperienza con medicinali a somministrazione giornaliera contenenti ormone della crescita, un sovradosaggio a breve termine può portare inizialmente a ipoglicemia e successivamente a iperglicemia. Il sovradosaggio a lungo termine può provocare segni e sintomi di gigantismo e/o acromegalia coerenti con gli effetti di un eccesso di ormone della crescita.

Il trattamento del sovradosaggio con somatrogon deve consistere in misure generali di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi, agonisti della somatropina e della somatropina, codice ATC: H01AC08.

Meccanismo d'azione

Somatrogon è una glicoproteina composta dalla sequenza amminoacidica dell'hGH con una copia del peptide C-terminale (CTP) dalla catena beta della gonadotropina corionica umana (hCG) all'estremità N-terminale e due copie di CTP (in tandem) all'estremità C-terminale. I domini di glicosilazione e CTP sono responsabili dell'emivita di somatrogon, che consente il dosaggio settimanale.

Somatrogon si lega al recettore del GH e avvia una cascata di trasduzione del segnale che culmina nei cambiamenti nella crescita e nel metabolismo dell'individuo. Così come per il GH, il legame di somatrogon porta all'attivazione della via di segnalazione STAT5b e aumenta la concentrazione

sierica di IGF-1. È stato riscontrato che l'IGF-1 aumenta in modo dose-dipendente durante il trattamento con somatrogon, mediando parzialmente l'effetto clinico. Di conseguenza, GH e IGF-1 stimolano i cambiamenti metabolici, la crescita lineare e migliorano la velocità di crescita nei pazienti pediatrici con GHD.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici, somatrogon ha dimostrato di portare a un aumento dell'IGF-1. Le valutazioni farmacodinamiche, eseguite circa 96 ore dopo la somministrazione della dose al fine di valutare il punteggio di deviazione standard (SDS) medio dell'IGF-1 nell'intervallo di somministrazione, hanno mostrato valori di IGF-1 normalizzati nei soggetti trattati a un mese di trattamento.

Metabolismo dell'acqua e dei minerali

Somatrogon induce la ritenzione di fosforo.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di somatrogon per il trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di età con GHD sono state valutate in due studi clinici controllati in aperto, multicentrici, randomizzati. Entrambi gli studi includevano una fase principale della durata di 12 mesi che ha confrontato somatrogon una volta alla settimana con la somatropina somministrata una volta al giorno, seguita da una fase OLE a braccio singolo durante la quale a tutti i pazienti è stato somministrato somatrogon una volta alla settimana. L'endpoint primario di efficacia per entrambi gli studi era la velocità di crescita staturale (HV) annualizzata dopo 12 mesi di trattamento. In entrambi gli studi sono stati valutati anche altri endpoint indicativi del recupero di crescita, come la variazione di SDS per l'altezza rispetto al basale e di SDS per l'altezza.

Lo studio pivotal di fase 3, multicentrico, di non inferiorità ha valutato la sicurezza e l'efficacia di una dose di 0,66 mg/kg/settimana di somatrogon rispetto a 0,034 mg/kg/die di somatropina in 224 pazienti pediatrici prepuberi con GHD. L'età media nei gruppi di trattamento era di 7,7 anni (min 3,01, max 11,96); nello specifico, il 40,2% dei pazienti aveva da > 3 anni a ≤ 7 anni e il 59,8% aveva > 7 anni. Il 71,9% dei pazienti era di sesso maschile e il 28,1% di sesso femminile. Questo studio era composto per il 74,6% da pazienti bianchi, per il 20,1% da pazienti asiatici e per lo 0,9% da pazienti neri. Le caratteristiche della malattia al basale erano bilanciate in entrambi i gruppi di trattamento. Circa il 68% dei pazienti presentava livelli di picco plasmatico di GH ≤ 7 ng/mL, mentre l'altezza media era inferiore a -2 SDS.

Somatrogon una volta alla settimana ha dimostrato la non inferiorità in termini di HV a 12 mesi rispetto alla somatropina somministrata una volta al giorno (vedere Tabella 2). Somatrogon una volta alla settimana ha anche prodotto un aumento dei valori SDS di IGF-1, da una media di -1,95 al basale a una media di 0,65 a 12 mesi.

Tabella 2. Efficacia di somatrogon rispetto alla somatropina in pazienti pediatriche con GHD al mese 12

Parametro di trattamento	Gruppo di trattamento		Differenza LSM (IC al 95%)
	Somatrogon (N=109)	Somatropina (N=115)	
	Stima LSM	Stima LSM	
Velocità di crescita staturale (cm/anno)	10,10	9,78	0,33 (-0,24; 0,89)
Punteggio di deviazione standard per l'altezza	-1,94	-1,99	0,05 (-0,06; 0,16)
Variazione del punteggio di deviazione standard per l'altezza rispetto al basale	0,92	0,87	0,05 (-0,06; 0,16)

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; GHD=deficit di ormone della crescita; LSM=media dei minimi quadrati; N=numero di pazienti randomizzati e trattati.

Nell'estensione in aperto dello studio pivotal di fase 3, 91 pazienti hanno ricevuto 0,66 mg/kg/settimana di somatrogon per almeno 2 anni e sono stati raccolti dati sull'altezza. È stato osservato un aumento progressivo di SDS per l'altezza a 2 anni rispetto al basale [variazione cumulativa della media di SDS per l'altezza (DS) = 1,38 (0,78), mediana = 1,19 (intervallo: 0,2; 4,9)].

Nello studio di fase 2, multicentrico, di sicurezza e di determinazione della dose, 31 pazienti hanno ricevuto fino a 0,66 mg/kg/settimana di somatrogon per un massimo di 7,7 anni. All'ultima valutazione, il valore di SDS per l'altezza [media (DS)] è risultato pari a -0,39 (0,95), mentre la variazione cumulativa del valore di SDS HT [media (DS)] rispetto al basale è risultato pari a 3,37 (1,27).

Peso del trattamento

In uno studio crossover di fase 3 randomizzato, in aperto, in 87 pazienti pediatriche con GHD, l'impatto di somatrogon somministrato una volta alla settimana (0,66 mg/kg/settimana) sul peso del trattamento è stato confrontato con la somatropina somministrata ogni giorno. Somatrogon somministrato una volta alla settimana ha dimostrato un miglioramento significativo (riduzione) del peso del trattamento per il paziente, un miglioramento del peso del trattamento (riduzione) per il caregiver, una maggiore comodità per il paziente, una maggiore volontà di rispettare le indicazioni terapeutiche e i pazienti hanno indicato di preferire maggiormente questo regime di somministrazione.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ngenla in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatriche con disturbi della crescita dovuti a una secrezione insufficiente dell'ormone della crescita (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di somatrogon è stata valutata utilizzando un'analisi di farmacocinetica di popolazione per somatrogon in 42 pazienti pediatriche (fascia di età 3-15,5 anni) con GHD.

Assorbimento

Dopo l'iniezione sottocutanea, le concentrazioni sieriche sono aumentate lentamente, con un picco da 6 a 18 ore dopo la somministrazione.

Nei pazienti pediatrici con GHD, l'esposizione a somatrogon aumenta in modo proporzionale alle dosi per dosi di 0,25 mg/kg/settimana, 0,48 mg/kg/settimana e 0,66 mg/kg/settimana. Non vi è accumulo di somatrogon dopo una somministrazione settimanale. Nei pazienti pediatrici con GHD, sulla base dell'analisi di farmacocinetica di popolazione il picco di concentrazione stimato allo stato stazionario dopo 0,66 mg/kg/settimana è stato di 636 ng/mL. I pazienti risultati positivi per ADA hanno manifestato un aumento di circa il 45% della concentrazione media allo stato stazionario.

Distribuzione

Nei pazienti pediatrici con GHD, sulla base dell'analisi di farmacocinetica di popolazione il volume apparente di distribuzione centrale stimato era di 0,728 L/kg e il volume apparente di distribuzione periferico era di 0,165 L/kg.

Biotrasformazione

Si ritiene che il destino metabolico di somatrogon sia il classico catabolismo proteico, con successivo recupero degli amminoacidi e ritorno alla circolazione sistemica.

Eliminazione

Nei pazienti pediatrici con GHD, sulla base dell'analisi di farmacocinetica di popolazione la clearance apparente stimata era di 0,0317 L/h/kg. I pazienti risultati positivi per ADA hanno manifestato una diminuzione di circa il 25,8% della clearance apparente. Con un'emivita effettiva stimata sulla base dell'analisi di farmacocinetica di popolazione di 28,2 ore, somatrogon sarà presente in circolo per circa 6 giorni dopo l'ultima dose.

Popolazioni speciali

Età, razza, genere e peso corporeo

Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, età, sesso, razza ed etnia non hanno un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di somatrogon nei pazienti pediatrici con GHD. L'esposizione di somatrogon diminuisce con l'aumento del peso corporeo. Tuttavia, la dose di somatrogon di 0,66 mg/kg/settimana fornisce un'adeguata esposizione sistemica per raggiungere in sicurezza l'efficacia nell'intervallo di peso valutato negli studi clinici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute.

Sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo nei ratti con somatrogon somministrato per via sottocutanea a dosi fino a 30 mg/kg (associate a livelli di esposizione circa 14 volte la dose massima raccomandata nell'uomo basata sull'AUC).

Somatrogon ha indotto un aumento della durata del ciclo estrale, dell'intervallo copulatorio e del numero di corpi lutei nelle femmine di ratto, ma non è stato rilevato alcun effetto sugli indici di accoppiamento, sulla fertilità o sullo sviluppo embrionale precoce.

Non sono stati osservati effetti di somatrogon sullo sviluppo embrio-fetale.

In uno studio sullo sviluppo pre-postnatale, somatrogon ha provocato un aumento del peso corporeo medio nella prima generazione (F1) (entrambi i sessi) nonché un aumento dell'intervallo copulatorio medio nelle femmine F1 alla dose più alta (30 mg/kg), coerente con una durata maggiore del ciclo estrale; tuttavia, non sono stati rilevati effetti associati sugli indici di accoppiamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Citrato trisodico diidrato
Acido citrico monoidrato
L-istidina
Cloruro di sodio
m-cresolo
Polossamero 188
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

Prima del primo utilizzo

3 anni a 2-8 °C.

Prima del primo utilizzo, conservare Ngenla in frigorifero. La penna preriempita non aperta può essere tenuta temporaneamente per un massimo di 4 ore a temperature fino a 32 °C.

Dopo il primo utilizzo

28 giorni.

Conservare in frigorifero (2-8 °C).

Non congelare.

Conservare Ngenla con il cappuccio della penna applicato per proteggere il medicinale dalla luce.

Ngenla può essere tenuto a temperatura ambiente (fino a 32 °C) per un massimo di 4 ore con ciascuna iniezione per un massimo di 5 volte. Rimettere Ngenla in frigorifero dopo ogni utilizzo. Non esporre Ngenla a temperature superiori a 32 °C né lasciare a temperatura ambiente per più di 4 ore a ogni utilizzo. La penna di Ngenla deve essere smaltita se è stata utilizzata 5 volte, se è stata esposta a temperature superiori a 32 °C o se è stata rimossa dal frigorifero per più di 4 ore a ogni utilizzo.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni dalla data del primo utilizzo della penna preriempita, quando la penna viene conservata a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C tra un utilizzo e l'altro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8 °C). Non congelare. Conservare Ngenla nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo il primo uso del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ngenla 24 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Questa penna preriempita monouso multidose, composta da una cartuccia (vetro trasparente di tipo I) sigillata in modo permanente in una penna di plastica, contiene 1,2 mL di somatrogon. La cartuccia è chiusa nella parte inferiore con un tappo di gomma (chiusure in gomma di tipo I) a forma di stantuffo e nella parte superiore con un tappo di gomma (chiusure in gomma di tipo I) a forma di disco e sigillata con un cappuccio di alluminio. Il cappuccio della penna, il pulsante della dose e l'etichetta sulla penna sono di colore lilla.

La confezione contiene 1 penna preriempita.

Ngenla 60 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Questa penna preriempita monouso multidose, composta da una cartuccia (vetro trasparente di tipo I) sigillata in modo permanente in una penna di plastica, contiene 1,2 mL di somatrogon. La cartuccia è chiusa nella parte inferiore con un tappo di gomma (chiusure in gomma di tipo I) a forma di stantuffo e nella parte superiore con un tappo di gomma (chiusure in gomma di tipo I) a forma di disco e sigillata con un cappuccio di alluminio. Il cappuccio della penna, il pulsante della dose e l'etichetta sulla penna sono di colore blu.

La confezione contiene 1 penna preriempita.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione deve apparire limpida e da incolore a leggermente giallastra ed essere priva di particelle. Non iniettare il medicinale se è torbido, giallo scuro o contiene particolato. Non agitare, poiché l'agitazione può danneggiare il medicinale.

Ogni penna preriempita Ngenla è destinata all'uso da parte di un singolo paziente. Una penna preriempita Ngenla non deve mai essere condivisa tra i pazienti, anche se l'ago viene cambiato.

La penna preriempita deve essere utilizzata solo per un massimo di 28 giorni dopo il primo utilizzo e prima della data di scadenza.

Non congelare il medicinale. Non esporre al calore (temperature superiori a 32 °C). Non usare Ngenla se è stato congelato o esposto al calore; in tal caso, smaltirlo.

Preparazione della dose

La penna può essere utilizzata subito dopo essere stata prelevata dal frigorifero. Per un'iniezione più confortevole, è possibile lasciare la penna preriempita contenente la soluzione sterile di somatrogon affinché raggiunga la temperatura ambiente fino a 32 °C per un massimo di 30 minuti. La soluzione nella penna deve essere ispezionata per escludere la presenza di fiocchi, particelle e alterazione del colore. La penna non deve essere agitata. Se si osservano fiocchi, particelle o scolorimento, la penna non deve essere utilizzata.

Somministrazione

La sede di iniezione scelta deve essere preparata come indicato nelle Istruzioni per l'uso. Si raccomanda di ruotare la sede di iniezione a ogni somministrazione. Durante l'uso, riposizionare sempre il cappuccio sulla penna preriempita dopo ogni iniezione. Ricollocare Ngenla in frigorifero dopo ogni utilizzo. Prima dell'uso, è necessario sempre inserire un nuovo ago. Gli aghi non devono essere riutilizzati. L'ago per iniezione deve essere rimosso dopo ogni iniezione e la penna deve essere

conservata senza l'ago attaccato. Ciò può consentire di prevenire aghi ostruiti, contaminazione, infezione, fuoriuscita di soluzione e dosaggio impreciso.

In caso di aghi ostruiti (ovvero, il liquido non compare sulla punta dell'ago), i pazienti devono seguire le istruzioni descritte nelle Istruzioni per l'uso allegate al foglio illustrativo.

Per la somministrazione sono necessari aghi sterili (non inclusi). Ngenla può essere somministrato con un ago da 4 mm a 8 mm e da 31 o 32G.

Le istruzioni per la preparazione e la somministrazione del prodotto sono riportate nel foglio illustrativo e nelle Istruzioni per l'uso.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Se la penna preriempita è vuota, è stata esposta a temperature superiori a 32 °C, è stata rimossa dal frigorifero per più di 4 ore a ogni utilizzo, è stata utilizzata 5 volte o sono trascorsi più di 28 giorni dal primo utilizzo, deve essere smaltita anche se contiene medicinale non utilizzato. Dopo aver somministrato correttamente tutte le dosi, nella penna può rimanere una piccola quantità della soluzione sterile di somatogon. Ai pazienti deve essere indicato di non usare la soluzione rimanente, ma di smaltire correttamente la penna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/21/1617/001
EU/1/21/1617/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 febbraio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin, Dublino 22
Irlanda

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
Puurs, 2870
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).