

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Ngenla[®] 24 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu
Ngenla[®] 60 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: somatrogon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ngenla 24 mg rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

Jedan mililitar rastvora sadrži 20 mg somatrogona*.

Jedan napunjeni injekcioni pen sadrži 24 mg somatrogona u 1,2 mL rastvora.

Jedan napunjeni injekcioni pen omogućava primenu doze od 0,2 mg do 12 mg u jednoj injekciji uz mogućnost doziranja u podeocima od 0,2 mg.

Ngenla 60 mg rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

Jedan mililitar rastvora sadrži 50 mg somatrogona*.

Jedan napunjeni injekcioni pen sadrži 60 mg somatrogona u 1,2 mL rastvora.

Jedan napunjeni injekcioni pen omogućava primenu doze od 0,5 mg do 30 mg u jednoj injekciji uz mogućnost doziranja u podeocima od 0,5 mg.

*Proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNK u ćelijama ovarijuma kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.

Bistar, bezbojan do blago svetložut rastvor pH vrednosti od 6,6.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek Ngenla indikovano je za lečenje dece i adolescenata uzrasta 3 godine i starijih koji imaju poremećaj u rastu izazvan nedovoljnom sekrecijom hormona rasta.

4.2 Doziranje i način primene

Lečenje treba da započnu i nadgledaju kvalifikovani lekari sa iskustvom u dijagnostikovanju i lečenju pedijatrijskih pacijenata sa nedostatkom hormona rasta (engl. *growth hormone deficiency*, GHD).

Doziranje

Preporučena doza je 0,66 mg/kg telesne težine primenjena jednom nedeljno kao supkutana injekcija.

Svaki napunjeni injekcioni pen može da se podesi tako da isporuči dozu koju je propisao lekar. Doza može da se zaokruži na veću ili manju vrednost na osnovu stručnih informacija i znanja lekara o potrebama pojedinačnih pacijenata. Kada su potrebne doze veće od 30 mg (tj. za telesnu težinu > 45 kg), potrebno je primeniti dve injekcije.

Početna doza za pacijente koji prelaze sa lekova koji sadrže hormon rasta i koji se primenjuju svakodnevno

Za pacijente koji prelaze sa lekova koji sadrže hormon rasta i primenjuju se svakog dana, nedeljna terapija somatrogonom može da se započne dozom od 0,66 mg/kg/nedeljno, dan nakon poslednje dnevne injekcije.

Titracija doze

Doza somatrogona može da se prilagodi po potrebi, na osnovu brzine rasta, neželjenih reakcija, telesne težine i koncentracije insulini sličnog faktora rasta 1 (engl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1) u serumu.

Prilikom praćenja koncentracija IGF-1 uzorci uvek treba da se uzimaju 4 dana nakon davanja prethodne doze. Prilagođavanje doze treba da bude usmereno na postizanje prosečnih koncentracija IGF-1 u okviru normalnog opsega skora standardne devijacije (engl. *standard deviation score*, SDS), tj. između -2 i +2 (po mogućnosti blizu 0 SDS).

Kod pacijenata čije koncentracije IGF-1 u serumu premašuju srednju referentnu vrednost, za njihove godine i pol, za više od 2 SDS-a, doza somatrogona treba da se smanji za 15 %. Kod nekih pacijenata, biće potrebno da se doza smanji više puta.

Procena i prekid lečenja

Procena efikasnosti i bezbednosti treba da se razmotri u vremenskim intervalima od približno 6 do 12 meseci i može da se sprovede ocenom auksoloških parametara, biohemijskih nalaza (IGF-1, hormoni, koncentracije glukoze) i pubertetskog statusa. Preporučuje se rutinsko praćenje koncentracija SDS IGF-1 u serumu tokom trajanja terapije. Treba da se razmotre češće procene tokom puberteta.

Lečenje treba da se prekine kada postoje dokazi o zatvaranju epifiznih ploča rasta (videti odeljak 4.3). Lečenje takođe treba da se prekine kod pacijenata koji su postigli konačnu visinu ili gotovo postigli konačnu visinu, tj. godišnju brzinu rasta < 2 cm/godini ili starost kostiju > 14 godina kod devojčica ili > 16 godina kod dečaka.

Propuštena doza

Pacijenti treba da primenjuju doze na predvideni dan doziranja. Ako se propusti doza, somatrogon treba da se primeni što je pre moguće i unutar 3 dana nakon propuštene doze, a zatim treba da se nastavi sa uobičajenim rasporedom doziranja jednom nedeljno. Ako je prošlo više od 3 dana, propuštena doza treba da se preskoči, a sledeća doza treba da se primeni na predvideni dan doziranja. U oba slučaja, pacijenti mogu da nastave sa uobičajenim rasporedom doziranja jednom nedeljno.

Promena dana doziranja

Dan u nedelji kada se primenjuje nedeljna doza po potrebi može da se promeni sve dok je razmak između dve doze najmanje 3 dana. Nakon odabira novog dana doziranja, treba da se nastavi sa doziranjem jednom nedeljno.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Bezbednost i efikasnost somatrogona kod pacijenata starijih od 65 godina nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije bubrega

Somatrogon nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje funkcije jetre

Somatrogon nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Nije moguće dati preporuku o doziranju.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost somatrogona kod novorođenčadi, odojčadi i dece mlađe od 3 godine nisu još utvrđeni. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Somatrogon se primenjuje supkutanom injekcijom.

Somatrogon se primenjuje u abdomen, butine, gluteus ili nadlakticu. Mesto primene treba da se menja pri svakoj primeni. Injekcije u nadlaktice i gluteus treba da daje negovatelj.

Trebalo bi da pacijent i negovatelj prođu obuku kako bi se osiguralo da znaju postupak primene radi omogućavanja samostalne primene.

Ako je za primenu potpune doze potrebno više od jedne injekcije, svaka injekcija treba da se primeni na drugom mestu.

Somatrogon se primenjuje jednom nedeljno, istog dana svake nedelje, u bilo koje doba dana.

Ngenla 24 mg rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

Napunjeni injekcioni pen omogućava primenu doze od 0,2 mg do 12 mg somatrogona uz mogućnost doziranja u podeocima od 0,2 mg (0,01 mL).

Ngenla 60 mg rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

Napunjeni injekcioni pen omogućava primenu doze od 0,5 mg do 30 mg somatrogona uz mogućnost doziranja u podeocima od 0,5 mg (0,01 mL).

Za uputstvo o pripremi leka pre primene, videti odeljak 6.6 i poslednji deo Uputstva za lek.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu somatrogon (videti odeljak 4.4) ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Somatrogon ne sme da se primenjuje kada postoji bilo kakav dokaz o aktivnosti tumora na osnovu iskustva sa lekovima koji sadrže hormon rasta za svakodnevnu primenu. Intrakranijalni tumori ne smeju da budu aktivni i antitumorska terapija mora da bude završena pre započinjanja lečenja hormonom rasta. Lečenje treba da se prekine ako postoje pokazatelji rasta tumora (videti odeljak 4.4).

Somatrogon ne sme da se koristi za podsticanje rasta kod dece sa zatvorenim epifizama.

Pacijenti sa akutnom kritičnom bolešću kod kojih su se pojavile komplikacije nakon operacije na otvorenom srcu, operacije abdomena, višestrukih zadesnih povreda, akutne insuficijencije respiratornog sistema ili sličnih stanja, ne smeju da se leče somatrogonom (za pacijente koji su na supstitucionoj terapiji videti odeljak 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno zabeležiti naziv i broj serije primenjenog leka.

Preosetljivost

Prijavljene su ozbiljne sistemske reakcije preosetljivosti (npr. anafilaksa, angioedem) kada se primenjuje uz lekove koji sadrže hormon rasta za svakodnevnu primenu. Ako se pojavi ozbiljna reakcija preosetljivosti, primenu somatroгона treba odmah prekinuti; pacijente treba odmah lečiti u skladu sa standardima nege i pratiti dok se znaci i simptomi ne povuku (videti odeljak 4.3).

Hipoadrenalizam

Na osnovu objavljenih podataka, pacijenti koji primaju lekove koji sadrže hormon rasta za svakodnevnu primenu, a koji imaju ili su pod rizikom od nedostatka hormona hipofize mogu da budu izloženi riziku od smanjenja koncentracija kortizola u serumu i/ili otkrivanju prethodno neotkrivenog centralnog (sekundarnog) hipoadrenalizma. Pored toga, kod pacijenata lečenih supstitucionom terapijom glukokortikoidima zbog prethodne dijagnoze hipoadrenalizma može biti potrebno da se poveća doza održavanja ili doza u stresnim situacijama nakon početka lečenja somatrogonom (videti odeljak 4.5). Pacijente treba nadzirati zbog moguće pojave smanjenja koncentracije kortizola u serumu i/ili potrebe za povećanjem doze glukokortikoida kod onih sa poznatim hipoadrenalizmom (videti odeljak 4.5).

Oštećenje funkcije tiroidne žlezde

Hormon rasta povećava ekstratireoidno prevođenje T4 u T3, što može da otkrije prethodno neotkriveni početni hipotiroidizam. Pacijente sa prethodnim hipotiroidizmom treba lečiti na odgovarajući način pre započinjanja terapije somatrogonom kako je indikovano na osnovu kliničke procene. Budući da hipotiroidizam ometa odgovor na terapiju hormonom rasta, pacijenti treba da redovno proveravaju funkciju tiroidne žlezde i da primaju supstitucionu terapiju hormonima tiroidne žlezde kada je to indikovano (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Prader-Willi sindrom

Somatrogon nije ispitan kod pacijenata sa Prader-Willi sindromom. Somatrogon nije indikovano za dugotrajno lečenje pedijatrijskih pacijenata koji imaju zastoje u rastu zbog genetski potvrđenog Prader-Willi sindroma osim ako im takođe nije dijagnostikovano i nedostatak hormona rasta. Prijavljeni su slučajevi iznenadne smrti nakon započinjanja terapije hormonom rasta kod pedijatrijskih pacijenata sa Prader-Willi sindromom koji su imali jedan ili više sledećih faktora rizika: tešku gojaznost, opstrukciju gornjih disajnih puteva ili apneju u snu u anamnezi ili neidentifikovanu respiratornu infekciju.

Poremećaj metabolizma glukoze

Lečenje lekovima koji sadrže hormon rasta može da smanji osetljivost na insulin i izazove hiperglikemiju. Potrebno je razmotriti dodatno praćenje kod pacijenata lečenih somatrogonom koji imaju intoleranciju na glukozu ili dodatne faktore rizika za razvoj dijabetesa. Kod pacijenata lečenih

somatrogonom koji imaju dijabetes melitus može biti potrebno prilagođavanje doze hipoglikemijskih lekova (videti odeljak 4.5).

Neoplazme

Kod pacijenata koji su prethodno imali malignu bolest, posebnu pažnju treba obratiti na znakove i simptome relapsa. Pacijente sa već postojećim tumorima ili nedostatkom hormona rasta usled intrakranijalnih lezija treba rutinski pregledati kako bi se utvrdilo da li je došlo do progresije ili recidiva osnovne bolesti. Prijavljen je povećani rizik od razvoja sekundarne neoplazme kod pacijenata lečenih somatropinom koji su u detinjstvu lečeni od primarnog kancera. Intrakranijalni tumori, posebno meningeomi, bili su najčešće sekundarne neoplazme kod pacijenata koji primali radioterapiju glave zbog primarne neoplazme.

Benigna intrakranijalna hipertenzija

Intrakranijalna hipertenzija sa edemom papile, ataksijom, promenama vida, glavoboljom, mučninom i/ili povraćanjem prijavljena je kod malog broja pacijenata lečenih lekovima koji sadrže hormon rasta. Funduskopski pregled se preporučuje na početku terapije i kasnije kada je to klinički indikovano. Kod pacijenata sa kliničkim ili funduskopskim dokazom interkranijalne hipertenzije, primenu somatrogona treba privremeno prekinuti. Trenutno nema dovoljno dokaza da bi se dala specifična preporuka vezano za nastavak lečenja hormonom rasta kod pacijenata sa izlečenom intrakranijalnom hipertenzijom. Ukoliko se ponovo započne primena somatrogona, neophodno je praćenje znakova i simptoma interkranijalne hipertenzije.

Akutna kritična bolest

Kod kritično obolelih odraslih pacijenata sa komplikacijama nakon operacije na otvorenom srcu, abdominalne operacije, višestrukih zadesnih povreda ili sa akutnom respiratornom insuficijencijom, smrtnost je bila veća kod pacijenata lečenih sa 5,3 mg ili 8 mg somatropina dnevno (tj. 37,1 – 56 mg/nedeljno) u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo, što je iznosilo 42% prema 19%. Na osnovu ovih podataka, navedene grupe pacijenata ne smeju se lečiti somatrogonom. Budući da nema dostupnih podataka o bezbednosti supstitucione primene hormona rasta kod akutno kritično obolelih pacijenata, potrebno je u ovoj situaciji proceniti koristi i potencijalne rizike od nastavka lečenja somatrogonom. Kod svih pacijenata kod kojih se razvila neka druga ili slična akutna kritična bolest, potrebno je proceniti moguću korist i potencijalni rizik od lečenja somatrogonom.

Pankreatitis

Iako je redak kod pacijenata lečenih lekovima koji sadrže hormon rasta, kod pacijenata lečenih somatrogonom kod kojih se tokom lečenja razvije jak bol u abdomenu treba razmotriti mogućnost pankreatitisa.

Skolioza

Somatrogon ubrzava rast, pa iz tog razloga tokom lečenja treba pratiti znakove razvoja ili progresije skolioze.

Poremećaji epifize

Poremećaji epifize, uključujući iskliznuće epifize glave bedrene kosti, mogu češće da se pojave kod pacijenata sa poremećajima endokrinog sistema ili kod pacijenata koji prolaze kroz ubrzani rast. Potrebno je pažljivo pregledati svakog pedijatrijskog pacijenta koji je počeo da šepa ili se žali na bol u kuku ili kolenu tokom lečenja.

Oralna terapija estrogenom

Oralno primenjeni estrogen utiče na odgovor IGF-1 na hormon rasta. Ako pacijentkinja na terapiji somatrogenom započne ili prekine oralnu terapiju koja sadrži estrogen, potrebno je pratiti vrednost IGF-1 kako bi se utvrdilo treba li da se prilagodi doza hormona rasta kako bi se koncentracije IGF-1 u serumu održale unutar normalnog opsega (videti odeljak 4.2). Kod pacijentkinja na oralnoj terapiji estrogenom može biti potrebna veća doza somatrogena kako bi se postigao cilj terapije (videti odeljak 4.5).

Pomoćne supstance

Sadržaj natrijuma

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je „bez natrijuma”.

Metakrezol

Miozitis je vrlo redak neželjeni događaj koji može da se poveže sa konzervansom metakrezolom. U slučaju mijalgije ili nesrazmernog bola na mestu primene injekcije, treba razmotriti miozitis i ako se potvrdi, treba primeniti druge lekove koji sadrže hormon rasta bez metakrezola.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija kod pedijatrijskih pacijenata.

Glukokortikoidi

Istovremeno lečenje glukokortikoidima može da inhibira dejstvo somatrogena na podsticanje rasta. Kod pacijenata sa nedostatkom adrenokortikotropnog hormona (ACTH) treba pažljivo prilagoditi supstitucionu terapiju glukokortikoidima kako bi se izbeglo inhibitorno dejstvo na rast. Iz tog razloga treba pažljivo pratiti rast pacijenata koji primaju glukokortikoide, kako bi se procenio potencijalni uticaj terapije glukokortikoidima na rast.

Hormon rasta smanjuje pretvaranje kortizona u kortizol i može da otkrije prethodno neotkriven centralni hipoadrenalizam ili dovede do izostanka dejstva malih doza supstitucione terapije glukokortikoidima (videti odeljak 4.4).

Insulin i hipoglikemici

Kod pacijenata sa dijabetes melitusom kojima je potrebna medikamentozna terapija, nakon uvođenja terapije somatrogenom može da bude potrebno prilagođavanje doze insulina i/ili oralnih hipoglikemika / hipoglikemika koji se primenjuju parenteralno (videti odeljak 4.4).

Lekovi za tiroidnu žlezdu

Kod pacijenata lečenih lekovima koji sadrže hormon rasta za svakodnevnu primenu može da se otkrije prethodno nedijagnostikovani ili subklinički centralni hipotiroidizam. Može biti potrebno uvođenje ili prilagođavanje supstitucione terapije tiroksinom (videti odeljak 4.4).

Oralna terapija estrogenom

Kod pacijentkinja na oralnoj terapiji estrogenom može biti potrebna veća doza somatrogena kako bi se postigao cilj terapije (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji se metabolišu putem citohroma P450

Ispitivanja interakcija drugih lekova sa somatrogonom nisu sprovedena. Pokazalo se da somatrogon podstiče ekspresiju mRNA citohroma CYP3A4 *in vitro*. Klinički značaj tog saznanja nije poznat. Ispitivanja sa drugim agonistima receptora ljudskog hormona rasta (hGH) sprovedena kod dece i odraslih sa nedostatkom hormona rasta, kao i kod zdravih starijih muškaraca, upućuju na to da primena može da poveća klirens supstanci za koje je poznato da se metabolišu putem izoenzima citohroma P450, posebno CYP3A. Klirens supstanci koje se metabolišu putem citohroma CYP3A4 (npr. polni hormoni, kortikosteroidi, antikonvulzivi i ciklosporin) može da bude povećan, što može da dovede do smanjene izloženosti tim supstancama.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni somatroгона kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Ne preporučuje se primena leka Ngenla tokom trudnoće, kao ni kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato da li se somatrogon ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija somatrogonom mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

Plodnost

Rizik od neplodnosti kod žena ili muškaraca koji su u reproduktivnom periodu nije ispitivan na ljudima. U ispitivanju na pacovima, nije bilo uticaja na plodnost kod mužjaka i ženki (videti odeljak 5.3).

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Ngenla nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Neželjene reakcije koje su često prijavljivane nakon lečenja somatrogonom su reakcije na mestu primene (engl. *injection site reactions*, ISR) (25,1%), glavobolja (10,7%) i pireksija (10,2%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Podaci o bezbednosti prikupljeni su iz faze 2 multicentrične studije bezbednosti i određivanja doze, kao i pivotalne multicentrične studije faze 3 u kojoj je ispitivana neinferiornost kod pedijatrijskih pacijenata sa nedostatkom hormona rasta (videti odeljak 5.1). Podaci odražavaju izloženost somatrogonu kod 265 pacijenata, kada se primenjuje jednom nedeljno (0,66 mg/kg/nedeljno).

U tabeli 1 prikazane su neželjene reakcije prijavljene prilikom primene somatroгона prema klasi sistema organa. Neželjene reakcije navedene u tabeli u nastavku razvrstane su prema klasi sistema organa i učestalosti u sledeće kategorije: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznata učestalost (ne

može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjene reakcije

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Anemija Eozinofilija				
Endokrini poremećaji		Hipotiroidizam	Adrenalna insuficijencija			
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja					
Poremećaji oka		Alergijski konjunktivitis				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Generalizovani osip			
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Artralgija Bol u ekstremitetima				
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Reakcije na mestu primene ^a Pireksija (Groznica)					

a Reakcije na mestu primene uključuju: bol na mestu primene, eritem, svrab, otok, induraciju, stvaranje modrica, krvarenje, toplotu, hipertrofiju, zapaljenje, deformacije, urtikariju.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije na mestu primene injekcije

U kliničkom ispitivanju faze 3 aktivno je podsticano prijavljivanje reakcija na mestu primene injekcije tokom trajanja studije. U većini slučajeva lokalne reakcije na mestu primene su bile prolazne, pojavljivale su se uglavnom tokom prvih 6 meseci lečenja i bile su blage po težini; reakcije na mestu primene su se u proseku javljale na dan primene injekcije i trajale su u proseku < 1 dan. Među tim reakcijama, bol na mestu primene injekcije, eritem, svrab, otok, induracija, stvaranje modrica, hipertrofija, zapaljenje i toplota zabeleženi su kod 43,1% pacijenata lečenih somatrogonom u poređenju sa 25,2 % pacijenata koji su primali svakodnevne injekcije somatropina.

U dugotrajnom otvorenom produžetku kliničke studije faze 3, lokalne reakcije na mestu primene su bile slične prirode i težine, i prijavljene su rano kod ispitanika koji su prešli sa lečenja somatropinom na lečenje somatrogonom. Reakcije na mestu primene injekcije prijavljene su kod 18,3 % pacijenata koji su prvobitno lečeni somatrogonom u glavnoj studiji i nastavili su lečenje u otvorenom produžetku studije, isto tako, 37% reakcija na mestu primene prijavljeno je kod pacijenata koji su prvobitno lečeni somatropinom, a potom su u delu otvorenog produžetka studije prešli na lečenje somatrogonom.

Imunogenost

U pivotalnoj studiji bezbednosti i efikasnosti, među 109 ispitanika lečenih somatrogonom, 84 (77,1%) bilo je pozitivno na antitela na lek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA). Nisu uočeni klinički ili bezbednosni uticaji vezani za stvaranje antitela.

Druge neželjene reakcije na somatropin mogu se smatrati klasnim delovanjem grupe lekova, na primer:

- Benigne i maligne neoplazme: (videti odeljak 4.4).
- Poremećaji metabolizma i ishrane: dijabetes melitus tipa 2 (videti odeljak 4.4).
- Poremećaji nervnog sistema: benigna intrakranijalna hipertenzija (video odeljak 4.4), parestezija.
- Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva: mijalgija.
- Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki: ginekomastija.
- Poremećaji kože i potkožnog tkiva: kožni osip, urtikarija i pruritus.
- Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene: periferni edem, edem lica.
- Gastrointestinalni poremećaji: pankreatitis (videti odeljak 4.4).

Metakrezol

Ovaj lek sadrži metakrezol koji može da doprinese bolnim injekcijama (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
faks: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Pojedinačne doze somatrogona veće od 0,66 mg/kg/nedeljno nisu ispitivane.

Na osnovu iskustva sa lekovima koji sadrže hormon rasta za svakodnevnu primenu, akutno predoziranje može u početku da dovede do hipoglikemije, a zatim do hiperglikemije. Dugoročno predoziranje može da izazove znakove i simptome gigantizma i/ili akromegalije za koje je poznato da se javljaju zbog viška hormona rasta.

Terapija predoziranja somatrogonom obuhvata opšte suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hormoni hipofize i hipotalamusa i analozi; somatropin i agonisti somatropina

ATC kod: H01AC08

Mehanizam dejstva

Somatrogon je glikoprotein koji se sastoji od aminokiselinske sekvence hGH-a sa jednom kopijom C-terminalnog peptida (CTP) iz beta-lanca humanog horionskog gonadotropina (hCG) na N-kraju i dve kopije C-terminalnog peptida (u tandemu) na C-kraju. Domeni glikozilacije i C-terminalnog peptida obezbeđuju poluvreme eliminacije somatroгона, koji omogućava doziranje jednom nedeljno.

Somatrogon se vezuje za receptor hormona rasta (GH) i pokreće kaskadu prenosa signala koja kulminira promenama u rastu i metabolizmu. U skladu sa signalizacijom hormona rasta, vezivanje somatroгона dovodi do aktivacije signalnog puta STAT5b i povećanja koncentracije IGF-1 u serumu. Utvrđeno je da je povećanje IGF-1 tokom lečenja zavisno od doze, pri čemu somatrogon delimično posreduje u kliničkom dejstvu. Posledično, GH i IGF-1 stimulišu metaboličke promene, linearni rast i povećavaju brzinu rasta kod pedijatrijskih pacijenata sa nedostatkom hormona rasta.

Farmakodinamska dejstva

U kliničkim studijama somatrogon je povećao koncentraciju IGF-1. Farmakodinamske procene sprovedene otprilike 96 sati nakon primene doze, sa ciljem da se odredi srednja vrednost rezultata standardne devijacije (engl. *standard deviation score*, SDS) za IGF-1 tokom intervala doziranja, pokazale su normalizovane vrednosti IGF-1 kod lečenih ispitanika nakon jednog meseca terapije.

Metabolizam vode i minerala

Somatrogon indukuje zadržavanje fosfora.

Klinička efikasnost i bezbednost

Bezbednost i efikasnost somatroгона u lečenju dece starije od 3 godine i adolescenata sa nedostatkom hormona rasta procenjeni su u dve multicentrične, randomizovane, otvorene, kontrolisane kliničke studije. Obe studije su bile dizajnirane tako da obuhvataju glavni deo studije od 12 meseci gde se upoređivala primena somatroгона jednom nedeljno u odnosu na primenu somatropina jednom dnevno, nakon čega je sledio otvoreni produžetak studije sa jednom ispitivanom grupom tokom koje su svi pacijenti primali somatrogon jednom nedeljno. Primarni parametar efikasnosti za obe studije bila je godišnja brzina rasta (engl. *height velocity*, HV) nakon 12-mesečnog lečenja. U obe studije su takođe procenjeni i drugi parametri efikasnosti koji odražavaju sustizanje rasta, kao što su promena rezultata standardne devijacije (SDS) visine od početne vrednosti i SDS visine.

U pivotalnoj multicentričnoj studiji faze 3 sa ciljem da se dokaže neinferiornost, procenjena je bezbednost i efikasnost doze somatroгона od 0,66 mg/kg/nedeljno u poređenju sa dozom somatropina od 0,034 mg/kg/dnevno kod 224 predpubertetska pedijatrijska pacijenta sa nedostatkom hormona rasta. Prosečna starost u svim lečenim grupama bila je 7,7 godina (minimalna 3,01; maksimalna 11,96), 40,2% pacijenata bilo je uzrasta od > 3 godine do ≤ 7 godina, 59,8% bilo je uzrasta od > 7 godina. Ukupno 71,9% pacijenata su bili muškog pola, a 28,1% ženskog pola. U ovoj studiji, 74,6% pacijenata bili su bele rase, 20,1% bili su azijske; 0,9% bili su crne rase. Osnovne karakteristike bolesti bile su uravnotežene u obe grupe lečenja. Približno 68% pacijenata imalo je maksimalnu koncentraciju hormona rasta u plazmi od ≤ 7 nanograma/mL, a srednja vrednost visine bila je manja od -2 SDS.

Somatrogon primenjen jednom nedeljno doveo je do neinferiornog rezultata na osnovu brzine rasta (HV) nakon 12 meseci u poređenju sa somatropinom primenjenim jednom dnevno (videti tabelu 2). Somatrogon primenjen jednom nedeljno takođe je doveo do povećanja vrednosti SDS za IGF-1, od srednje vrednosti od -1,95 na početku studije do srednje vrednosti od 0,65 nakon 12 meseci.

Tabela 2. Efikasnost somatrogona u poređenju sa somatropinom kod pedijatrijskih pacijenata sa nedostatkom hormona rasta u 12. mesecu

Parametar lečenja	Terapijska grupa		Razlika LSM (95% CI)
	Somatrogon (N=109)	Somatropin (N=115)	
	Procena LSM	Procena LSM	
Brzina rasta (cm/god.)	10,10	9,78	0,33 (-0,24; 0,89)
Rezultat standardne devijacije visine	-1,94	-1,99	0,05 (-0,06; 0,16)
Promena rezultata standardne devijacije visine od početne vrednosti	0,92	0,87	0,05 (-0,06; 0,16)

Skraćenice: CI=interval pouzdanosti; LSM=srednja vrednost dobijena metodom najmanjih kvadrata; N=broj randomizovanih i lečenih pacijenata.

U otvorenom produžetku pivotalne studije faze 3, 91 pacijent je primao 0,66 mg/kg/nedeljno somatrogona tokom najmanje 2 godine te je imao podatke za visinu. Progresivno povećanje SDS za visinu u odnosu na početnu vrednost uočeno je nakon 2. godine [kumulativna promena u srednjoj vrednosti rezultata standardne devijacije visine (SD) = 1,38 (0,78), medijana = 1,19 (raspon: 0,2; 4,9)].

U fazi 2 multicentrične studije bezbednosti i određivanja doze, 31 pacijent je primao do 0,66 mg/kg/nedeljno somatrogona do 7,7 godina. Prilikom poslednje procene, rezultat standardne devijacije za visinu [srednja vrednost (SD)] je bio -0,39 (0,95), a kumulativna promena rezultata standardne devijacije visine [srednja vrednost (SD)] u odnosu na početnu vrednost je bila 3,37 (1,27).

Opterećenje lečenjem

U otvorenoj, randomizovanoj, unakrsnoj studiji faze 3 kod 87 pedijatrijskih pacijenata sa nedostatkom hormona rasta, uticaj somatrogona koji se daje jednom nedeljno (0,66 mg/kg/nedeljno) na opterećenje lečenjem upoređivan je sa somatropinom primenjivanim jednom dnevno. Somatrogon primenjivan jednom nedeljno pokazao je značajno poboljšanje (smanjenje) opterećenja lečenjem za pacijenta, poboljšano (smanjeno) opterećenje lečenjem za negovatelja, omogućio lakšu primenu za pacijenta, povećao pridržavanje propisanoj terapiji (komplijansu), a pacijenti su radije primali lek jednom nedeljno.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu dostavljanja rezultata ispitivanja sa lekom Ngenla u svim podgrupama pedijatrijske populacije za dugotrajno lečenje pedijatrijskih pacijenata sa poremećajem rasta zbog nedovoljne sekrecije hormona rasta (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2 Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika somatrogona ispitivana je primenom populacione farmakokinetičke analize kod 42 pedijatrijska pacijenta (uzrasta od 3 – 15,5 godina) sa nedostatkom hormona rasta.

Resorpcija

Nakon supkutane injekcije došlo je do sporog rasta koncentracije u serumu, koja je postigla maksimalnu vrednost 6 do 18 sati nakon doziranja.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa nedostatkom hormona rasta izloženost somatrogonu povećava se proporcionalno sa dozom za doze od 0,25 mg/kg/nedeljno, 0,48 mg/kg/nedeljno i 0,66 mg/kg/nedeljno. Nakon primene jednom nedeljno ne dolazi do akumulacije somatroгона. Nakon primene doze od 0,66 mg/kg/nedeljno kod pedijatrijskih pacijenata sa nedostatkom hormona rasta populacionom farmakokinetičkom analizom utvrđene su maksimalne koncentracije leka u stanju dinamičke ravnoteže od 636 ng/mL. Pacijenti pozitivni na ADA imali su približno 45 % veću koncentraciju u stanju dinamičke ravnoteže.

Distribucija

Kod pedijatrijskih pacijenata sa nedostatkom hormona rasta populacionom farmakokinetičkom analizom procenjen je prividni volumen distribucije u centralnom prostoru od 0,728 L/kg i prividni volumen distribucije u perifernom prostoru od 0,165 L/kg.

Biotransformacija

Smatra se da je metabolički put somatroгона klasični katabolizam proteina, sa posledičnim obnavljanjem aminokiselina i vraćanjem u sistemski krvotok.

Eliminacija

Kod pedijatrijskih pacijenata sa nedostatkom hormona rasta, prividni klirens od 0,0317 L/h/kg je procenjen populacionom farmakokinetičkom analizom. Pacijenti pozitivni na ADA imali su približno 25,8%-tno smanjenje prividnog klirensa. Populacionom farmakokinetičkom analizom procenjeno je efektivno poluvreme eliminacije od 28,2 sata, a somatrogon je prisutan u krvotoku oko 6 dana nakon poslednje doze.

Posebne populacije

Starost, rasa, pol, telesna težina

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, starost, pol, rasa i etnička pripadnost nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku somatroгона kod pedijatrijskih pacijenata sa nedostatkom hormona rasta. Izloženost somatrogonu smanjuje se sa povećanjem telesne težine. Međutim, doza somatroгона od 0,66 mg/kg/nedeljno pruža odgovarajuću sistemsku izloženost kojom se na bezbedan način postiže dejstvo za raspon težine koji je procenjen u kliničkim studijama.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni kod ljudi.

Studije reproduktivne i razvojne toksičnosti sprovedene su na pacovima supkutanom primenom somatroгона u dozama do 30 mg/kg (povezana sa nivoima izloženosti približno 14 puta većim od najveće preporučene doze kod ljudi na osnovu PIK-a).

Somatrogon je indukovao povećanje trajanja ciklusa estrusa, intervala parenja i broja žutih tela kod ženki pacova, ali nije uticao na indekse parenja, plodnost ili rani razvoj embriona.

Nisu zabeležena dejstva somatroгона na embriofetalni razvoj.

U studiji prenatalnog i postnatalnog razvoja somatrogon je podstakao povećanje srednje vrednosti telesne težine kod prve generacije (F1) kod oba pola kao i povećanje srednje vrednosti intervala parenja kod F1 ženki pri najvišoj dozi (30 mg/kg), što je bilo u skladu sa dužim trajanjem ciklusa estrusa; ali nije bilo povezanih uticaja na indekse parenja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-citrat
Limunska kiselina, monohidrat
L-histidin
Natrijum-hlorid
m-krezol
Poloksamer 188
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka studija kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3 Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka:

Tri (3) godine kada se čuva na temperaturi 2 °C – 8 °C.

Pre prve upotrebe čuvati lek Ngenla u frižideru. Neotvoren napunjen injekcioni pen može se privremeno čuvati do 4 sata na temperaturama do 32 °C.

U toku upotrebe:

Dvadeset osam (28) dana.

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Injekcioni pen sa lekom Ngenla čuvati sa pričvršćenim zatvaračem radi zaštite od svetlosti.

Lek Ngenla se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 32 °C) do 4 sata kod svake primene, najviše 5 puta. Nakon svake upotrebe lek Ngenla ponovo vratiti u frižider. Ne izlagati lek Ngenla temperaturama iznad 32 °C i ne ostavljati ga na sobnoj temperaturi duže od 4 sata prilikom svake primene. Injekcioni pen sa lekom Ngenla treba baciti ako je primenjen 5 puta, ako je bio izložen temperaturama većim od 32 °C ili ako je bio van frižidera duže od 4 sata tokom korišćenja.

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost pripremljenog leka tokom 28 dana od datuma prvog korišćenja napunjenog injekcionog pena kada je napunjen injekcioni pen držan na temperaturi od 2 °C do 8 °C između svakog korišćenja.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperturi od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati. Lek Ngenla čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Informacije o uslovima čuvanja u toku upotrebe leka videti u odeljku 6.3.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Ngenla 24 mg rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

Unutrašnje pakovanje je višedozni napunjeni injekcioni pen, koji se sastoji od uloška (bezbojno staklo tipa I) u zatvorenom plastičnom injekcionom penu koji sadrži 1,2 mL somatrogona. Uložak je na dnu zatvoren gumenim čepom (gumeni zatvarač tipa I) u obliku klipa, a na vrhu gumenim čepom (gumeni

zatvarač tipa I) u obliku diska preko koga je aluminijska kapica. Zatvarač injekcionog pena, dugme za doziranje i nalepnica injekcionog pena su ljubičaste boje.

Ngenla 60 mg rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

Unutrašnje pakovanje je višedozni napunjeni injekcioni pen, koji se sastoji od uložka (bezbojno staklo tipa I) u zatvorenom plastičnom injekcionom penu koji sadrži 1,2 mL somatrogona. Uložak je na dnu zatvoren gumenim čepom (gumeni zatvarači tipa I) u obliku klipa, a na vrhu gumenim čepom (gumeni zatvarači tipa I) u obliku diska preko koga je aluminijska kapica. Zatvarač injekcionog pena, dugme za doziranje i nalepnica injekcionog pena su plave boje.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan napunjeni injekcioni pen i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka i druga uputstva za rukovanje lekom

Rastvor bi trebalo da bude bistar i bezbojan do blago svetložut i bez vidljivih čestica. Lek ne treba primenjivati ako je замуćen, tamnožut ili sadrži čestice. Ne treba ga mućkati, jer mućkanjem može da se ošteti lek.

Svaki napunjeni injekcioni pen leka Ngenla namenjen je za jednog pacijenta. Napunjeni injekcioni pen leka Ngenla nikad ne sme da se deli među pacijentima, čak i ako se igla promeni.

Napunjen injekcioni pen sme da se koristi samo do 28 dana nakon prve upotrebe i pre isteka roka trajanja.

Ne zamrzavati lek. Ne izlagati toploti (iznad 32 °C). Ne koristiti lek Ngenla ako je bio zamrznut ili izložen toploti, odložiti ga u otpad.

Priprema doze

Injekcioni pen može da se koristi direktno iz frižidera. Da bi primena bila ugodnija, može se sačekati do 30 minuta da napunjeni injekcioni pen koji sadrži sterilni rastvor somatrogona dostigne sobnu temperaturu do 32 °C. Rastvor u injekcionom penu treba da se pregleda kako bi se isključila prisutnost ljuspica, čestica i boje. Injekcioni pen ne sme da se mućka. Ako uočite ljuspice, čestice ili promenu boje, injekcioni pen ne sme da se koristi.

Primena

Predviđeno mesto primene treba da se pripremi u skladu sa uputstvima za korišćenje. Preporučuje se menjanje mesta pri svakoj sledećoj primeni. Tokom korišćenja, paziti da se nakon svake injekcije zatvarač injekcionog pena vrati na napunjeni injekcioni pen. Nakon svake upotrebe lek Ngenla ponovo vratiti u frižider. Pre primene uvek mora da se pričvrsti nova igla. Igle ne smeju ponovo da se koriste. Igla za injekciju treba da se ukloni nakon svake primene, a injekcioni pen treba da se čuva bez pričvršćene igle. Time se može sprečiti začepljenje igle, kontaminacija, infekcija, isticanje rastvora i netačno doziranje.

U slučaju začepljenih igala (tj. tečnost se ne pojavljuje na vrhu igle), pacijenti moraju da se pridržavaju instrukcija navedenih u uputstvu za korišćenje priloženom uz Uputstvo za lek.

Za primenu su potrebne sterilne igle, ali nisu priložene u pakovanju. Za primenu leka Ngenla mogu se koristiti igle od 4 mm do 8 mm, odnosno igle od 31G ili 32G.

Uputstva za pripremu i primenu leka navedena su u Uputstvu za lek i uputstvu za korišćenje.

Odlaganje

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima. Ako je injekcioni pen prazan, ako je bio izložen temperaturama iznad 32 °C, ako je bio izvan frižidera duže od 4 sata pri nekom od korišćenja, ako je korišćen 5 puta ili je prošlo više od 28 dana nakon prvog korišćenja, treba ga baciti čak i ako u njemu ima neiskorišćenog leka. Nakon što su sve doze pravilno primenjene, u injekcionom penu može da ostane mala količina sterilnog rastvora somatrogona. Pacijente treba uputiti da ne koriste preostali rastvor, već da odlože injekcioni pen na otpad na odgovarajući način.

7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O.
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Ngenla, 24 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu: 515-01-00716-23-001
Ngenla 60 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu: 515-01-00719-23-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

21.12.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2023.