

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NGENLA 60 mg / 1,2 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Somatrogon.....60 mg / 1,2 mL

Her kullanıma hazır kalem, 0,5 mg'lık artışlarla (tek bir enjeksiyonda 0,5 mg'dan 30 mg'a kadar) dozlar veren 1,2 mL çözelti içinde 60 mg somatrogon içerir. Somatrogon rekombinant DNA teknolojisiyle Çin hamster over hücrelerinde üretilmiştir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

6,6 pH değerinde, renksiz ile hafif açık sarı arası renkte, içinde gözle görülen partiküller bulunmayan çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

NGENLA, büyüme hormonunun yetersiz salgılanması nedeniyle büyüme bozukluğu bulunan 3 yaşından büyük çocuk ve adölesanların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

NGENLA tedavisi, büyüme hormonu eksikliği (BHE) olan pediyatrik hastaların tanı ve tedavisinde uzman ve deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, haftada bir kez subkutan (SC) enjeksiyon ile uygulanan 0,66 mg/kg vücut ağırlığı şeklindedir.

Her bir kullanıma hazır kalem, hekimin reçetelediği dozu ayarlayabilir ve verilebilir. Doz, hekimin her bir hastanın gereksinimleri konusundaki uzman bilgisine dayanarak yukarı veya aşağıya yuvarlanabilir. 30 mg'dan daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulduğunda (yani vücut ağırlığı > 45 kg), iki enjeksiyon uygulanmalıdır.

Günlük büyüme hormonu tıbbi ürününden geçiş yapan hastalar için başlangıç dozu
Günlük olarak uygulanan büyüme hormonu tıbbi ürünlerinden somatrogon tedavisine geçiş yapan hastalar için önerilen doz, son günlük enjeksiyon uygulamasını takip eden günde 0,66 mg/kg/hafta şeklindedir.

Doz titrasyonu

Somatrogon dozu gerekli durumlarda hastanın büyüme hızı, vücut ağırlığı ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) serum konsantrasyonuna göre ayarlanabilir.

IGF-1 seviyeleri için izlem yapılırken numuneler her zaman önceki dozdan 4 gün sonra alınmalıdır. IGF-1 için hedeflenen standart sapma skoru (SDS), 2 SDS'yi geçmeyecek şekilde (-2 ve +2 arasında) üst normal aralıkta olmalıdır (tercihen 0 SDS'ye yakın).

Serum IGF-I konsantrasyonu cinsiyet ve yaşa göre ortalama referans değerini 2 SDS'den fazla aşan hastalarda somatrogon dozu %15 azaltılmalıdır. Bazı hastalarda birden fazla doz azaltılması gerekebilir.

Tedavinin değerlendirilmesi ve durdurulması

Etkililik ve güvenilirlik değerlendirmesi yaklaşık 6 ila 12 aylık aralıklarla düşünülmelidir ve oksolojik parametreler, biyokimya (IGF-1, hormonlar, glukoz seviyeleri) ve pubertal durum değerlendirilerek yapılmalıdır. Tedavi süresince serum IGF-1 SDS düzeylerinin rutin olarak izlenmesi önerilir. Pubertal dönemde daha sık değerlendirmeler düşünülmelidir.

Tedavi, epifiz büyüme plakalarının kapandığına dair herhangi bir bulgu olduğunda sonlandırılmalıdır (bkz. bölüm 4.3). Final boy uzunluğuna ulaşmış veya final boy uzunluğuna yakın olan hastalarda, yani yıllık boy uzama hızı < 2 cm/yıl veya kemik yaşı kızlarda > 14 yaş veya erkeklerde > 16 yaş olan hastalarda da tedavi kesilmelidir.

Doz atlanması

Hastalar düzenli dozlama günlerini sürdürmelidir. Bir doz atlanırsa, atlanan dozu takip eden 3 gün içinde mümkün olan en kısa sürede somatrogon uygulanmalı ve sonrasında her zamanki haftada bir dozlama düzenine devam edilmelidir. Eğer 3 günden uzun süre geçtiyse, unutulmuş doz atlanarak sonraki doz planlanan normal günde uygulanmalıdır. Her durumda, hastalar daha sonra haftada bir kez olarak düzenli normal doz programlarına devam edebilir.

Doz uygulama gününün değiştirilmesi

İki doz arasındaki süre en az 3 gün olacak şekilde gerekirse haftalık uygulama günü değiştirilebilir. Yeni bir uygulama günü belirlendikten sonra haftalık uygulamaya devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

Somatrogon, subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır.

Somatrogon karın, uyluk, kalça veya üst kol bölgesine uygulanır. Enjeksiyon bölgesi haftada bir değiştirilmelidir. Üst kola ve kalçaya uygulama bakım veren kişi tarafından uygulanmalıdır.

Hastalar ve bakım veren kişiler kendi kendine uygulama konusunda uygulama prosedürünü anladıklarından emin olmak için eğitim almalıdır.

Tam dozun uygulanması için birden fazla enjeksiyon gerekiyorsa, her bir enjeksiyon farklı bir enjeksiyon bölgesinden uygulanmalıdır.

Somatrogon haftada bir kez, her hafta aynı günde, günün herhangi bir saatinde uygulanır. NGENLA kullanıma hazır kalem 0,5 mg'dan 30 mg'a kadar 0,5 mg'lık (0,01 mL) artışlarla doz sağlamaktadır.

Uygulama ile ilgili talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Somatrogon, böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Doz tavsiyesi yapılamaz.

Karaciğer yetmezliği:

Somatrogon, karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Doz tavsiyesi yapılamaz.

Pediyatrik popülasyon:

Somatrogonun yeni doğan, infant ve 3 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Somatrogonun 65 yaş ve üzeri hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Somatrogonu veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır.

Günlük büyüme hormonu tedavileri deneyimine dayalı olarak tümör aktivitesini gösteren herhangi bir bulgunun varlığı durumunda somatrogon kullanılmamalıdır. Büyüme hormonu (BH) tedavisine başlanmadan önce intrakraniyel tümörler inaktif olmalı ve antitümör tedavisi tamamlanmış olmalıdır. Tümör büyümesine dair bir belirti görüldüğü takdirde tedavi kesilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Somatrogon kapalı epifizi olan çocuklarda büyümenin desteklenmesi amacıyla kullanılmamalıdır.

Açık kalp ameliyatı, abdominal cerrahi, kaza sonucu oluşmuş çoklu travma, akut solunum yetmezliği veya benzer durumları takiben akut kritik hastalık komplikasyonları olan hastalar somatrogon ile tedavi edilmemelidir (ikame tedavisi gören hastalarla ilgili olarak, bkz. bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Takip edilebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka açık olarak kaydedilmelidir.

Aşırı duyarlılık

Günlük büyüme hormonu tıbbi ürünleriyle ciddi sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları (ör. anafilaksi, anjiyoödem) rapor edilmiştir. Ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşması durumunda, somatrogon kullanımı derhal kesilmelidir. Hastalar bakım standardına göre hemen tedavi edilmeli, belirti ve bulgular çözümleninceye kadar izlenmelidir. (bkz. bölüm 4.3).

Hipoadrenalizm

Yayımlanmış verilere dayanılarak, hipofiz hormonu/hormonları eksikliği olan veya eksikliğe dair riski bulunan ve günlük büyüme hormonu tedavisi almakta olan hastalarda, serum kortizol

düzeylelerinde azalma ve/veya merkezi (sekonder) hipoadrenalizm açığa çıkma riski söz konusu olabilir. Ayrıca, daha önce tanı konmuş hipoadrenalizm için glukokortikoid replasman tedavisi alan hastalarda, somatrogen tedavisi başlangıcını takiben idame veya stres dozlarında bir artış gerekebilir (bkz. bölüm 4.5). Hipoadrenalizmi olduğu bilinen hastalar glukokortikoid doz artışları gereksinimi ve/veya serum kortizol seviyelerindeki azalma açısından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Tiroid fonksiyonu

Büyüme hormonu, T4'ün T3'e tiroid dışı dönüşümünü artırır ve bu şekilde yeni başlayan hipotiroidizm ortaya çıkabilir. Daha önceden hipotiroidizmi olan hastalar somatrogen tedavisine başlamadan önce klinik değerlendirilmelerine göre uygun olacak şekilde tedavi edilmelidir. Hipotiroidizm büyüme hormonu tedavisine yanıtı engellediğinden hastalar tiroid fonksiyonları açısından düzenli olarak test edilmeli ve gerekli durumda tiroid hormonu replasman tedavisi almalıdırlar (bkz. bölüm 4.5 ve 4.8)

Prader-Willi sendromu

Somatrogen, Prader-Willi sendromu olan hastalarda çalışılmamıştır. Somatrogen, genetik olarak doğrudanmış Prader-Willi sendromu nedeniyle büyüme geriliği olan pediatrik hastaların aynı zamanda BHE tanısı da almadıkça uzun süreli tedavisinde endike değildir. Aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip Prader-Willi sendromlu pediatrik hastalarda büyüme hormonu tedavisine başlandıktan sonra ani ölüm raporları olmuştur. Bu risk faktörleri; şiddetli obezite, üst solunum yolu obstrüksiyonu veya uyku apnesi öyküsü veya tanımlanamayan solunum yolu enfeksiyonudur.

Glukoz metabolizması

Büyüme hormonu tıbbi ürünleri ile tedavi, insülin direnci ve hiperglisemi durumuna neden olabilir. Glukoz intoleransı veya diyabet için ek risk faktörleri olan ve somatrogen ile tedavi edilen hastalarda ek izleme yapılması değerlendirilmelidir. Diyabeti olan somatrogen ile tedavi edilen hastalarda, hipoglisemik tıbbi üründe ayarlama yapılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.5).

Neoplazmalar

Daha önceden malign bir hastalığı olan kişiler için relaps belirti ve bulgularına özel dikkat gösterilmelidir. Önceden var olan tümörü veya bir intrakraniyal lezyona sekonder olarak büyüme hormonu eksikliği olan hastalar, altta yatan hastalık sürecinin ilerlemesi veya tekrar etmesi açısından düzenli olarak incelenmelidir. Çocukluk dönemi kanserlerinden kurtulanlarda, birinci neoplazmdan sonra somatropin ile tedavi gören hastalarda ikinci bir neoplazm gelişimi riskinde artış bildirilmiştir. İlk neoplazmaları için kafa bölgesine radyasyon tedavisi uygulanan hastalarda intrakraniyal tümörler, özellikle meningiomlar en yaygın görülen ikinci neoplazmlardır.

İyi huylu intrakraniyal hipertansiyon

Günlük büyüme hormonu tıbbi ürünleriyle tedavi uygulanan az sayıda hastada papilödem, ataksi, görüş değişiklikleri, baş ağrısı, mide bulantısı ve/veya kusma ile intrakraniyal hipertansiyon (IH) rapor edilmiştir. Tedavinin başlangıcında ve klinik olarak ihtiyaç olması halinde fundoskopik değerlendirme önerilmektedir. Klinik veya fundoskopik IH bulgusu olan hastalarda somatrogen geçici olarak durdurulmalıdır. Günümüzde IH'si çözümlenmiş hastalarda büyüme hormonu tedavisinin devamı ile alakalı spesifik bir tavsiye verilebilmesi için yeterli veri yoktur. Eğer somatrogen ile tedavi tekrar başlatılırsa IH belirti ve bulguları açısından izlem gereklidir.

Akut kritik hastalık

Açık kalp ameliyatı, abdominal cerrahi, kaza sonucu oluşmuş çoklu travma veya akut solunum yetmezliği sonrası komplikasyonyaşayan, hastalığı kritik olan ve günde 5,3 mg veya 8 mg (yani 37.1 – 56 mg/hafta) somatropin ile tedavi edilen erişkin hastalarda mortalite, plasebo alan hastalara kıyasla (%42'ye karşı %19) daha yüksektir. Bu bilgilere dayanarak, bu tip hastalar somatrogon ile tedavi edilmemelidir. Akut kritik hastalarda büyüme hormonu ikame tedavisinin güvenliliği hakkında hiçbir bilgi bulunmadığından, devam eden somatrogon tedavisinin yararları, olası risklere karşı değerlendirilmelidir. Herhangi başka veya benzer akut kritik hastalık gelişen tüm hastalarda, somatrogon tedavisinin olası yararı, olası riske karşı değerlendirilmelidir.

Pankreatit

Her ne kadar büyüme hormonu tıbbi ürünleri ile tedavi gören hastalarda seyrek olarak gözüke de somatrogon tedavisi gören hastalarda tedavi sırasında ciddi karın ağrısı gelişmesi durumunda pankreatit göz önünde bulundurulmalıdır.

Skolyoz

Somatrogon büyüme hızını arttırdığından skolyoz gelişimi veya ilerlemesini gösterir belirtiler tedavi sırasında izlenmelidir.

Epifizeal bozukluklar

Endokrin bozuklukları olan veya hızlı büyüme yaşayan hastalarda femur başı epifiz kaymasını da içeren epifizeal bozukluklar daha sık meydana gelebilir. Tedavi esnasında uzuv veya kalça ağrısı şikayetleri veya topallama başlayan pediatrik hastalar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Oral östrojen tedavisi

Oral östrojen, büyüme hormonuna karşı oluşacak IGF-1 yanıtını etkiler. Somatrogon alan bir kadın hasta eğer oral östrojen içeren bir tedaviye başlarsa veya tedavisini bırakırsa, serum IGF-1 düzeylerini normal aralıkta tutmak için büyüme hormonu dozlarında ayarlama gerekliliğini belirlemek üzere IGF-1 değeri izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2). Oral östrojen içeren bir tedavi alan kadın hastalarda, tedavi hedefine ulaşmak için daha yüksek bir somatrogon dozu gerekebilir (bkz. bölüm 4.5).

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Yani aslında "sodyum içermez".

Bu tıbbi ürün metakrezol içerir. Miyozit, koruyucu metakrezol ile ilişkili olabilen çok seyrek görülen bir advers olaydır. Enjeksiyon bölgesinde miyalji veya orantısız ağrı olması durumunda, miyozit düşünülmeli ve doğrulanırsa metakrezol içermeyen bir büyüme hormonu tıbbi ürünü kullanılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Glukokortikoidler

Glukokortikoidlerle eş zamanlı tedavi, somatrogonun büyümeyi sağlayan etkilerini engelleyebilir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliği olan hastalarda glukokortikoidin büyüme üzerindeki inhibitör etkilerini de göz önüne alarak replasman tedavi dozları dikkatli ayarlanmalıdır. Bu nedenle glukokortikoidlerle tedavi edilen hastalar, glukokortikoid tedavisinin büyüme üzerindeki potansiyel etkisinin değerlendirilmesi için dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

Büyüme hormonu kortizonun kortizole dönüşmesini azaltır ve önceden fark edilmemiş santral hipoadrenalizmi ortaya çıkartabilir veya düşük glukokortikoid replasman dozlarını etkisiz hale getirebilir (bkz. bölüm 4.4).

İnsülin ve hipoglisemik ilaçlar

İlaç tedavisi gerektiren diyabeti olan hastalarda, somatrogen tedavisi başlatıldığında insülinin ve/veya oral/enjekte edilebilir hipoglisemik tıbbi ürün dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz. bölüm 4.4).

Tiroid tıbbi ürünleri

Günlük büyüme hormonu tedavisi, daha önceden teşhis edilememiş veya subklinik olan santral hipotiroidizmin ortaya çıkmasına neden olabilir. Tiroksin replasman tedavisine başlanması veya ayarlanması gerekebilir (bkz. bölüm 4.4).

Oral östrojen tedavisi

Oral östrojen içeren bir tedavi alan kadın hastalarda, tedavi hedefine ulaşmak için daha yüksek dozda somatrogen gerekebilir (bkz. bölüm 4.4).

Sitokrom P450 metabolize ürünler

Somatrogen ile ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Somatrogenun *in vitro* ortamda CYP3A4 mRNA ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Bunun klinik anlamı bilinmemektedir. Büyüme hormonu eksikliği olan çocuklar ve yetişkinlerle sağlıklı yaşlı erkeklerde diğer insan büyüme hormonu (hGH) reseptörü agonistleri ile yapılan çalışmalar, uygulamanın sitokrom P450 izoenzimleri, özellikle CYP3A tarafından metabolize edildiği bilinen bileşiklerin klirensini artırabileceğini düşündürmektedir. CYP3A4 tarafından metabolize edilen bileşiklerin (örn. seks steroidleri, kortikosteroidler, antikonvülsanlar ve siklosporin) klirensi artabilir ve bu bileşiklere daha düşük maruz kalma ile sonuçlanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan ve herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan kadınlarda NGENLA kullanımı önerilmez. Bu sebeple güvenilir kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Somatrogenun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi ile ilgili olarak direkt ya da indirekt zararlı etkiler göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3). Gebelik sırasında NGENLA kullanılması önerilmez.

Laktasyon dönemi

Somatrogenun ya da metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Fakat yeni doğanlar/infantlar için risk göz ardı edilmemelidir. Tedavinin anne için faydaları ile emzirmenin çocuk için faydaları göz önünde tutularak emzirmenin durdurulması veya somatrogen tedavisinin durdurulması arasında bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneđi/Fertilite

Üreme potansiyeli olan kadın veya erkeklerde infertilite riski insanlar üzerinde henüz çalışmamıştır.

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, erkeklerde ve dişilerde fertilite etkilenmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NGENLA'nın araç ve makine kullanma yeteneđi üzerinde etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Somatrogon tedavisi sonrası bildirilen yaygın yan etkiler enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (EBR) (%25,1), baş ağrısı (%10,7) ve pireksidir (%10,2).

Adverse reaksiyonların listesi

Güvenlilik verileri, büyüme hormonu eksikliği (BHE) olan pediyatrik hastalarda yapılan Faz 2, çok merkezli güvenlilik ve doz bulma çalışması ve Faz 3, pivotal çok merkezli non inferiorite çalışmasından elde edilmiştir (bkz. bölüm 5.1). Veriler, haftada bir kere (0,66 mg/kg/hafta) somatrogon uygulanan 265 hasta maruziyetini yansıtmaktadır.

Somatrogon için advers ilaç reaksiyonları, sistem/organ sınıfına (SOC) göre sunulmuştur. Advers reaksiyonlar aşağıda SOC ve sıklık kategorisine göre sınıflandırılmıştır; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre yer almaktadır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Anemi, eozinofili

Endokrin hastalıkları

Yaygın : Hipotiroidizm

Yaygın olmayan : Adrenal yetmezlik

Sinir sistemi hastalıkları

Çok Yaygın : Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın : Alerjik konjonktivit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan : Genel döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Artralji ve ekstremitelerde ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok Yaygın : Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları^a, pireksi

^aEnjeksiyon bölgesi reaksiyonları: enjeksiyon bölgesinde ağrı, eritem, kaşıntı, şişlik, sertleşme, morarma, hemoraji, sıcaklık, hipertrofi, inflamasyon, deformasyon, ürtiker

Seçilmiş yan etkilerin açıklanması

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Faz 3 klinik çalışmada, çalışma süresince enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının raporlanması aktif olarak istenmiştir. Vakaların çoğunda lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları geçici olma eğilimi göstermiştir ve tedavi esnasında erken dönemde (ilk 6 ay) ortaya çıkmış, hafif şiddette olarak rapor edilmiştir. EBR'lerin enjeksiyon gününde ortalama bir başlangıcı vardır ve ortalama süresi <1 gündür. Raporlanan enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarından somatrogon ile tedavi edilen hastaların %43,1'inde, günlük somatrogon enjeksiyonları uygulanan hastalarinsa %25,2'sinde enjeksiyon bölgesinde ağrı, eritem, kaşıntı, şişlik, sertleşme, morarma, hipertrofi, inflamasyon ve sıcaklık görülmüştür.

Klinik Faz 3 çalışmasının uzun dönem açık etiketli uzatma çalışmasında (OLE) ise lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (EBR) doğası ve ciddiyeti olarak benzerdir ve somatrogon tedavisinden somatrogon tedavisine geçiş yapan hastalarda erken dönemde rapor edilmiştir. Ana çalışmada somatrogon ile tedavi görmüş ve daha sonra çalışmanın OLE bölümünde de aynı tedaviye devam eden hastaların %18,3'ünde, ana çalışmada somatrogon ile başlayıp OLE bölümünde somatrogon tedavisine geçen hastaların ise %37'sinde EBR görülmüştür.

İmmunojenisite

Pivotal güvenilirlik ve etkililik çalışmasında somatrogon ile tedavi görmüş 109 hasta içinde 84'ü (%77,1) anti-ilaç antikorları (ADA) testi için pozitifdir. Antikorların oluşması ile klinik veya güvenilirlik ile ilgili gözlemlenen bir etki yoktur.

Somatrogon için sınıf etkisi olarak değerlendirilebilecek diğer advers reaksiyonlar:

- İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar: (bkz. bölüm 4.4).
- Metabolizma ve beslenme hastalıkları: diabetes mellitus tip 2 (bkz. bölüm 4.4).
- Sinir sistemi hastalıkları: benign intrakranial hipertansiyon (bkz. bölüm 4.4), parestezi.
- Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları: miyalji.
- Üreme sistemi ve meme bozuklukları: jinekomasti.
- Deri ve deri altı doku hastalıkları: deri döküntüsü, ürtiker and prurit.
- Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: periferik ödem, yüz ödemi
- Gastrointestinal hastalıkları: pankreatit (bkz. bölüm 4.4).

Metakrezol

Bu tıbbi ürün ağırlı enjeksiyonlara neden olabilecek metakrezol içermektedir (bkz. bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Somatrogonun 0,66 mg/kg/hafta değerinden yüksek tek dozları çalışılmamıştır.

Günlük büyüme hormonu tıbbi ürünleriyle elde edilen deneyime dayanılarak, kısa süreli aşırı doz alımı, başlangıçta hipoglisemiye ve sonrasında hiperglisemiye yol açabilir. Uzun dönemde aşırı doz alımı ise, büyüme hormonu fazlasının etkileriyle tutarlı şekilde jigantizm ve/veya akromegali bulgu ve belirtilerine yol açabilir.

Somatrogon ile doz aşımının tedavisi, genel destekleyici önlemlerden oluşmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hipofiz ve hipotalamik hormonları ve analogları, somatropin ve somatropin agonistleri

ATC kodu: H01AC08

Etki mekanizması

Somatrogon, N-terminalde insan koryonik gonadotropinin (hCG) beta zincirinden C-terminal peptidin (CTP) bir kopyasıyla ve C-terminalde CTP'nin iki kopyasıyla (birlikte), insan büyüme hormonunun (hGH) amino asit diziliminden oluşan bir glikoproteindir. Glikozilasyon ve CTP domenleri, somatrogonun yarılanma ömründen sorumludur ve bu haftalık dozlamaya olanak tanır.

Somatrogon, büyüme hormonu (BH) reseptörüne bağlanır ve büyüme ve metabolizmadaki değişiklikleri en yüksek noktaya ulaştıran bir sinyal iletimi başlatır. BH sinyalizasyonu tutarlı şekilde somatrogonun bağlanması, STAT5b sinyal yolunun aktivasyonuna yol açar ve İnsüline benzer Büyüme Faktörü (IGF-1) serum konsantrasyonunu artırır. IGF-1'in, klinik etkiye kısmen aracılık eden somatrogon ile tedavi esnasında doza bağımlı bir şekilde arttığı bulunmuştur. Sonuç olarak, BHE'li pediyatrik hastalarda BH ve IGF-1 metabolik değişiklikleri, doğrudan büyümeyi stimüle eder ve büyüme hızını artırır.

Farmakodinamik etkiler

Klinik çalışmalarda, somatrogonun IGF-1 seviyesini arttırdığı gözlemlenmiştir. Dozlama aralığındaki ortalama IGF-1 standart sapma skorunu (SDS) değerlendirmek için doz uygulamasından yaklaşık 96 saat sonra farmakodinamik değerlendirmeler yapılmıştır. Tedavi uygulanan gönüllülerde 1 aylık tedavide IGF-1 değerleri normalleşmiştir.

Su ve mineral metabolizması

Somatrogon fosfor tutulumunu indükler.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

3 yaşından büyük BHE'li çocuk ve adölesanların tedavisinde somatrogonun güvenliliği ve etkililiği çok merkezli, randomize, açık etiketli, kontrollü iki klinik çalışma ile değerlendirilmiştir. Her iki çalışma, haftada bir kez uygulanan somatrogon ile günde bir kez uygulanan somatropini karşılaştıran 12 aylık temel çalışma dönemini ve ardından tüm hastalara haftada bir kez somatrogon uygulanan tek kollu açık etiketli bir uzatma (OLE) dönemini içermektedir. Her iki çalışma için primer etkililik sonlanım noktası 12 aylık tedavinin ardından yıllık olarak hesaplanan uzama hızı (HV) olmuştur. Her iki çalışmada da başlangıca göre boy standart sapma skorunda (SDS) değişiklik ve boy SDS değeri gibi telafi büyümesini yansıtan diğer sonlanım noktaları da değerlendirilmiştir.

Pivotal Faz 3 çok merkezli non-inferiorite çalışması, 0,66 mg/kg/hafta somatrogon dozu ile 0,034 mg/kg/gün somatropin dozunun BHE'li 224 adet prepubertal pediyatrik hastadaki güvenlilik ve etkililiğini değerlendirmiştir. Tedavi grupları arasındaki ortalama yaş 7,7'dir (min

3,01, maks 11,96). Hastaların %40,2'si 3 yaşından büyük ya da 7 yaş veya altında, %59,8'i 7 yaşından büyüktür. Hastaların %71,9'u erkek ve %28,1'i kadındır. Bu çalışmada hastaların %74,6'sı Beyaz, %20,1'i Asyalı ve %0,9'u Siyahidir. Başlangıçtaki hastalık özellikleri her iki tedavi grubu arasında dengelidir. Hastaların yaklaşık %68'inde pik plazma büyüme hormonu (BH) seviyeleri ≤ 7 ng/ml ve ortalama boy 2 standart sapma skorunun (SDS) altında olmuştur.

Haftada bir kez uygulanan somatrogen 12. ayda HV baz alınarak yapılan karşılaştırmada günde bir kez uygulanan somatropine non-inferiordur (bkz. tablo 1). Haftada bir kez uygulanan somatrogen tedavisi, IGF-1 SDS değerlerinde başlangıçtaki -1,95'lik ortalamadan 12. ayda 0,65'lik ortalama bir artış oluşturmuştur.

Tablo 1: 12. ayda BHE'li pediyatrik hastalarda somatropine kıyasla somatrogen etkililiği

Tedavi parametresi	Tedavi grubu		LSM farkı (%95 GA)
	Somatrogen (N=109)	Somatropin (N=115)	
	LSM tahmini	LSM tahmini	
Uzama hızı (HV) (cm/yıl)	10,10	9,78	0,33 (-0,24, 0,89)
Boy standart sapma Skoru	-1,94	-1,99	0,05 (-0,06, 0,16)
Boy standart sapma skorunda başlangıca göre değişim	0,92	0,87	0,05 (-0,06, 0,16)

Kısaltmalar: GA=güven aralığı; BHE=büyüme hormonu eksikliği; LSM=en düşük kare ortalaması; N=randomize edilen ve tedavi uygulanan hasta sayısı

Pivotal faz 3 çalışmasının açık etiketli uzatmasında 91 hasta en az iki yıl boyunca 0,66 mg/kg/hafta dozda somatrogen almış ve boy verileri sağlamıştır. İkinci yılda boy SDS değerinde başlangıca kıyasla ilerleyen bir artış görmüştür [boy SDS değerinde kümülatif değişim ortalaması=1,38 (0,78), medyan= 1,19 (aralık:0,2-4,9)].

Faz 2, çok merkezli, güvenilirlik ve doz bulma çalışmasında 31 hasta 7,7 yıla kadar 0,66 mg/kg/hafta doza kadar somatrogen almıştır. En son değerlendirmede boy SDS [ortalama (SD)] -0,39 (0,95) dirve boy SDS değerindeki kümülatif değişim başlangıca göre 3,37 (1,27) dir.

Tedavi yükü

BHE'li 87 pediyatrik hasta ile yapılan randomize, açık etiketli, çapraz geçiş çalışmasında haftada bir kez (0,66 mg/kg/hafta) uygulanan somatrogen ürününün tedavi yükü üzerine etkisi, günlük somatropin ile karşılaştırılmıştır.

Haftada bir kez uygulanan somatrogen, hasta ve bakım veren için iyileşmiş (azalmış) tedavi yükü, daha fazla hasta rahatlığı, tedaviye daha fazla uyum gösterme isteği ve daha fazla hasta tercihi göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, büyüme hormonunun yetersiz salgılanması nedeniyle büyüme bozukluğu olan pediyatrik hastaların uzun dönem tedavisi için pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında NGENLA ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması yükümlülüğünü iptal etmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Somatrogonun farmakokinetiği (FK), BHE’li 42 pediyatrik hastada (yaş aralığı 3-15,5 yaş) somatrogon için bir popülasyon FK yaklaşımı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Emilim:

Subkutan enjeksiyonu takiben serum konsantrasyonları yavaş bir şekilde artmış, dozlamadan 6 ila 18 saat sonra pik yapmıştır.

BHE’li pediyatrik hastalarda, 0,25 mg/kg/hafta, 0,48 mg/kg/hafta ve 0,66 mg/kg/hafta dozları için somatrogon maruziyeti dozla orantılı bir şekilde artmaktadır. Haftada bir kez uygulamadan sonra somatrogon birikimi yoktur. BHE’li pediyatrik hastalarda, 0,66 mg/kg/hafta dozun ardından popülasyon FK tahmini için kararlı durum pik konsantrasyonları 636 ng/ml olmuştur. ADA testi pozitif olan hastalar yaklaşık olarak %45 daha yüksek kararlı durum ortalama konsantrasyonuna sahiptir.

Dağılım:

BHE’li pediyatrik hastalarda, popülasyon FK tahmini için görünür merkez dağılım hacmi 0,728 L/kg ve görünür periferik dağılım hacmi 0,165 L/kg olmuştur.

Biyotransformasyon:

Somatrogon için metabolik akıbetin klasik protein katabolizması olduğu düşünülmektedir. Amino asitler geri kazanılmakta ve sistemik dolaşıma geri dönülmektedir.

Eliminasyon:

BHE’li pediyatrik hastalarda ortalama popülasyon FK tahmini için görünür klerens 0,0317 L/sa/kg olmuştur. ADA testi pozitif olan hastalarda görünür klerenste yaklaşık %25,8 azalma olmuştur. Popülasyon FK tahmini için etkin yarılanma ömrü 28,2 saat olan somatrogon, son dozdan sonra yaklaşık 6 gün boyunca dolaşımda mevcut olacaktır.

Doğrusallık /doğrusal olmayan durum:

Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, ırk, cinsiyet, vücut ağırlığı

Popülasyon FK analizlerine göre yaş, cinsiyet, ırk ve etnik kökenin BHE’li pediyatrik hastalarda somatrogonun farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Somatrogon maruziyeti, vücut ağırlığındaki artışla azalmaktadır. Ancak, somatrogonun 0,66 mg/kg/hafta şeklindeki doz rejimi, klinik çalışmalarda değerlendirilen vücut ağırlıklarında güvenli bir şekilde etkililiğe ulaşmak için yeterli sistemik maruziyet sağlamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi ve tekrarlı doz toksisitesi için yürütülen geleneksel çalışmalara dayanılarak hastalar için özel bir risk olmadığını göstermektedir.

Sıçanlarda yapılan üreme ve gelişimsel toksisite çalışmasında, 30 mg/kg'a kadar somatrogon (EAA'ya dayalı olarak önerilen maksimum insan dozunun yaklaşık 14 katı maruziyet seviyeleri ile ilişkili) subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır.

Somatrogon dışı sıçanlarda östrus döngüsü uzunluğu, çiftleşme aralığı ve korpus luteum sayısında bir artışa neden olmuş, fakat çiftleşme indeksleri, fertilité, veya erken embriyonik gelişim üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

Somartogonun embriyo-fetal gelişim üzerinde hiçbir etkisi gözlenmemiştir.

Sıçanlarda yapılan doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim çalışmasında somatrogon, birinci nesil (F1) ortalama vücut ağırlıklarında artış (her iki cinsiyet) ve en yüksek dozda (30 mg/kg) F1 dişilerde ortalama çiftleşme aralığında bir artış sağlamıştır ve bu daha uzun bir östrojen döngüsüyle tutarlı olmuştur. Fakat çiftleşme indeksleri üzerinde ilişkili etkiler olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit monohidrat
L-Histidin
Metakrezol
Trisodyum sitrat dihidrat
Poloksamer 188
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

İlk kullanımdan önce
2°C ila 8°C'de 36 aydır.

İlk kullanımdan önce NGENLA'yı buzdolabında saklayınız. Açılmamış kalem 32°C'ye kadar olan sıcaklıklarda en fazla 2 saat geçici olarak tutulabilir.

İlk kullanımdan sonra
Enjeksiyon kalemi ilk defa kullanıldıktan sonra 2°C ila 8°C'lik soğutucuda 28 güne kadar saklanabilir.
Dondurmayınız.
Doğrudan güneş ışığı görmeyecek biçimde NGENLA'yı kalem kapağı kapalı olarak saklayınız.

NGENLA her enjeksiyonda oda sıcaklığında (32°C'ye kadar) 2 saate kadar maksimum 5 defa tutulabilir. Her uygulamadan sonra NGENLA'yı tekrar buzdolabına koyunuz. NGENLA'yı

32°C'nin üstündeki sıcaklıklara maruz bırakmayınız ya da her kullanımda 2 saatten fazla oda sıcaklığında tutmayınız. NGENLA kalem 5 defa kullanıldıysa, 32°C'nin üstündeki sıcaklıklara maruz kaldıysa veya her bir kullanımda buzdolabından çıkarıldıktan sonra 2 saatten fazla süreyle dışarıda kaldıysa atılmalıdır.

Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi, kullanıma hazır kalem her uygulama arasında 2°C-8°C arasında saklanıldığı durumda, kalemin ilk kullanım tarihinden itibaren 28 gün olarak belirlenmiştir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2 °C ila 8 °C) saklanmalıdır. Dondurmayınız. Direkt güneş ışığından korumak için NGENLA'yı orijinal kutusunda saklayınız.

Tıbbi ürünün ilk kullanımdan sonraki saklama koşulu için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

NGENLA 1.2 mL somatrogon içeren plastik bir kalem içinde kalıcı olarak mühürlenmiş bir kartuşdan (tip I şeffaf cam) oluşan çok dozlu, tek kullanımlık kullanıma hazır kalemdir. Kartuş alta piston şeklinde kauçuk tıpa (Tip I kauçuk kapaklar) üstte ise disk şeklinde kauçuk tıpa (Tip I kauçuk kapaklar) ile kapatılır ve alüminyum bir kapak ile mühürlenir. Kalem kapağı doz düğmesi ve kalem üzerindeki etiket mavi renktedir.

Her bir kutuda bir adet kullanıma hazır kalem bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Çözelti berrak ve renksiz ile hafif açık sarı arası renkte olup, içinde partiküller bulunmaz. Tıbbi ürünü rengi bulanık veya koyu sarı ise ve partikül maddeleri içeriyorsa enjekte etmeyiniz. Çalkalamayınız. Çalkalamak tıbbi ürüne zarar verebilir.

Her bir NGENLA kullanıma hazır kalem tek bir hasta tarafından kullanıma yöneliktir. NGENLA kullanıma hazır kalem, iğne değiştirildiğinde dahi hiçbir zaman hastalar arasında paylaşılmamalıdır.

Kullanıma hazır kalem ilk kullanımdan sonra 28 günden fazla kullanılmamalıdır ve son kullanma tarihi aşılmamalıdır.

Tıbbi ürünü dondurmuyunuz. Sıcaklığa (32°C'nin üstü) maruz bırakmayınız. Donmuşsa veya sıcaklığa maruz kaldı ise NGENLA'yı kullanmayınız ve atınız.

Uygulama için steril iğneler gerekmektedir fakat kutuya dahil edilmemektedir. Kullanılabilecek iğneler için kullanım talimatına bakınız.

Doz Hazırlama

Kalem buzdolabından çıkarıldığında doğrudan kullanılabilir. Daha rahat bir enjeksiyon gerçekleştirmek için steril somatrogon çözeltisini içeren kullanıma hazır kalemin 30 dakikaya kadar 32°C'ye kadar olan oda sıcaklığına ulaşmasına izin verilebilir. Kalemin içerisindeki çözelti pullar, partiküller ve renk değişikliği açısından incelenmelidir. Pullar, partiküller veya renk değişikliği gözlemlenirse, kalemi kullanmayınız.

Uygulama

Belirlenen enjeksiyon bölgesi kullanma talimatında belirtildiği şekilde hazırlanmalıdır. Her bir uygulama için enjeksiyon bölgesinin değiştirilmesi önerilir. Kullanımdayken, her enjeksiyondan sonra kullanıma hazır kalem üzerindeki kalem kapağını yerine takınız. Her kullanımdan sonra NGENLA'yı tekrar buzdolabına koyunuz. Her bir enjeksiyon için daima yeni bir steril iğne kullanılmalıdır. İğneler kesinlikle tekrar kullanılmamalıdır. Her bir enjeksiyon sonrası iğne çıkartılmalı ve kalem iğnesiz şekilde saklanmalıdır. Bu, iğne tıkanması, kontaminasyon, enfeksiyon, çözelti sızıntısı ve yanlış dozlamayı engelleyecektir.

İğnelerin tıkanması durumunda (iğne ucunda sıvı görünmüyorsa) hastalar kullanma talimatında tarif edilen yönlendirmeleri izlemelidir.

İğneler ürüne dahil değildir. NGENLA kullanıma hazır kalem 4-8 mm'lik ve 31 veya 32 G kadar ince iğneler ile uygulanabilir.

Ürünün hazırlanması ve uygulanmasına ilişkin kapsamlı talimatlar, kullanma talimatında verilmektedir.

İmha

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanıma hazır kalem boşsa, 32°C'den yüksek bir sıcaklığa maruz kaldıysa, her bir kullanımda buzdolabından 2 saatten fazla süre için çıkarılmışsa, 5 defa kullanıldıysa veya ilk kullanımından sonra 28 günden fazla süre geçtiyse içinde kullanılmamış ilaç olsa dahi kalem atılmalıdır. Tüm dozlar doğru şekilde uygulandıktan sonra, az miktarda steril somatrogen çözeltisi kalemde kalabilir. Hastalara kalan çözeltiyi kullanmaya çalışmamaları ve kalemi doğru şekilde imha etmeleri yönünde talimat verilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199
İç Kapı No: 106 Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2023/69

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.03.2023
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ