

NGENLA
SOMATROGON
Solución para inyección

Venta bajo receta archivada
Exclusivamente para uso subcutáneo

Industria Belga

COMPOSICIÓN:

NGENLA 24 mg

Cada lapicera precargada de 1,2 ml contiene: Somatrogon 24 mg (20 mg/ml).

Excipientes: Citrato trisódico dihidrato 3,1 mg, ácido cítrico monohidrato 0,3 mg, L-histidina 1,9 mg, cloruro de sodio 10 mg, poloxámero 188 2 mg, m-cresol 4 mg, agua para inyectables c.s.p. 1,2 ml.

NGENLA 60 mg

Cada lapicera precargada de 1,2 ml contiene Somatrogon 60 mg (50 mg/ml).

Excipientes: Citrato trisódico dihidrato 3,1 mg, ácido cítrico monohidrato 0,3 mg, L-histidina 1,9 mg, cloruro de sodio 10 mg, poloxámero 188 2 mg, m-cresol 4 mg, agua para inyectables c.s.p. 1,2 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

El somatrogon es un análogo de la hormona de crecimiento.

Código ATC: H01AC08

INDICACIONES

NGENLA está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes a partir de los 3 años con trastornos del crecimiento debido a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

El somatrogon es una glicoproteína producida en células del ovario del Hámster Chino (CHO), mediante tecnología de ADN recombinante.

Está compuesta por la secuencia de aminoácidos de la hormona de crecimiento humana (hGH) con una copia del péptido C-terminal (CTP) de la cadena beta de la gonadotropina coriónica humana (hCG) en el extremo N-terminal y dos copias de CTP (en tándem) en el extremo C-terminal. Los dominios de glicosilación y del CTP explican la vida media del somatrogon, lo que permite la dosificación semanal.

El somatrogon se une al receptor de la hormona de crecimiento (GH) e inicia una cascada de transducción de señales que culmina con cambios en el crecimiento y el metabolismo. De acuerdo con la señalización de GH, la unión al somatrogon conduce a la activación de la vía de señalización STAT5b y aumenta la concentración sérica del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). Se descubrió que el IGF-1 aumentaba de manera dependiente de la dosis durante el tratamiento con somatrogon, mediando parcialmente el efecto clínico. Como resultado, la GH y el IGF-1 estimulan los cambios metabólicos, el crecimiento lineal y mejoran la velocidad de crecimiento en pacientes pediátricos con deficiencia de la hormona de crecimiento (DHC).

Propiedades Farmacodinámicas

En los estudios clínicos, el somatrogon aumenta el IGF-1. Las evaluaciones farmacodinámicas se realizaron aproximadamente 96 horas después de la administración de la dosis para evaluar la puntuación del desvío estándar (SDS) del IGF-1 medio durante el intervalo de dosificación. Los valores de IGF-1 se normalizaron en sujetos tratados después de un mes de tratamiento.

Metabolismo de agua y minerales

El somatrogon induce la retención de fósforo.

Eficacia y seguridad clínica

La seguridad y eficacia de NGENLA en el tratamiento de niños y adolescentes a partir de los 3 años de edad con deficiencia de la hormona de crecimiento (DHC) se evaluaron en dos estudios clínicos controlados sin enmascaramiento, aleatorizados y multicéntricos. Ambos estudios incluyeron un período de estudio principal de 12 meses que comparó NGENLA una vez a la semana con somatotrofina administrada una vez al día seguido de un período de estudio de extensión abierto de un solo grupo durante el cual todos los pacientes recibieron NGENLA una vez a la semana. El criterio principal de valoración de la eficacia para ambos estudios fue la velocidad de crecimiento (VC) anualizada tras 12 meses de tratamiento. En ambos estudios también se evaluaron otros criterios de valoración que reflejan la recuperación del crecimiento, como el cambio en el perfil del desvío estándar (SDS) de estatura desde el período inicial y el desvío estándar (SDS) de la estatura.

El estudio pivotal de no inferioridad multicéntrico en fase 3 evaluó la seguridad y eficacia de una dosis de 0,66 mg/kg/semana de somatogon en comparación con 0,034 mg/kg/día de somatotrofina en 224 pacientes pediátricos prepúberes con DHC. La media de edad en todos los grupos de tratamiento fue de 7,7 años (3,01 como mínimo; 11,96 como máximo), el 40,2% de los pacientes tenían de >3 años a ≤7 años y el 59,8% tenían >7 años. El 71,9% de los pacientes eran hombres y el 28,1% mujeres. En este estudio, el 74,6% de los pacientes eran blancos, el 20,1% eran asiáticos y el 0,9% eran negros. Las características de la enfermedad al inicio del estudio se equilibraron en ambos grupos de tratamiento. Aproximadamente el 68% de los pacientes tenían niveles máximos de GH plasmática de ≤7 ng/ml y la estatura media estaba por debajo de 2 SDS.

NGENLA una vez por semana dio como resultado una VC no inferior a los 12 meses en comparación con somatotrofina administrado una vez al día. ver la Tabla 1. NGENLA una vez a la semana también produjo un aumento en los valores de SDS del IGF-1, de una media de -1,95 en el período inicial a una media de 0,65 a los 12 meses.

Tabla 1: Eficacia de NGENLA en comparación con somatotrofina en pacientes pediátricos con deficiencia de la hormona de crecimiento (DHC) en el mes 12

Parámetro del tratamiento	Grupo de tratamiento		Diferencia LMS (95% IC)
	NGENLA (N=109)	Somatotrofina (N=115)	
	LMS estimado	LMS estimado	
Velocidad de la estatura (cm/años)	10,10	9,78	0,33 (-0,24, 0,89)
Puntaje de desviación estándar de la estatura	-1,94	-1,99	0,05 (-0,06, 0,16)
Cambio en el puntaje de la desviación estándar de la estatura con respecto al valor inicial	0,92	0,87	0,05 (-0,06, 0,16)

Referencias: IC=intervalo de confianza; DHC=deficiencia de la hormona de crecimiento; LMS=media de cuadrados mínimo; N=número de pacientes aleatorizados y tratados.

En el estudio abierto de extensión del estudio pivotal en fase 3, 91 pacientes recibieron 0,66 mg/kg/semana de somatogon durante al menos 2 años y proporcionaron datos de estatura. A los 2 años se observó un aumento progresivo en la SDS de la estatura con respecto al valor al inicio del estudio [cambio acumulativo en la SDS de la estatura media (DE) = 1,38 (0,78), mediana = 1,19 (rango: 0,2, 4,9)].

En el estudio en fase 2 multicéntrico de seguridad y de búsqueda de dosis, 31 pacientes recibieron hasta un máximo de 0,66 mg/kg/semana de somatogon durante un máximo de 7,7 años. En la última evaluación, la SDS de la estatura [media (DE)] fue de -0,39 (0,95) y el cambio acumulativo en la SDS de la estatura [media (DE)] desde el inicio del estudio fue de 3,37 (1,27).

Carga del tratamiento

El efecto de NGENLA administrado una vez a la semana (0,66 mg/kg/semana) sobre la carga del tratamiento se comparó con somatotrofina a diario en un estudio de fase 3, cruzado, abierto y aleatorizado en 87 pacientes pediátricos con deficiencia de la hormona de crecimiento (DHC). NGENLA administrado una vez a la semana demostró una mejora significativa (reducción) en la carga de tratamiento para el paciente, una mejoría (reducción) en la carga del tratamiento para el cuidador, una mayor comodidad para el paciente, una mayor intención de cumplir con el tratamiento y una mayor preferencia del paciente.

Propiedades Farmacocinéticas

Se evaluó la farmacocinética (FC) del somatrogón utilizando un enfoque farmacocinético poblacional para NGENLA en 42 pacientes pediátricos (rango de edad de 3 a 15,5 años) con deficiencia de la hormona de crecimiento (DHC).

Absorción

Después de la inyección subcutánea, las concentraciones séricas aumentaron lentamente, alcanzando un máximo entre 6 y 18 horas después de la administración.

En pacientes pediátricos con deficiencia de la hormona de crecimiento (DHC), la exposición al somatrogón aumenta de manera proporcional a la dosis para dosis de 0,25 mg/kg/semana, 0,48 mg/kg/semana y 0,66 mg/kg/semana. No hay acumulación de somatrogón después de una administración una vez a la semana. En pacientes pediátricos con deficiencia de la hormona de crecimiento (DHC), las concentraciones máximas estimadas de la farmacocinética poblacional media en estado de equilibrio después de 0,66 mg/kg/semana fueron de 636 ng/mL. Los pacientes que dieron positivo en anticuerpos antifármaco (AAF) tuvieron una media de concentración en estado estacionario aproximadamente un 45% más elevada.

Distribución

En pacientes pediátricos con deficiencia de la hormona de crecimiento (DHC), el volumen de distribución central aparente estimado sobre la farmacocinética poblacional media fue de 0,728 L/kg y el volumen de distribución periférico aparente fue de 0,165 L/kg.

Biotransformación

Se cree que el destino metabólico del somatrogón es el catabolismo clásico de las proteínas, con la recuperación posterior de los aminoácidos y el retorno a la circulación sistémica.

Eliminación

En pacientes pediátricos con deficiencia de la hormona de crecimiento (DHC), el clearance aparente estimado sobre la farmacocinética poblacional media fue de 0,0317 L/h/kg. Los pacientes que dieron positivo en AAF tuvieron una disminución de aproximadamente un 25,8% en el clearance aparente. Con una vida media efectiva estimada sobre la farmacocinética poblacional media de 28,2 horas, el somatrogón estará presente en la circulación durante aproximadamente 6 días después de la última dosis.

Poblaciones especiales

Edad, raza, sexo, peso corporal

En base a los análisis de farmacocinética poblacional, la edad, el sexo, la raza y la etnia no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del somatrogón en pacientes pediátricos con deficiencia de la hormona de crecimiento (DHC). La exposición del somatrogón disminuye con el aumento del peso corporal. Sin embargo, el régimen de dosificación de somatrogón de 0,66 mg/kg/semana proporciona una exposición sistémica adecuada para alcanzar la eficacia de forma segura en el rango de peso evaluado en los estudios clínicos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y vigilado por médicos calificados y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes pediátricos con deficiencia de hormona de crecimiento (DHC).

Posología

La dosis recomendada es de 0,66 mg/kg de peso corporal administrada 1 vez a la semana por vía subcutánea. Cada lapicera precargada puede configurar y administrar la dosis prescrita por el médico. La dosis se puede redondear hacia arriba o hacia abajo según el conocimiento especializado del médico sobre las necesidades individuales del paciente. En el caso de que se necesiten dosis mayores a 30 mg (es decir peso corporal > 45 kg), se deben administrar dos inyecciones.

- Lapicera precargada descartable, para un solo paciente, que contiene 24 mg/1,2 ml que entrega una dosis en incrementos de 0,2 mg.
- Lapicera precargada descartable, para un solo paciente, que contiene 60 mg/1,2 ml que entrega una dosis en incrementos de 0,5 mg.

Dosis de inicio para pacientes que cambian de medicamentos con hormona de crecimiento diarios

En el caso de los pacientes que cambian de medicamentos con hormona de crecimiento diarios, el tratamiento semanal con somatrogon puede iniciarse a una dosis de 0,66 mg/kg/semana al día siguiente de la última inyección diaria.

Ajuste de dosis

La dosis de somatrogon puede ajustarse según sea necesario, según la velocidad de crecimiento, las reacciones adversas, el peso corporal y las concentraciones séricas del factor de crecimiento insulinoide de tipo 1(IGF-1).

Cuando se monitoree el IGF-1, las muestras siempre se deben tomar 4 días después de la dosis anterior. Se debe de realizar el ajuste de dosis con el fin de alcanzar unos niveles medios de la puntuación de la desviación estándar (SDS, por sus siglas en inglés) de IGF-1 en el rango normal, es decir, entre -2 y +2 (preferentemente cerca de 0 SDS).

En pacientes cuyas concentraciones séricas de IGF-1 superen la media del valor de referencia para su edad y sexo en más de 2 SDS, la dosis de somatrogon se debe reducir en un 15%. En algunos pacientes puede ser necesaria más de una reducción de dosis.

Evaluación y suspensión del tratamiento

Se debe considerar la evaluación de la eficacia y seguridad, aproximadamente en un intervalo de 6 a 12 meses y puede ser evaluada mediante la evaluación de los parámetros auxológicos, bioquímicos (niveles de IGF-1, hormonas, glucosa) y el estado de la pubertad. Se recomienda el monitoreo rutinario de los niveles SDS IGF-1 durante el curso del tratamiento. Se deben considerar evaluaciones más frecuentes durante la pubertad.

Se debe suspender el tratamiento cuando haya indicios de cierre de las placas de crecimiento epifisarias (ver Contraindicaciones). El tratamiento se debe suspender en pacientes que hayan alcanzado la altura final o estén cerca de alcanzarla, es decir con una velocidad de crecimiento anualizada < 2 cm/año o con una edad ósea > 14 años en niñas o > 16 años en niños.

Dosis olvidadas

Los pacientes deben mantener su día de administración habitual. Si se omite una dosis, administrar NGENLA lo antes posible dentro de los 3 días a partir de la dosis omitida, y luego se debe reanudar la pauta posológica habitual de una vez a la semana. Si han pasado más de 3 días, saltee la dosis omitida y administre la siguiente dosis el día regularmente programado. En cada caso, los pacientes pueden luego reanudar su dosificación regular semanal programada.

Cambiar el día de la administración

El día de la administración semanal se puede cambiar si es necesario siempre que el tiempo entre dos dosis sea de al menos 3 días. Después de elegir un nuevo día de administración, se debe continuar con la pauta posológica de una vez a la semana.

Poblaciones especiales

Adultos mayores

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de NGENLA en pacientes mayores de 65 años. No se dispone de datos.

Deterioro renal

No se ha estudiado NGENLA en pacientes con deterioro renal. No se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis.

Deterioro hepático

No se ha estudiado NGENLA en pacientes con deterioro hepático. No se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de NGENLA en recién nacidos, lactantes y niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

NGENLA se administra por inyección subcutánea.

NGENLA se debe administrar en el abdomen, los muslos, los glúteos o la parte superior de los brazos. El lugar de inyección se debe rotar en cada administración. Las inyecciones en la parte superior de los brazos y las nalgas deben ser administradas por el cuidador.

El paciente y el cuidador deben recibir entrenamiento con el fin de garantizar que entienden el procedimiento para poder autoadministrarse.

Si se requiere más de una inyección para administrar una dosis completa, cada inyección se debe administrar en un lugar de inyección diferente.

Administre NGENLA una vez a la semana, el mismo día cada semana, en cualquier momento del día.

NGENLA 24 mg solución Inyectable en lapicera precargada:

La lapicera precargada proporciona dosis de 0,2 mg a 12 mg de somatrogon en incrementos de 0,2 mg (0,01 ml).

NGENLA 60 mg solución Inyectable en lapicera precargada:

La lapicera precargada proporciona dosis de 0,5 mg a 30 mg de somatrogon en incrementos de 0,5 mg (0,01 ml).

Cada lapicera precargada debe ser utilizada por un solo paciente. Nunca se debe compartir la lapicera precargada de NGENLA entre los pacientes, incluso si se cambia la aguja.

La solución debe ser transparente y de incolora a ligeramente amarilla clara y estar libre de partículas.

No inyecte el medicamento si está turbio, amarillo oscuro o si contiene partículas. No lo agite, la agitación puede dañar el medicamento.

La lapicera precargada se debe usar solamente hasta un máximo de 28 días después del primer uso y antes de la fecha de caducidad.

No congelar el medicamento. No exponer al calor (más de 32 °C). No usar NGENLA si se ha congelado o expuesto al calor; desechar.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Preparación de la dosis

La lapicera precargada se puede utilizar inmediatamente después de sacarla de la heladera. Para una inyección más cómoda, deje que la lapicera precargada que contiene la solución estéril de somatrogon alcance la temperatura ambiente hasta un máximo de 32°C durante un máximo de 30 minutos. Inspeccione la solución en la lapicera precargada en busca de copos, partículas y coloración. No agitar. Si observa copos, partículas o decoloración, no utilice la lapicera precargada.

Administración

Prepare el lugar de inyección designado como se indica en las Instrucciones de Uso. Se recomienda rotar el sitio de la inyección en cada administración. Cuando esté en uso, siempre vuelva a colocar el capuchón de la lapicera precargada después de cada inyección. Vuelva a colocar NGENLA en la heladera después de cada uso. Utilice siempre una nueva aguja estéril para cada inyección. Las agujas no se deben reutilizar. La aguja de inyección se debe retirar después de cada

inyección y la lapicera se debe conservar sin la aguja puesta. Esto puede evitar que las agujas se bloqueen, la contaminación, la infección, la pérdida de solución y una dosificación incorrecta.

En el caso de agujas bloqueadas (es decir, no aparece líquido en la punta de la aguja), los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las Instrucciones de Uso que acompañan al prospecto.

Se requieren agujas estériles para la administración, pero no están incluidas. NGENLA se puede administrar con una aguja de 4 mm a 8 mm y 31 o 32G.

Las instrucciones para la preparación y administración del producto se encuentran en el prospecto y en las Instrucciones de Uso.

Eliminación

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales. Si su lapicera precargada está vacía, ha estado expuesta a temperaturas superiores a 32 °C, se ha sacado de la heladera durante más de 4 horas con cada uso, se ha utilizado 5 veces o han pasado más de 28 días después de la primera administración, deséchela incluso si contiene medicamento no utilizado. Una pequeña cantidad de la solución estéril de somatrogon puede permanecer en la lapicera precargada después de que todas las dosis se hayan administrado correctamente. Se debe indicar a los pacientes que no intenten usar la solución restante, sino que deben desechar la lapicera precargada de manera adecuada.

Estabilidad

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso hasta, pero sin exceder, 28 días desde la fecha del primer uso de la lapicera precargada, cuando la misma se ha almacenado en heladera entre 2 °C y 8 °C, entre cada uso (ver Conservación).

CONTRAINDICACIONES

NGENLA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al somatrogon (ver Advertencias y Precauciones) o a alguno de los excipientes de la formulación.

No se debe utilizar somatrogon cuando exista algún indicio de actividad de un tumor según la experiencia con medicamentos con hormona de crecimiento diarios. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y el tratamiento antitumoral se debe finalizar antes de comenzar el tratamiento con hormona de crecimiento (GH). Se debe interrumpir el tratamiento si hay indicios de crecimiento tumoral (ver Advertencias y Precauciones).

El somatrogon no se debe utilizar para estimular el crecimiento en niños con epífisis cerradas.

Los pacientes con enfermedad crítica aguda que sufran complicaciones después de una intervención quirúrgica a corazón abierto, cirugía abdominal, traumatismo accidental múltiple, insuficiencia respiratoria aguda o afecciones similares no se deben tratar con somatrogon (en relación con los pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo, ver Advertencias y Precauciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Enfermedad crítica aguda

En pacientes adultos con enfermedad crítica debido a complicaciones después de una intervención quirúrgica a corazón abierto, una cirugía abdominal, un traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, la mortalidad fue más alta en pacientes tratados con 5,3 u 8 mg de somatotrofina al día (es decir 37,1 – 56 mg/semana), en comparación con pacientes recibiendo placebo, 42% vs 19%. En base a esta información, estos tipos de pacientes no deben ser tratados con somatrogon. Puesto que no existe información disponible de la seguridad del tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento en pacientes con enfermedad crítica aguda, se debe sopesar en esta situación el beneficio del tratamiento continuado con somatrogon, frente al riesgo potencial relacionado. En todos los pacientes que desarrollen otras o enfermedades críticas agudas similares, el posible beneficio del tratamiento con somatrogon se debe sopesar frente al riesgo potencial relacionado.

Metabolismo de la glucosa

El tratamiento con productos de administración diaria de la hormona de crecimiento puede inducir un estado de resistencia a la insulina e hiperglucemia. Se debe considerar una vigilancia adicional en pacientes tratados con NGENLA que presenten intolerancia a la glucosa o factores de riesgo adicionales a la diabetes. En pacientes tratados con NGENLA que tienen diabetes mellitus, es posible que sea necesario ajustar el tratamiento antidiabético (ver Interacciones con otros Medicamentos).

Hipertensión intracraneal benigna

Se ha registrado hipertensión intracraneal (HI) con papiledema, ataxia, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y/o vómitos en un reducido número de pacientes tratados con productos de administración diaria de la hormona de crecimiento. Se recomienda el examen oftalmoscópico al inicio del tratamiento y si está clínicamente justificado. En pacientes con evidencia clínica u oftalmoscópica de HI, el somatrogon se debe interrumpir temporalmente. En la actualidad, no hay pruebas suficientes para dar consejos específicos sobre la continuación del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con HI resuelta. Si se reinicia el tratamiento con somatrogon, es necesario vigilar la aparición de signos y síntomas de HI.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad sistémica serias (por ejemplo, anafilaxia, angioedema) con productos de administración diaria de la hormona de crecimiento. Si se produce una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de NGENLA; inicie un tratamiento acorde de inmediato y vigile hasta que los signos y síntomas se resuelvan (ver Contraindicaciones).

Hipofunción cortical suprarrenal

Con base en datos publicados, los pacientes en tratamiento con terapia diaria de la hormona de crecimiento que tienen riesgo de insuficiencia de hormona hipofisaria pueden, a la vez, correr el riesgo de que se reduzcan los niveles séricos de cortisol y/o que se manifieste el hipoadrenalismo central (secundario). Además, los pacientes que se someten al tratamiento con reemplazo con glucocorticoides para el hipoadrenalismo diagnosticado previamente pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o de estrés, después de la iniciación del tratamiento con NGENLA (ver Interacciones con otros Medicamentos). Monitorear a los pacientes para reducir los niveles séricos de cortisol y/o para detectar la necesidad de aumentos de la dosis de glucocorticoides en aquellos pacientes con hipoadrenalismo conocido (ver Interacciones con otros Medicamentos).

Función tiroidea

La hormona de crecimiento aumenta la conversión extratiroidea de T4 a T3 y puede desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Los pacientes con hipotiroidismo preexistente deben recibir el tratamiento correspondiente antes de iniciar el tratamiento con somatrogon, según se indique en la evaluación clínica. Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento, los pacientes deben someterse a pruebas periódicas de la función tiroidea y deben recibir tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea cuando esté indicado (ver Interacciones con otros Medicamentos y Reacciones Adversas).

Trastornos epifisarios

Los trastornos epifisarios, incluido el deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral, pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos o en pacientes que experimentan crecimiento rápido. Se debe evaluar rigurosamente a cualquier paciente pediátrico con un principio de renguera o con dolor en las caderas o rodillas durante el tratamiento.

Síndrome de Prader-Willi

No se ha estudiado el somatrogon en pacientes con síndrome de Prader-Willi. Somatrogon no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos con retraso del crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a menos que también tengan un diagnóstico de DHC. Se han notificado casos de muerte súbita después de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que presentaban uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad grave, antecedentes de obstrucción de las

vías respiratorias altas o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada.

Neoplasia

En pacientes con neoplasia maligna previa, se debe prestar especial atención a los signos y síntomas de recaída. Se debe examinar a los pacientes con tumores preexistentes o deficiencia de hormona de crecimiento derivada de una lesión intracraneal de forma rutinaria para determinar la progresión o recaída del proceso patológico subyacente. En los supervivientes de cáncer infantil, se ha notificado un mayor riesgo de una segunda neoplasia maligna en pacientes tratados con somatotrofina después de su primera neoplasia maligna. Los tumores intracraneales, en particular los meningiomas, en pacientes tratados con radiación en la cabeza para su primera neoplasia maligna fueron los más frecuentes de estas segundas neoplasias malignas.

Pancreatitis

Aunque es rara en pacientes tratados con medicamentos con hormona de crecimiento, se debe considerar la posibilidad de pancreatitis en pacientes tratados con somatogon que presenten dolor abdominal intenso durante el tratamiento.

Escoliosis

Debido a que el somatogon aumenta la velocidad de crecimiento, se deben vigilar los signos de aparición o progresión de la escoliosis durante el tratamiento.

Tratamiento con estrógenos orales

El estrógeno oral influye en la respuesta del IGF-1 a la hormona de crecimiento. Si una paciente que toma somatogon comienza o interrumpe el tratamiento oral que contiene estrógenos, vigile el valor de IGF-1 para determinar si la dosis de hormona de crecimiento se debe ajustar para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal (ver Posología y modo de administración). En las pacientes en tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesaria una dosis más alta de somatogon para lograr el objetivo del tratamiento (ver Interacciones con otros Medicamentos).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis. Se puede informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento es esencialmente "libre de sodio".

Metacresol

La miositis es un acontecimiento adverso muy raro que puede estar relacionado con el conservante metacresol. En el caso de mialgia o dolor desproporcionado en la zona de inyección, se debe considerar la miositis y, si se confirma, se deben usar otros medicamentos con hormona de crecimiento sin metacresol.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

No se han realizado estudios de interacciones en pacientes pediátricos.

Glucocorticoides

El tratamiento concomitante con glucocorticoides puede inhibir los efectos promotores del crecimiento del somatogon. En los pacientes con deficiencia de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) se debe ajustar cuidadosamente el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento. Por lo tanto, el crecimiento de los pacientes tratados con glucocorticoides se debe vigilar cuidadosamente para evaluar el efecto potencial del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento.

La hormona de crecimiento reduce las concentraciones séricas de cortisol, y esto puede desenmascarar un hipoadrenalismo central (secundario) no diagnosticado previamente o hacer que las bajas dosis de reemplazo de glucocorticoides sean ineficaces (ver Advertencias y Precauciones).

Insulina y/o agentes hipoglucemiantes

Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o del agente por vía oral/inyectable en los pacientes que requieren tratamiento con medicamentos para la *diabetes mellitus* cuando se inicia el tratamiento con NGENLA (ver Advertencias y Precauciones).

Medicamentos para la tiroides

El tratamiento con hormona de crecimiento diaria puede desenmascarar un hipotiroidismo central asintomático o no diagnosticado previamente. Puede ser necesario iniciar o ajustar el tratamiento sustitutivo de tiroxina (ver Advertencias y Precauciones).

Tratamiento con estrógenos orales

En las pacientes en tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesaria una dosis más alta de somatrogon para lograr el objetivo del tratamiento (Ver Advertencias y Precauciones).

Productos metabolizados por el citocromo P450

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con somatrogon. Se ha demostrado que el somatrogon causa la expresión de ARNm del CYP3A4 *in vitro*. Se desconoce la importancia clínica de esto. Los estudios con otros agonistas del receptor de la hormona de crecimiento humana (GHh) realizados en niños y adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento y en hombres de edad avanzada sanos indican que la administración puede aumentar el clearance de compuestos que se sabe que son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, sobre todo el CYP3A. El clearance de compuestos metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar y podría conducir a una menor exposición de estos compuestos.

CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, con base en los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas.

Se realizaron estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en ratas con somatrogon administrado por vía subcutánea a dosis de hasta 30 mg/kg (relacionadas con niveles de exposición aproximadamente 14 veces la dosis máxima recomendada en humanos según en el AUC).

El somatrogon indujo un aumento en la duración del ciclo estral, el intervalo copulatorio y el número de cuerpos lúteos en ratas hembra, pero no tuvo efectos sobre los índices de apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embrionario inicial.

No se han observado efectos del somatrogon sobre el desarrollo embriofetal.

En un estudio de desarrollo pre-postnatal, el somatrogon indujo un aumento en los pesos corporales medios de primera generación (F1) (ambos sexos), así como un aumento en el intervalo copulatorio medio en las hembras F1 a la dosis más alta (30 mg/kg), lo que coincidió con una mayor duración del ciclo estral; sin embargo, no hubo efectos relacionados sobre los índices de apareamiento.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

No existen estudios en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No se recomienda NGENLA durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos..

Lactancia

Se desconoce si el somatrogon/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

El riesgo de infertilidad en mujeres u hombres con potencial reproductivo no se ha estudiado en humanos. En un estudio en ratas, la fertilidad en machos y hembras no se vio afectada (ver Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad).

EFFECTOS EN LA HABILIDAD PARA CONDUCIR O USAR MAQUINARIAS

La influencia de NGENLA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con frecuencia después del tratamiento con somatogon son reacciones en la zona de inyección (RSI) (25,1 %), cefalea (10,7 %) y pirexia (10,2 %).

Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos de seguridad se derivan del estudio en fase 2, multicéntrico de seguridad y de búsqueda de dosis, y del estudio pivotal en fase 3, multicéntrico de no inferioridad en pacientes pediátricos con DHC (ver Propiedades Farmacodinámicas). Los datos indican la exposición de 265 pacientes al somatogon administrado una vez a la semana (0,66 mg/kg/semana). La Tabla 2 presenta las reacciones adversas de NGENLA de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC) identificadas durante el estudio definitivo de seguridad y eficacia. Las reacciones adversas indicadas en la tabla a continuación se presentan por SOC y en categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia, Eosinofilia				
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo	Insuficiencia suprarrenal			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea					
Trastornos oculares		Conjuntivitis alérgica				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción generalizada			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, Dolor en una extremidad				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección ^a , Pirexia					

a Las reacciones en la zona de inyección incluyen las siguientes: dolor en la zona de inyección, eritema, prurito, hinchazón, induración, hematomas, hemorragia, calor, hipertrofia, inflamación, deformación, urticaria.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el estudio clínico en fase 3, se solicitó activamente la notificación de reacciones en la zona de inyección (RSI) durante el estudio. En la mayoría de los casos, las RSI locales por lo general fueron transitorias, se produjeron principalmente en los primeros 6 meses de tratamiento y fueron de gravedad leve; las RSI tuvieron un inicio medio el día de la inyección y una duración media de < 1 día. Entre ellas, se notificaron dolor en la zona de inyección, eritema, prurito, hinchazón, induración, hematomas, hipertrofia, inflamación y calor en el 43,1% de los pacientes tratados con somatogon en comparación con el 25,2% de los pacientes a los que se les administraron inyecciones diarias de somatotrofina.

En la fase abierta de extensión a largo plazo del estudio clínico en fase 3, las RSI locales fueron similares en naturaleza y

gravedad, y se notificaron al comienzo en personas que cambiaron del tratamiento con somatotrofina a somatrogon. Se notificaron RSI en el 18,3% de los pacientes tratados originalmente con somatrogon en el estudio principal y el tratamiento continuo en la parte de la fase abierta de extensión del estudio, y del mismo modo, el 37% se notificó entre los pacientes tratados originalmente con somatotrofina que en la parte de la fase abierta de extensión del estudio cambiaron al tratamiento con somatrogon.

Inmunogenicidad

En el estudio pivotal de seguridad y eficacia, de las 109 personas tratadas con somatrogon, 84 (77,1%) dieron positivo en anticuerpos antifármaco (AAF). No se observaron efectos clínicos o de seguridad con la formación de anticuerpos.

Otras reacciones adversas a la somatotrofina pueden considerarse efectos de clase, tales como:

- Neoplasias benignas y malignas (ver Advertencias y Precauciones).
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: diabetes mellitus de tipo 2 (ver Advertencias y Precauciones).
- Trastornos del sistema nervioso: hipertensión intracraneal benigna (ver Advertencias y Precauciones), parestesia.
- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos: mialgia.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ginecomastia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, urticaria y prurito.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema periférico, edema facial.
- Trastornos gastrointestinales: pancreatitis (ver Advertencias y Precauciones).

Metacresol

Este medicamento contiene metacresol que puede ser responsable del dolor durante las inyecciones (ver Advertencias y Precauciones).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite realizar un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han estudiado dosis únicas de NGENLA superiores a 0,66 mg/kg/semana.

Con base en la experiencia con productos de administración diaria de la hormona de crecimiento, una sobredosis a corto plazo podría conducir inicialmente a hipoglucemia y posteriormente a una hiperglucemia. La sobredosis a largo plazo puede resultar en signos y síntomas de gigantismo y/o acromegalia, consistentes con los efectos del exceso de hormona de crecimiento.

El tratamiento de la sobredosis con NGENLA debe consistir en medidas de soporte generales.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar en heladera, a temperatura de 2 °C a 8 °C. Almacenar en el estuche original y lejos de la luz solar directa. No congelar.

La lapicera precargada sin abrir se puede mantener temporalmente hasta un máximo de 4 horas a temperaturas de hasta 32 °C.

NGENLA puede mantenerse a temperatura ambiente (hasta un máximo de 32 °C) hasta un máximo de 4 horas con cada inyección, hasta un máximo de 5 veces. Vuelva a colocar NGENLA en la heladera después de cada uso. No exponer NGENLA a temperaturas superiores a 32 °C ni dejarlo a temperatura ambiente durante más de 4 horas con cada uso. La

lapicera NGENLA se debe desechar si se ha utilizado 5 veces, si ha estado expuesta a temperaturas superiores a 32 °C o si se ha sacado de la heladera durante más de 4 horas con cada uso.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 28 días a partir de la fecha del primer uso de la lapicera precargada, cuando la lapicera precargada se ha conservado entre 2 °C y 8 °C entre cada uso.

PRESENTACION

NGENLA 24 mg y NGENLA 60 mg solución inyectable está disponible en estuches con 1 lapicera precargada.

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 60.005

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, Puurs, Bélgica.

Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono 0800 266 7902

Fecha última revisión: Noviembre 2023

LLD: 25/Mar/2022

Paraguay: Pfizer Luxembourg S.A.R.L. SUCURSAL PARAGUAY

Mcal. Lopez N° 3794 Edificio Citicenter 4to. piso - Asunción

DT: Q.F. Ana Patricia Ortiz de Estigarribia. Reg. Prof. N° 1377

Venta autorizada por la DINAVIS. Venta bajo receta.

Registro Sanitario N°: