

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELST NAMN

Ngenla 24 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Ngenla 60 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ngenla 24 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

En ml lösning innehåller 20 mg somatrogon*.

Varje förfylld injektionspenna innehåller 24 mg somatrogon i 1,2 ml lösning.

Varje förfylld injektionspenna levererar doser från 0,2 mg till 12 mg i en enkeldos (injektion) i steg om 0,2 mg.

Ngenla 60 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

En ml lösning innehåller 50 mg somatrogon*.

Varje förfylld injektionspenna innehåller 60 mg somatrogon i 1,2 ml lösning.

Varje förfylld injektionspenna levererar doser från 0,5 mg till 30 mg i en enkeldos (injektion) i steg om 0,5 mg.

*Framställs med rekombinant-DNA-teknik i CHO-celler (från äggstockar på kinesisk hamster).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELST FORM

Injektionsvätska, lösning (injektion).

Lösningen är en klar och färglös till svagt ljusgul lösning med pH 6,6.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ngenla är avsett för behandling av barn och ungdomar från 3 års ålder med tillväxtstörningar på grund av otillräcklig insöndring av tillväxthormon.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska initieras och övervakas av läkare med kompetens och erfarenhet av diagnostik och behandling av pediatrika patienter med brist på tillväxthormon (GH-brist).

Dosering

Rekommenderad dos är 0,66 mg/kg kroppsvikt administrerat en gång i veckan via subkutan injektion.

Varje förfylld injektionspenna går att ställa in så att den ger den dos som ansvarig läkare har ordinerat. Dosen kan avrundas uppåt eller nedåt utifrån läkarens expertkunskap om den enskilda patientens

behov. Om högre doser än 30 mg behövs (dvs. kroppsvikt > 45 kg) måste två injektioner administreras.

Startdos för patienter som byter från tillväxthormonläkemedel med daglig administrering

För patienter som byter från tillväxthormonläkemedel med daglig administrering kan den veckovisa behandlingen med somatrogon påbörjas med en dos på 0,66 mg/kg/vecka dagen efter patientens sista dagliga injektion.

Dostitrering

Dosen somatrogon kan justeras efter behov, utifrån tillväxthastighet, biverkningar, kroppsvikt och serumkoncentration av insulinliknande tillväxtfaktor 1 (IGF-1).

Vid kontroller av IGF-1 ska proverna alltid tas fyra dagar efter den senaste dosen. Dosjusteringar ska ha som mål att uppnå en genomsnittlig nivå på standardavvikelsepoäng (standard deviation score, SDS) för IGF-1 inom normalintervallet, dvs. mellan -2 och +2 (helst nära 0 SDS).

För patienter vars serumkoncentration av IGF-1 överstiger det genomsnittliga referensvärdet för deras ålder och kön med mer än 2 SDS ska dosen somatrogon minskas med 15 %. För vissa patienter kan dosen behöva minskas fler än en gång.

Behandlingsutvärdering och avbrytande av behandling

Utvärdering av effekt och säkerhet ska ske med intervaller på ungefär 6–12 månader och kan göras genom att utvärdera tillväxtparametrar, biokemi (IGF-1, hormoner, glukosnivåer) och pubertetsstatus. Rutinkontroller av SDS-nivåer av IGF-1 i serum rekommenderas under hela behandlingen. Frekventare utvärderingar ska övervägas under puberteten.

Behandlingen ska avbrytas vid tecken på slutning av epifysplattorna (se avsnitt 4.3). Behandlingen ska också avbrytas hos patienter som har nått eller nästan nått sin slutlängd, dvs. en årlig längdtillväxt på < 2 cm/år eller en skelettmognad på > 14 år hos flickor och > 16 år hos pojkar.

Missad dos

Patienten ska bibehålla sin vanliga administreringsdag. Om en dos har missats ska somatrogon ges så snart som möjligt inom tre dagar efter den missade dosen. Därefter ska det vanliga schemat med administrering en gång i veckan återupptas. Om det har gått mer än tre dagar ska den missade dosen hoppas över och nästa dos administreras på den schemalagda dagen. I bägge fallen kan patienten sedan återuppta sitt vanliga schema med administrering en gång i veckan.

Ändra dag för administrering

Dagen för den veckovisa administreringen kan vid behov ändras, så länge tiden mellan två doser är minst tre dagar. Efter val av ny dag för administrering ska patienten fortsätta med veckovis administrering.

Särskilda populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för somatrogon för patienter över 65 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt njurfunktion

Somatrogon har inte studerats på patienter med nedsatt njurfunktion. Ingen dosrekommendation kan fastställas.

Nedsatt leverfunktion

Somatrogon har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen dosrekommendation kan fastställas.

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för somatrogon för nyfödda, spädbarn och barn i åldern under tre år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Somatrogon administreras via subkutan injektion.

Somatrogon injiceras i buken, låren, skinkorna eller överarmarna. Injektionsstället ska bytas vid varje administrering för att förebygga lipoatrofi (se avsnitt 4.8). Injektioner i överarmar och skinkor ska ges av vårdaren (oftast förälder).

Patienten och vårdaren ska få utbildning för att säkerställa att de förstår hur administreringen ska gå till och för att underlätta självadministrering.

Om fler än en injektion behövs för att dosen ska bli fullständig så ska injektionerna administreras på olika injektionsställen för att förebygga lipoatrofi.

Somatrogon ska administreras en gång i veckan, på samma dag varje vecka, när som helst under dagen.

Ngenla 24 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspenna

Den förfyllda injektionsspennan levererar doser från 0,2 mg till 12 mg somatrogon i steg om 0,2 mg (0,01 ml).

Ngenla 60 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspenna

Den förfyllda injektionsspennan levererar doser från 0,5 mg till 30 mg somatrogon i steg om 0,5 mg (0,01 ml).

Anvisningar om läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6 och i slutet av bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot somatrogon (se avsnitt 4.4) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Baserat på erfarenhet från tillväxthormonläkemedel med daglig administrering får somatrogon inte användas vid eventuella tecken på tumöraktivitet. Intrakraniella tumörer måste vara inaktiva och cancerbehandlingen måste vara avslutad innan behandling med tillväxthormon (GH) påbörjas. Behandlingen ska avbrytas vid tecken på tumörtillväxt (se avsnitt 4.4).

Somatrogon får inte användas för att främja tillväxt hos barn med slutna epifyser.

Patienter med akut allvarlig sjukdom som lider av komplikationer efter öppen hjärtkirurgi, bukkirurgi, multipeltrauma, akut andningsinsufficiens eller liknande tillstånd får inte behandlas med somatrogon (angående patienter som genomgår substitutionsbehandling, se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet

Allvarliga systemiska överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaxi och angioödem) har rapporterats för tillväxthormonläkemedel med daglig administrering. Om en allvarlig överkänslighetsreaktion inträffar, ska användningen av somatrogen omedelbart avbrytas. Patienten ska få snabb behandling enligt standardvård och övervakas tills tecknen och symtomen har gått tillbaka (se avsnitt 4.3).

Hypoadrenalism

Baserat på publicerade data kan patienter som får tillväxthormonbehandling med daglig administrering och som har eller löper risk att drabbas av brist på hypofyshormon (hypofyshormoner) löpa risk för minskade kortisolnivåer i serum och/eller detektion av central (sekundär) hypoadrenalism. Dessutom kan patienter som behandlas med glukokortikoidersättning för tidigare diagnostiserad hypoadrenalism behöva öka underhålls- eller stressdoserna efter att behandling med somatrogen har påbörjats (se avsnitt 4.5). Patienterna ska därför övervakas för minskade kortisolnivåer i serum, och/eller behov av ökade glukokortikoiddoser hos patienter med känd hypoadrenalism (se avsnitt 4.5).

Nedsatt sköldkörtelfunktion

Tillväxthormon ökar den extratyreoidala omvandlingen av T4 till T3 och kan avslöja begynnande hypotyreos. Patienter med befintlig hypotyreos ska behandlas för det innan behandling med somatrogen påbörjas som indicerat utifrån klinisk utvärdering. Eftersom hypotyreos interfererar med svaret på tillväxthormonbehandling, ska dessa patienter få sköldkörtelfunktionen testad regelbundet samt ersättningsbehandling med sköldkörtelhormon när det är indicerat (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Prader-Willis syndrom

Somatrogen har inte studerats på patienter med Prader-Willis syndrom. Somatrogen är inte indicerat för långtidsbehandling av pediatrika patienter som har tillväxthämning på grund av genetiskt bekräftat Prader-Willis syndrom, såvida de inte också har en diagnos på GH-brist. Det har förekommit rapporter om plötslig död efter att behandling med tillväxthormon påbörjats hos pediatrika patienter med Prader-Willis syndrom som hade en eller flera av följande riskfaktorer: svår fetma, anamnes på övre luftvägsobstruktion eller sömnapné, eller oidentifierad luftvägsinfektion.

Nedsatt glukosomsättning

Behandling med tillväxthormonläkemedel kan minska insulinkänsligheten och inducera hyperglykemi. Överväg ytterligare övervakning hos patienter som behandlas med somatrogen och som har glukosintolerans eller ytterligare riskfaktorer för diabetes. För patienter som behandlas med somatrogen och som har diabetes mellitus kan blodsockersänkande läkemedel behöva justeras (se avsnitt 4.5).

Tumör

Hos patienter med tidigare malign sjukdom ska särskild uppmärksamhet ägnas åt tecken och symtom på återfall. Patienter med redan befintliga tumörer eller tillväxthormonbrist sekundärt till en intrakraniell lesion ska rutinmässigt undersökas avseende progression eller recidiv av underliggande sjukdomsprocess. Bland patienter som överlevt barncancer har en ökad risk för en andra tumör rapporterats hos dem som behandlats med somatropin efter den första tumören. Intrakraniella tumörer, särskilt meningiom, hos patienter som fått strålbehandling av huvudet för den första tumören, var vanligast av dessa andra tumörer.

Benign intrakraniell hypertoni

Intrakraniell hypertoni med ödem i synnervspapillen, ataxi, synförändringar, huvudvärk, illamående och/eller kräkningar har rapporterats hos ett litet antal patienter som behandlats med tillväxthormonläkemedel. Oftalmoskopi rekommenderas när behandlingen påbörjas och när det är kliniskt motiverat. Hos patienter med kliniska eller oftalmoskopiska tecken på intrakraniell hypertoni ska somatrogen tillfälligt sättas ut. För närvarande är evidensen inte tillräcklig för att specifika råd ska

kunna ges om fortsatt tillväxthormonbehandling hos patienter med intrakraniell hypertoni som gått tillbaka. Om behandlingen med somatrogen återupptas måste tecken och symtom på intrakraniell hypertoni övervakas.

Akut allvarlig sjukdom

Hos allvarligt sjuka vuxna patienter med komplikationer efter öppen hjärtkirurgi, bukkirurgi, multipeltrauma eller akut andningsinsufficiens var dödligheten högre hos patienter som behandlades med 5,3 mg eller 8 mg somatropin dagligen (dvs. 37,1–56 mg/vecka) jämfört med patienter som fick placebo, 42 % jämfört med 19 %. Baserat på denna information ska sådana patienter inte behandlas med somatrogen. Då det inte finns någon tillgänglig information om säkerheten med ersättningsbehandling med tillväxthormon hos akut allvarligt sjuka patienter ska nyttan med fortsatt behandling med somatrogen i en sådan situation vägas mot de potentiella risker det medför. Hos alla patienter som utvecklar annan eller liknande akut allvarlig sjukdom ska den potentiella nyttan med behandling med somatrogen vägas mot den potentiella risk detta medför.

Pankreatit

Även om pankreatit är sällsynt hos patienter som behandlas med tillväxthormonläkemedel bör tillståndet övervägas hos patienter som behandlas med somatrogen och som utvecklar svår buksmärta under behandlingen.

Skolios

Eftersom somatrogen ökar tillväxthastigheten ska tecken på utveckling eller progression av skolios följas under behandlingen.

Epifysrelaterade störningar

Epifysrelaterade störningar, inklusive höftfyseolys, kan förekomma oftare hos patienter med endokrina störningar samt hos patienter som genomgår snabb tillväxt. Fall av epifysiolys i samband med användning av somatrogen har rapporterats efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.8). Om en pediatrik patient börjar halta eller får besvär med höft- eller knäsmärtor under behandlingen ska en omsorgsfull bedömning göras.

Oral östrogenbehandling

Oralt östrogen påverkar IGF-1-svaret på tillväxthormon. Om en kvinnlig patient som tar somatrogen påbörjar eller avbryter en behandling som innehåller oralt östrogen, ska IGF-1-värdet övervakas avseende eventuellt behov av justering av dosen tillväxthormon för att IGF-1-nivåerna i serum ska ligga inom normalintervallet (se avsnitt 4.2). Kvinnliga patienter som står på behandling som innehåller oralt östrogen kan behöva en högre dos somatrogen för att nå upp till behandlingsmålet (se avsnitt 4.5)

Hjälpämnen

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

Metakresol

Myosit är en mycket sällsynt biverkning som kan ha samband med konserveringsmedlet metakresol. Överväg myosit i fall av muskelsmärta eller oproportionerlig smärta vid injektionsstället. Om myosit bekräftas ska andra tillväxthormonläkemedel utan metakresol användas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier på barn har utförts.

Glukokortikoider

Samtidig behandling med glukokortikoider kan hämma de tillväxtfrämjande effekterna av somatrogon. Patienter med brist på adrenokortikotropt hormon (ACTH) ska få sin ersättningsbehandling med glukokortikoider noggrant justerad så att eventuella hämmande effekter på tillväxten undviks. Därför ska tillväxten övervakas noggrant hos patienter som behandlas med glukokortikoider, så att glukokortikoidbehandlingens potentiella effekt på tillväxten kan bedömas.

Tillväxthormon minskar omvandlingen av kortison till kortisol och kan avslöja tidigare oupptäckt central hypoadrenalism, eller göra så att låga doser glukokortikoidersättning blir ineffektiva (se avsnitt 4.4).

Insulin och blodsockersänkande läkemedel

Hos patienter med diabetes mellitus som kräver läkemedelsbehandling kan dosen insulin och/eller orala/injicerbara blodsockersänkande läkemedel behöva justeras när behandling med somatrogon påbörjas (se avsnitt 4.4).

Läkemedel med sköldkörtelhormon

Behandling med tillväxthormon med daglig administrering kan avslöja tidigare odiagnostiserad eller subklinisk central hypotyreos. Ersättningsbehandling med tyroxin kan behöva påbörjas eller justeras (se avsnitt 4.4).

Oral östrogenbehandling

Kvinnliga patienter som står på behandling som innehåller oralt östrogen kan behöva en högre dos somatrogon för att nå upp till behandlingsmålet (se avsnitt 4.4).

Cytokrom P450-metaboliserade läkemedel

Interaktionsstudier har inte utförts med somatrogon. Somatrogon har påvisats inducera mRNA-uttryck för CYP3A4 *in vitro*. Den kliniska betydelsen av detta är inte känd. Studier med andra agonister mot receptorerna för humant tillväxthormon (hGH) på barn och vuxna med tillväxthormonbrist och friska äldre män, tyder på att administrering kan öka clearance för kemiska föreningar som man vet metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer, särskilt CYP3A. Clearance för föreningar som metaboliseras av CYP3A4 (till exempel könshormoner, kortikosteroider, antiepileptika och ciklosporin) kan öka och resultera i lägre exponering för dessa föreningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av somatrogon hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Ingen rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder någon preventivmetod.

Amning

Det är okänt om somatrogon/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller

avbryta/avstå från behandling med somatrogen efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Risken för infertilitet hos kvinnor eller män med reproduktionspotential har inte studerats på människa. I en djurstudie påverkades inte fertiliteten hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ngenla har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna efter behandling med somatrogen är reaktioner vid injektionsstället (25,1 %), huvudvärk (10,7 %) och feber (10,2 %).

Tabell över biverkningar

Säkerhetsdata härrör från fas 2-studien av säkerhet och dosbestämning med multicenterupplägg, samt den pivotala non-inferiority-studien i fas 3 på pediatrika patienter med GH-brist, även den med multicenterupplägg (se avsnitt 5.1). Data återspeglar 265 patienters exponering för somatrogen administrerat en gång i veckan (0,66 mg/kg/vecka).

I tabell 1 redovisas biverkningarna som har rapporterats i kliniska studier och efter marknadsintroduktionen för somatrogen enligt klassificeringen av organsystem. Biverkningarna som anges i tabellen nedan redovisas per organsystem och frekvenskategori, vilket definieras enligt följande kriterier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering redovisas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi Eosinofili				
Endokrina systemet		Hypotyreos	Binjurebark-svikt			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk					
Ögon		Allergisk konjunktivit				
Hud och subkutan vävnad			Generaliserat utslag			Lipoatrofi ^{*,†}
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi Smärta i extremitet				Epifysiolys (inklusive höft-fyseolys)*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället ^a Feber					

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
-------------	----------------	---------	----------------	-----------	------------------	---------------------

* Biverkning som identifierats efter marknadsintroduktionen.

† Se avsnitt 4.2.

a Reaktionen vid injektionsstället inkluderar följande: smärta vid injektionsstället, erytem, klåda, svullnad, förhårdnad, blåmärke, blödning, värme, hypertrofi, inflammation, deformation och urtikaria.

Beskrivning av valda biverkningar

Reaktion vid injektionsstället

I den kliniska fas 3-studien efterfrågades rapportering av reaktioner på injektionsstället aktivt under studiens gång. I majoriteten av fallen tenderade de lokala reaktionerna på injektionsstället att vara övergående, inträffa huvudsakligen under de första sex behandlingsmånaderna och var lindriga i svårighetsgrad. Reaktionerna på injektionsstället hade en genomsnittlig debut på injektionsdagen och en genomsnittlig duration på < 1 dag. Bland dessa rapporterades smärta vid injektionsstället, erytem, klåda, svullnad, förhårdnad, blåmärke, hypertrofi, inflammation och värme hos 43,1 % av patienterna som behandlades med somatrogen jämfört med 25,2 % av patienterna som fick dagliga injektioner med somatropin.

I den långsiktiga öppna förlängningsdelen av den kliniska fas 3-studien var de lokala reaktionerna vid injektionsstället likartade till karaktär och svårighetsgrad, och rapporterades tidigt hos de forskningspersoner som bytte från somatropin- till somatrogenbehandling. Reaktioner vid injektionsstället rapporterades hos 18,3 % av de patienter som ursprungligen behandlats med somatrogen i huvudstudien och som fortsatt med behandlingen i förlängningsdelen av studien. Bland de patienter som ursprungligen behandlats med somatropin och som i förlängningsdelen av studien bytt till behandling med somatrogen rapporterades reaktioner vid injektionsstället av 37 %.

Immunogenitet

I den pivotala studien av säkerhet och effekt testades 84 (77,1 %) forskningspersoner av de totalt 109 som behandlades med somatrogen positivt för anti-läkemedelsantikroppar (anti-drug antibodies, ADA). Inga kliniska eller säkerhetsrelaterade effekter sågs vid antikroppsbildningen.

Övriga biverkningar av somatropin kan betraktas som hänförliga till läkemedelsklassen, som till exempel:

- Tumörer, benigna och maligna (se avsnitt 4.4).
- Metabolism och nutrition: diabetes mellitus typ 2 (se avsnitt 4.4).
- Centrala och perifera nervsystemet: benign intrakraniell hypertoni (se avsnitt 4.4) och parestesi.
- Muskuloskeletala systemet och bindväv: muskelsmärta.
- Reproduktionsorgan och bröstkörtel: gynekomasti.
- Hud och subkutan vävnad: hudutslag, urtikaria och klåda.
- Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: perifert ödem, ansiktsödem.
- Magtarmkanalen: pankreatit (se avsnitt 4.4).

Metakresol

Detta läkemedel innehåller metakresol som kan bidra till smärtsamma injektioner (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Enkeldoser av somatrogen högre än 0,66 mg/kg/vecka har inte studerats.

Baserat på erfarenhet från tillväxthormonläkemedel med daglig administrering kan kortvarig överdosering initialt leda till hypoglykemi och därefter till hyperglykemi. Överdoser under lång tid skulle kunna leda till tecken och symptom på gigantism och/eller akromegali som överensstämmer med effekterna av tillväxthormonöverskott.

Behandling av överdosering med somatrogen ska bestå av allmänna understödande åtgärder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger, somatropin samt somatropinagonister, ATC-kod: H01AC08.

Verkningsmekanism

Somatrogen är ett glykoprotein som består av aminosyrasekvensen av hGH med en kopia av den C-terminala peptiden (CTP) från betakedjan av humant koriongonadotropin (hCG) vid N-terminalen och två kopior av CTP (i tandem) vid C-terminalen. Glykosylerings- och CTP-domänerna svarar för halveringstiden för somatrogen, vilken möjliggör veckovis administrering.

Somatrogen binder till GH-receptorn och initierar en signalöverföringskaskad som kulminerar i förändringar i tillväxt och ämnesomsättning. I överensstämmelse med GH-signaleringsleden leder somatrogenbindningen till aktivering av STAT5b-signalvägen och öknings av serumkoncentrationen av IGF-1. IGF-1 visade sig öka på ett dosberoende sätt under behandling med somatrogen, vilket delvis åstadkom den kliniska effekten. På så sätt stimulerar GH och IGF-1 metabola förändringar, linjär tillväxt och ökar tillväxthastigheten hos pediatrika patienter med GH-brist.

Farmakodynamisk effekt

I kliniska studier ökar somatrogen IGF-1. Farmakodynamiska utvärderingar som gjordes cirka 96 timmar efter administrering för bedömning av genomsnittlig standardavvikelsepoäng (standard deviation score, SDS) för IGF-1 under administrationsintervall, visade normaliserade IGF-1-värden hos de behandlade forskningspersonerna efter en månads behandling.

Vatten- och mineralomsättning

Somatrogen inducerar retention av fosfor.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt för somatrogen för behandling av barn och ungdomar från tre års ålder med GH-brist utvärderades i två randomiserade, öppna, kontrollerade kliniska multicenterstudier. Båda studierna inkluderade en 12 -månaders huvudstudieperiod som jämförde somatrogen en gång i veckan med somatropin administrerat en gång dagligen, följt av en enarmad öppen förlängningsperiod då samtliga patienter fick somatrogen en gång i veckan. Det primära effektmåttet för båda studierna var årlig längdtillväxt efter 12 månaders behandling. Andra utfallsmått som återspeglar catch-up-tillväxt, såsom förändring av SDS för längd från baslinjen och SDS för längd, utvärderades också i båda studierna.

I den pivotala non-inferiority-studien i fas 3 med multicenterupplägg utvärderades säkerheten och effekten för dosen 0,66 mg/kg/vecka av somatrogon jämfört med 0,034 mg/kg/dag av somatropin hos 224 prepubertala pediatrika patienter med GH-brist. Genomsnittsåldern för båda behandlingsgrupperna var 7,7 år (som minst 3,01, som mest 11,96), 40,2 % av patienterna var > 3 år till ≤ 7 år och 59,8 % var > 7 år. 71,9 % av patienterna var pojkar och 28,1 % var flickor. I denna studie var 74,6 % av patienterna vita, 20,1 % asiater och 0,9 % svarta. Sjukdomskaraktistika vid baslinjen var balanserade mellan båda behandlingsgrupperna. Ungefär 68 % av patienterna hade maximala GH-nivåer i plasma på ≤ 7 ng/ml och medellängden var under -2 SDS.

Somatrogon en gång i veckan var ”non-inferior” baserat på längdtillväxten efter 12 månader jämfört med somatropin administrerat en gång dagligen (se tabell 2). Somatrogon en gång i veckan gav också en ökning av SDS-värdena för IGF-1, från ett genomsnitt på -1,95 vid baslinjen till ett genomsnitt på 0,65 efter 12 månader.

Tabell 2. Effekten av somatrogon jämfört med somatropin hos pediatrika patienter med GH-brist månad 12

Behandlingsparameter	Behandlingsgrupp		Skillnad i minsta kvadratmedelvärde (95 % KI)
	Somatrogon (N = 109)	Somatropin (N = 115)	
	Estimerat minsta kvadratmedelvärde	Estimerat minsta kvadratmedelvärde	
Längdtillväxt (cm/år)	10,10	9,78	0,33 (-0,24, 0,89)
SDS för längd	-1,94	-1,99	0,05 (-0,06, 0,16)
Förändring av SDS för längd från baslinjen	0,92	0,87	0,05 (-0,06, 0,16)

Förkortningar: KI = konfidensintervall, GH-brist = tillväxthormonbrist, N = antal patienter som randomiserats och behandlats.

I den öppna förlängningsstudien av den pivotala fas 3-studien fick 91 patienter somatrogon 0,66 mg/kg/vecka i minst två år och tillhandahöll längddata. En progressiv ökning av SDS för längd från baslinjen sågs efter två år [kumulativ förändring av SDS-medelvärdet för längd (SD) = 1,38 (0,78), median = 1,19 (intervall: 0,2, 4,9)].

I fas 2-studien av säkerhet och dosbestämning med multicenterupplägg fick 31 patienter somatrogon upp till 0,66 mg/kg/vecka i upp till 7,7 år. Vid den sista bedömningen var SDS [medelvärde (SD)] för längd -0,39 (0,95) och den kumulativa förändringen av SDS [medelvärde (SD)] för längd från baslinjen 3,37 (1,27).

Behandlingsbörda

I en randomiserad, öppen överkorsningsstudie i fas 3 på 87 pediatrika patienter med GH-brist jämfördes effekten på behandlingsbördan av somatrogon administrerat en gång i veckan (0,66 mg/kg/vecka) vs dagligt somatropin. Somatrogon administrerat en gång i veckan gav en signifikant förbättring (minskning) av behandlingsbördan för patienten, förbättrad (minskad) behandlingsbörda för vårdaren, större bekvämlighet för patienten, större vilja att följa ordinerad behandling samt större patientpreferens.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Ngenla för alla grupper av den pediatrika populationen för långtidsbehandling av pediatrika patienter

med tillväxtstörning på grund av otillräcklig insöndring av tillväxthormon (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för somatrogen utvärderades med populationsfarmakokinetisk metod för somatrogen hos 42 pediatrika patienter (i åldern 3–15,5 år) med GH-brist.

Absorption

Efter subkutan injektion ökade serumkoncentrationerna långsamt och var maximala 6 till 18 timmar efter administrering.

Hos pediatrika patienter med GH-brist ökar somatrogenexponeringen dosproportionellt för doserna 0,25 mg/kg/vecka, 0,48 mg/kg/vecka och 0,66 mg/kg/vecka. Det sker ingen ackumulering av somatrogen efter administrering en gång i veckan. Hos de pediatrika patienterna med GH-brist var den med populationsfarmakokinetisk metod beräknade maximala koncentrationen vid steady-state efter 0,66 mg/kg/vecka 636 ng/ml. De patienter som testades positiva för ADA hade en cirka 45 % högre genomsnittlig koncentration vid steady-state.

Distribution

Hos de pediatrika patienterna med GH-brist var den med populationsfarmakokinetisk metod beräknade centrala distributionsvolymen 0,728 l/kg och den perifera distributionsvolymen 0,165 l/kg.

Metabolism

Somatrogons metabola öde tros vara klassisk proteinkatabolism, varefter aminosyrorna återvinns och återgår till systemkretsloppet.

Eliminering

Hos de pediatrika patienterna med GH-brist var med populationsfarmakokinetisk metod beräknad clearance 0,0317 l/timme/kg. De patienter som testades positiva för ADA hade en minskning av beräknad clearance på cirka 25,8 %. Med en med populationsfarmakokinetisk metod beräknad effektiv halveringstid på 28,2 timmar finns somatrogen kvar i cirkulationen i ungefär sex dagar efter den sista dosen.

Särskilda populationer

Ålder, etnicitet, kön och kroppsvikt

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser har ålder, kön och etnicitet inte någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för somatrogen hos pediatrika patienter med GH-brist. Somatrogenexponeringen minskar med en ökning av kroppsvikten. Somatrogondosen 0,66 mg/kg/vecka ger dock tillräcklig systemisk exponering för att på ett säkert sätt uppnå effekt inom det viktintervall som utvärderats i de kliniska studierna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudier utfördes på råttor med somatrogen administrerat subkutan i doser upp till 30 mg/kg (associerade med exponeringsnivåer cirka 14 gånger maximal rekommenderad dos för människa baserad på AUC).

Somatrogon inducerade en ökning av brunstcykelns längd, parningsintervall och antal corpora lutea hos honråttor, men hade inga effekter på parningsindex, fertilitet eller tidig embryonal utveckling.

Inga effekter av somatrogon sågs på embryo- och fosterutveckling.

I en studie av pre-postnatal utveckling framkallade somatrogon en ökning av genomsnittlig kroppsvikt för första generationen (F1) (båda könen) samt en ökning av genomsnittligt parningsintervall hos F1-individerna av honkön vid den högsta dosen (30 mg/kg), vilket överensstämde med längre brunstcykel. Dock fanns inga associerade effekter på parningsindex.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trinatriumcitratdihydrat
Citronsyramonohydrat
L-histidin
Natriumklorid
m-Kresol
Poloxamer 188
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Före första användning

3 år vid 2 °C till 8 °C.

Före den första användningen ska Ngenla förvaras i kylskåp. Den öppnade förfyllda injektionspennan kan tillfälligt förvaras vid temperaturer på upp till 32 °C i upp till 4 timmar.

Efter första användning

28 dagar.

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara Ngenla med injektionspennans lock på. Ljuskänsligt.

Ngenla kan förvaras i rumstemperatur (upp till 32 °C) i upp till 4 timmar vid varje injektion, totalt högst 5 gånger. Lägg tillbaka Ngenla i kylskåpet efter varje användning. Utsätt inte Ngenla för temperaturer över 32 °C. Förvara inte heller Ngenla vid rumstemperatur i mer än fyra timmar vid varje användningstillfälle. Injektionspennan med Ngenla ska kasseras om den har använts fem gånger, om den har utsatts för temperaturer över 32 °C eller om den har tagits ut ur kylskåpet i mer än fyra timmar vid varje användningstillfälle.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats för 28 dagar från datumet för den första användningen av den förfyllda injektionspennan, när den förfyllda injektionspennan har förvarats vid 2 °C till 8 °C mellan varje användningstillfälle.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Får ej frysas . Förvara Ngenla i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter den första användningen finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ngenla 24 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Denna förfyllda flerdospenna, som består av en ampull (klart typ I-glas) som är permanent försluten i en injektionspenna av plast, innehåller 1,2 ml somatrogon. Ampullen är försluten längst ned med en gummipropp (typ I-gummiförslutningar) formad som en kolvstång och längst upp med en gummipropp (typ I-gummiförslutningar) formad som en skiva och förseglad med en aluminiumhätta. Pennans lock, doseringsknapp och etikett är lilafärgade.

Förpackningsstorlek på 1 förfylld injektionspenna.

Ngenla 60 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Denna förfyllda flerdospenna, som består av en ampull (klart typ I-glas) som är permanent försluten i en injektionspenna av plast, innehåller 1,2 ml somatrogon. Ampullen är försluten längst ned med en gummipropp (typ I-gummiförslutningar) formad som en kolvstång och längst upp med en gummipropp (typ I-gummiförslutningar) formad som en skiva och förseglad med en aluminiumhätta. Pennans lock, doseringsknapp och etikett är blåfärgade.

Förpackningsstorlek på 1 förfylld injektionspenna.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska se klar och färglös till svagt ljusgul ut och vara fri från partiklar. Injicera inte läkemedlet om det är grumligt, mörkgult eller innehåller partiklar. Får inte skakas; skakning kan skada läkemedlet.

Varje Ngenla förfylld injektionspenna är avsedd för enskild bruk av en patient. En Ngenla förfylld injektionspenna får aldrig delas med andra patienter, även om nålen byts.

Den förfyllda injektionspennan ska bara användas i upp till 28 dagar efter den första användningen och före utgångsdatumet.

Läkemedlet får inte frysas. Får inte utsättas för värme (över 32 °C). Använd inte Ngenla om det har varit nedfruset eller utsatts för värme; då ska det kasseras.

Dosberedning

Pennan kan användas direkt från kylskåpet. För att göra injektionen behagligare kan man låta den förfyllda injektionspennan med den sterila somatrogonlösningen ligga i rumstemperatur upp till 32 °C i upp till 30 minuter. Lösningen i pennan ska kontrolleras avseende flagor, partiklar och färgning. Pennan får inte skakas. Om flagor, partiklar eller missfärgning ses ska pennan inte användas.

Administrering

Förbered det utsedda injektionsstället enligt anvisningarna i bruksanvisningen. Det är rekommenderat att byta injektionsställe vid varje administreringstillfälle. Sätt alltid tillbaka injektionspennans lock på den förfyllda injektionspennan efter varje injektion. Lägg tillbaka Ngenla i kylskåpet efter varje användning. Sätt alltid på en ny nål före användning. Nålarna får inte återanvändas. Avlägsna injektionsnålen efter varje injektion och förvara pennan utan nål. Detta kan förhindra att nålen täpps till, samt kontamination, infektion, läckage av lösningen och felaktig dosering.

Om nålen täpps till (dvs. om ingen vätska syns på nålspetsen) ska patienten följa anvisningarna i bruksanvisningen som medföljer bipacksedeln.

Sterila nålar krävs för administreringen men ingår inte. Ngenla kan administreras med en nål från 4 mm till 8 mm och mellan 30 G och 32 G.

Anvisningar om beredning och administrering av läkemedlet finns i bipacksedeln och bruksanvisningen.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Om den förfyllda injektionspennan är tom, har utsatts för temperaturer över 32 °C, har tagits ut ur kylskåpet i mer än fyra timmar vid varje användning eller har använts fem gånger, eller om det har gått mer än 28 dagar sedan den första användningen, ska den kasseras även om den innehåller oanvänt läkemedel. En liten mängd av den sterila somatrogonlösningen kan finnas kvar i pennan efter att alla doser har givits korrekt. Patienten ska instrueras att inte använda lösningen som är kvar, utan istället kassera pennan på rätt sätt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bryssel
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 februari 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6.7.2026

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.