

# Ngenla

---

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ngenla 24 mg, solution injectable en stylo prérempli  
Ngenla 60 mg, solution injectable en stylo prérempli

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Ngenla 24 mg solution injectable en stylo prérempli

Un ml de solution contient 20 mg de somatrogon\*.  
Chaque stylo prérempli contient 24 mg de somatrogon dans 1,2 ml de solution.  
Chaque stylo prérempli délivre des doses allant de 0,2 mg à 12 mg en une seule injection par incréments de 0,2 mg.

### Ngenla 60 mg solution injectable en stylo prérempli

Un ml de solution contient 50 mg de somatrogon\*.  
Chaque stylo prérempli contient 60 mg de somatrogon dans 1,2 ml de solution.  
Chaque stylo prérempli délivre des doses allant de 0,5 mg à 30 mg en une seule injection par incréments de 0,5 mg.

\*Produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster de Chine (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

La solution est une solution limpide et incolore à légèrement jaunâtre, avec un pH de 6,6.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

Ngenla est indiqué dans le traitement de l'enfant et de l'adolescent âgé de 3 ans et plus présentant un trouble de la croissance dû à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et suivi par des médecins qualifiés et expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge des patients pédiatriques présentant un déficit en hormone de croissance (DHC).

### Posologie

Il est recommandé d'administrer une dose de 0,66 mg/kg de poids corporel une fois par semaine par injection sous-cutanée.

Chaque stylo prérempli ajuste et délivre la dose prescrite par le médecin. La dose peut être augmentée ou diminuée par le médecin spécialiste en fonction des besoins individuels du patient. Lorsque des doses supérieures à 30 mg sont nécessaires (c'est-à-dire en cas de poids corporel > 45 kg), deux injections doivent être administrées.

### Dose initiale pour les patients passant de la prise quotidienne de médicaments à base d'hormone de croissance

Pour les patients passant de la prise quotidienne de médicaments à base d'hormone de croissance au traitement hebdomadaire par le somatogron, ce dernier peut être instauré à une dose de 0,66 mg/kg/semaine le jour suivant leur dernière injection quotidienne.

### Titration de dose

La dose de somatogron peut être ajustée si nécessaire, en fonction de la vitesse de croissance, des effets indésirables, du poids corporel et des concentrations sériques du facteur de croissance insulinique 1 (IGF-1).

Lors du suivi des taux d'IGF-1, les échantillons doivent toujours être prélevés 4 jours après l'administration de la dose précédente. Les ajustements de dose doivent être ciblés pour atteindre des niveaux moyens de score de déviation standard (SDS) d'IGF-1 dans l'intervalle cible, c'est-à-dire entre -2 et +2 (de préférence proche de 0 SDS).

Chez les patients, dont les concentrations sériques sont supérieures à +2 SDS (valeur de référence moyenne pour l'âge et le sexe), la dose de somatogron doit être réduite de 15 %. Plus d'une réduction de dose peut être requise chez certains patients.

### Evaluation et arrêt du traitement

L'évaluation de l'efficacité et de la sécurité doit être envisagée à des intervalles d'environ 6 à 12 mois et peut être appréciée en évaluant les paramètres auxologiques, la biochimie (IGF-1, hormones, taux de glucose) et le statut pubertaire. Il est recommandé de surveiller régulièrement les taux sériques d'IGF-1 SDS pendant toute la durée du traitement. Des évaluations plus fréquentes doivent être envisagées pendant la puberté.

Le traitement doit être interrompu lorsqu'il y a des signes de fermeture des cartilages de conjugaison épiphysaires (voir rubrique 4.3). Le traitement doit aussi être interrompu chez les patients ayant atteint la taille finale ou proche de la taille finale, c'est-à-dire une vitesse de croissance annualisée < 2 cm/an ou un âge osseux > 14 ans chez les filles ou > 16 ans chez les garçons.

### Oubli d'une dose

Les patients doivent respecter leur jour de prise habituel. En cas d'oubli d'une dose, le somatogron doit être administré dès que possible dans les 3 jours suivant l'oubli, puis le schéma habituel d'une dose hebdomadaire doit être repris. Si plus de 3 jours se sont écoulés, la dose oubliée doit être sautée et la dose suivante doit être administrée le jour prévu. Dans chaque cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma thérapeutique hebdomadaire habituel.

### Changement du jour d'administration

Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire, à condition que l'intervalle entre deux doses soit d'au moins 3 jours. Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, la posologie hebdomadaire doit être poursuivie.

### Populations particulières

#### Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité du somatogron chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Insuffisants rénaux

Somatogron n'a pas été étudié chez l'insuffisant rénal. Aucune recommandation posologique ne peut être proposée.

#### Insuffisants hépatiques

Somatogron n'a pas été étudié chez l'insuffisant hépatique. Aucune recommandation posologique ne peut être proposée.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du somatogron chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Somatogron est administré par injection sous-cutanée.

Somatrogon doit être injecté dans l'abdomen, les cuisses, les fesses ou la partie supérieure des bras. Le site d'injection doit être alterné à chaque administration afin de prévenir la lipoatrophie (voir rubrique 4.8). Les injections dans la partie supérieure des bras et dans les fesses doivent être effectuées par le soignant.

Le patient et l'aidant doivent recevoir une formation pour s'assurer de la compréhension de la procédure d'administration afin de favoriser l'auto-administration.

Si plus d'une injection est nécessaire pour délivrer une dose complète, chaque injection doit être administrée à un site d'injection différent afin de prévenir la lipoatrophie.

Somatrogon doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine, à tout moment de la journée.

*Ngenla 24 mg, solution injectable en stylo prérempli*

Le stylo prérempli délivre des doses allant de 0,2 mg à 12 mg de somatrogon par incréments de 0,2 mg (0,01 ml).

*Ngenla 60 mg, solution injectable en stylo prérempli*

Le stylo prérempli délivre des doses allant de 0,5 mg à 30 mg de somatrogon par incréments de 0,5 mg (0,01 ml).

Pour les instructions sur le médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et la fin de la notice.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à somatrogon (voir rubrique 4.4) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Somatrogon ne doit pas être utilisé lorsqu'il existe un quelconque signe d'activité tumorale d'après l'expérience de la prise quotidienne de médicaments à base d'hormone de croissance. Les tumeurs intracrâniennes doivent être inactives et le traitement antitumoral doit être terminé avant de commencer le traitement par l'hormone de croissance (HC). Le traitement doit être interrompu s'il existe des signes de croissance tumorale (voir rubrique 4.4).

Somatrogon ne doit pas être utilisé pour favoriser la croissance chez les enfants dont les épiphyses sont soudées.

Les patients souffrant d'une pathologie critique aiguë due à des complications après une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une chirurgie abdominale, un traumatisme accidentel multiple, ou ceux qui souffrent d'une insuffisance respiratoire aiguë ou de toute autre affection similaire ne doivent pas recevoir de somatrogon (pour les patients recevant un traitement de substitution, voir rubrique 4.4).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Hypersensibilité

Des réactions graves d'hypersensibilité systémique (par exemple, anaphylaxie, angio-œdème) ont été signalées avec la prise quotidienne de médicaments à base d'hormone de croissance. En cas de réaction grave d'hypersensibilité, l'utilisation de somatrogon doit être immédiatement arrêtée ; les patients doivent être traités rapidement selon les soins standard et surveillés jusqu'à la disparition des signes et symptômes (voir rubrique 4.3).

#### Hypoadrénalisme

D'après les données publiées, les patients recevant un traitement quotidien à base d'hormone de croissance qui présentent ou risquent de présenter un ou plusieurs déficits hormonaux hypophysaires peuvent être exposés à un risque de réduction des taux sériques de cortisol et/ou de démasquage d'un hypoadrénalisme central (secondaire). En outre, les patients prenant un traitement de substitution par des glucocorticoïdes pour un hypoadrénalisme précédemment diagnostiqué peuvent nécessiter une augmentation de leurs doses d'entretien ou de stress après l'instauration du traitement par somatrogon (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être surveillés afin de détecter une réduction des taux de cortisol sérique et/ou la nécessité d'augmenter la dose de glucocorticoïdes chez ceux présentant un hypoadrénalisme connu (voir rubrique 4.5).

#### Altération de la fonction thyroïdienne

L'hormone de croissance augmente la conversion extrathyroïdienne de T4 en T3 et peut démasquer une hypothyroïdie naissante. Les patients présentant une hypothyroïdie préexistante doivent être traités en conséquence avant l'instauration du traitement par somatrogon, comme indiqué sur la base de l'évaluation clinique. Comme l'hypothyroïdie interfère avec la réponse au traitement par l'hormone de croissance, les patients doivent faire tester régulièrement leur fonction thyroïdienne et recevoir un traitement de substitution par de l'hormone thyroïdienne lorsque cela est indiqué (voir rubriques 4.5 et 4.8).

#### Syndrome de Prader-Willi

Somatrogon n'a pas été étudié chez les patients atteints du syndrome de Prader-Willi. Somatrogon n'est pas indiqué pour le traitement à long terme des patients pédiatriques présentant un retard de croissance dû au syndrome de Prader-Willi génétiquement confirmé, à moins qu'ils n'aient également fait l'objet d'un diagnostic de DHC. Des cas de mort subite ont été signalés après l'instauration du traitement par hormone de croissance chez des patients pédiatriques atteints du syndrome de Prader-Willi qui présentaient un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : obésité sévère, antécédents d'obstruction des voies aériennes supérieures ou d'apnée du sommeil, ou infection respiratoire non identifiée.

#### Altération du métabolisme du glucose

Le traitement par des médicaments à base d'hormone de croissance peut réduire la sensibilité à l'insuline et provoquer une hyperglycémie. Une surveillance supplémentaire doit être envisagée chez les patients traités par somatrogon qui présentent une intolérance au glucose ou des facteurs de risque supplémentaires de diabète. Chez les patients traités par somatrogon et atteints de diabète sucré, l'ajustement posologique des médicaments hypoglycémisants peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.5).

#### Tumeur

Chez les patients ayant précédemment développé une pathologie maligne, une attention particulière doit être portée aux signes et symptômes de rechute. Les patients présentant des tumeurs préexistantes ou un déficit en hormone de croissance secondaire à une lésion intracrânienne doivent être examinés régulièrement afin de détecter toute progression ou récurrence du processus pathologique sous-jacent. Chez les enfants survivants d'un cancer, une augmentation du risque de survenue d'une tumeur secondaire a été rapportée pour ceux traités par somatropine après leur tumeur primitive. Les tumeurs intracrâniennes secondaires, en particulier les méningiomes, étaient les plus fréquentes chez les patients préalablement traités par radiothérapie cérébrale pour leur tumeur primitive.

#### Hypertension intracrânienne bénigne

Une hypertension intracrânienne (HIC) accompagnée d'un œdème papillaire, d'ataxie, de modifications de la vue, de maux de tête, de nausées et/ou de vomissements a été signalée chez un petit nombre de patients recevant un traitement à base d'hormone de croissance. Un examen du fond de l'œil est recommandé à l'instauration du traitement et lorsque cela est cliniquement justifié. Le traitement par le somatrogon doit être temporairement interrompu chez les patients présentant des signes cliniques d'HIC ou si l'examen du fond de l'œil a mis en évidence de tels signes. Actuellement, il n'existe pas de données suffisantes pour émettre un avis spécifique sur la poursuite du traitement par l'hormone de croissance chez les patients présentant une HIC résolue. Si le traitement par somatrogon est repris, une surveillance des signes et symptômes de la HIC est nécessaire.

#### Pathologie critique aiguë

Chez les patients adultes gravement malades souffrant de complications après une intervention chirurgicale à cœur ouvert, une chirurgie abdominale, un traumatisme accidentel multiple ou souffrant d'une insuffisance respiratoire aiguë, la mortalité était plus élevée pour ceux traités par 5,3 mg ou 8 mg de somatropine par jour (soit 37,1 – 56 mg/semaine) par rapport aux patients recevant un placebo, 42 % contre 19 %. Sur la base de ces informations, ces profils de patients ne doivent pas être traités par somatrogon. En l'absence d'informations sur l'innocuité du traitement de substitution de l'hormone de croissance chez les patients en état critique aigu, les bénéfices de la poursuite du traitement par somatrogon doivent être évalués par rapport aux risques potentiels encourus. Chez tous les patients développant une autre maladie critique aiguë ou similaire, le bénéfice possible du traitement par somatrogon doit être évalué par rapport au risque potentiel encouru.

#### Pancréatite

Bien que rare chez les patients suivant un traitement à base d'hormone de croissance, une pancréatite doit être envisagée chez les patients traités par somatrogon qui développent des douleurs abdominales sévères pendant le traitement.

#### Scoliose

Étant donné que somatrogon augmente la vitesse de croissance, les signes de développement ou de progression d'une scoliose doivent être surveillés pendant le traitement.

#### Troubles épiphysaires

Les troubles épiphysaires, notamment l'épiphysiolyse fémorale supérieure, peuvent survenir plus fréquemment chez les patients souffrant de troubles endocriniens ou chez les patients en croissance rapide. Tout patient pédiatrique qui commence à boiter ou qui se plaint de douleurs à la hanche ou au genou pendant le traitement doit être soigneusement examiné.

#### Traitement par œstrogènes oraux

Les œstrogènes oraux influencent la réponse de l'IGF-1 à l'hormone de croissance. Si une patiente prenant du somatrogon commence ou interrompt un traitement contenant des œstrogènes oraux, il est nécessaire de surveiller la valeur de l'IGF-1 afin de déterminer si la dose d'hormone de croissance doit être ajustée pour maintenir les taux sériques de l'IGF-1 dans l'intervalle normal (voir rubrique 4.2). Chez les patientes sous traitement œstrogénique oral, une dose plus élevée de somatrogon peut être nécessaire pour atteindre l'objectif thérapeutique (voir rubrique 4.5).

#### Excipients

##### *Teneur en sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

##### *Métacrésol*

La myosite est un effet indésirable très rare qui peut être lié à l'agent de conservation, le métacrésol. En cas de myalgie ou de douleur disproportionnée au site d'injection, une myosite doit être envisagée et si elle est confirmée, d'autres médicaments à base d'hormone de croissance sans métacrésol doivent être utilisés.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'enfant.

### Glucocorticoïdes

Un traitement concomitant par des glucocorticoïdes peut inhiber les effets du somatogon sur la croissance. Afin d'éviter tout effet inhibiteur sur la croissance des patients présentant un déficit en hormone adrénocorticotrope (ACTH), leur traitement de substitution par des glucocorticoïdes doit être soigneusement ajusté. Par conséquent, il convient de surveiller attentivement la croissance des patients traités par glucocorticoïdes afin d'évaluer l'impact potentiel du traitement par glucocorticoïdes sur la croissance.

L'hormone de croissance diminue la conversion de la cortisone en cortisol et peut démasquer un hypoadrénalisme central non découvert auparavant ou rendre inefficace le traitement de substitution par des glucocorticoïdes à faibles doses (voir rubrique 4.4).

### Insuline et médicaments hypoglycémiants

Chez les patients atteints de diabète sucré nécessitant un traitement médicamenteux, la dose d'insuline et/ou de médicaments hypoglycémiants oraux/injectables peut nécessiter un ajustement posologique lors de l'instauration du traitement par somatogon (voir rubrique 4.4).

### Médicaments de la thyroïde

Le traitement quotidien par l'hormone de croissance peut démasquer une hypothyroïdie centrale précédemment non diagnostiquée ou infraclinique. Le traitement de substitution par de la thyroxine peut devoir être instauré ou ajusté (voir rubrique 4.4).

### Traitement par œstrogènes oraux

Chez les patientes sous traitement œstrogénique par voie orale, une dose plus élevée de somatogon peut être nécessaire pour atteindre l'objectif thérapeutique (voir rubrique 4.4).

### Produits métabolisés par le cytochrome P450

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec somatogon. Il a été démontré que somatogon induit l'expression de l'ARNm du CYP3A4 *in vitro* mais la pertinence clinique de cet effet est inconnue. Des études avec d'autres agonistes des récepteurs de l'hormone de croissance humaine (hGH) réalisées chez des enfants et des adultes présentant un déficit en hormone de croissance, et chez des hommes âgés en bonne santé, suggèrent que l'administration du produit peut augmenter la clairance des composés connus pour être métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, en particulier le CYP3A. La clairance des composés métabolisés par le CYP3A4 (par exemple les stéroïdes sexuels, les corticostéroïdes, les anticonvulsivants et la ciclosporine) peut être augmentée et pourrait entraîner une plus faible exposition à ces composés.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du somatogon chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Ngenla n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

### Allaitement

On ne sait pas si somatogon et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise quant à l'arrêt de l'allaitement ou à l'arrêt/abstention du traitement par somatogon en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

### Fertilité

Le risque d'infertilité chez les femmes ou les hommes en âge de procréer n'a pas été étudié chez l'homme. Dans une étude chez le rat, la fertilité des mâles et des femelles n'a pas été affectée (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ngenla n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après le traitement par somatogron sont les réactions au site d'injection (RSI) (25,1 %), des maux de tête (10,7 %) et la pyrexie (10,2 %).

### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les données de sécurité sont issues de l'étude multicentrique de phase 2 de sécurité et de détermination de la dose, et de l'étude pivot multicentrique de non-infériorité de phase 3 chez des patients pédiatriques atteints de DHC (voir rubrique 5.1). Les données reflètent l'exposition de 265 patients à somatogron administré une fois par semaine (0,66 mg/kg/semaine).

Le tableau 1 présente les effets indésirables du somatogron par classe de systèmes d'organes (SOC). Les effets indésirables répertoriés dans le tableau ci-dessous sont présentés par SOC et par catégories de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1. Effets indésirables**

| Classe de systèmes d'organes                            | Très fréquent                                         | Fréquent                             | Peu fréquent                 | Rare | Très rare | Fréquence indéterminée |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|------|-----------|------------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique     |                                                       | Anémie<br>Éosinophilie               |                              |      |           |                        |
| Affections endocriniennes                               |                                                       | Hypothyroïdie                        | Insuffisance surrénale       |      |           |                        |
| Affections du système nerveux                           | Maux de tête                                          |                                      |                              |      |           |                        |
| Affections oculaires                                    |                                                       | Conjonctivite allergique             |                              |      |           |                        |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           |                                                       |                                      | Éruption cutanée généralisée |      |           | Lipoatrophie*          |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif |                                                       | Arthralgie<br>Douleur aux extrémités |                              |      |           |                        |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Réactions au site d'injection <sup>a</sup><br>Pyrexie |                                      |                              |      |           |                        |

\* Voir rubrique 4.2

a Les réactions au site d'injection incluent : douleur, érythème, prurit, gonflement, induration, ecchymose, hémorragie, chaleur, hypertrophie, inflammation, déformation, urticaire au site d'injection.

### Description de certains effets indésirables

#### Réaction au site d'injection

Dans l'étude clinique de phase 3, le signalement des RSI a été activement sollicité au cours de l'étude. Dans la majorité des cas, les RSI locales ont eu tendance à être transitoires, elles sont survenues principalement au cours des 6 premiers mois de traitement et elles étaient d'une sévérité légère ; les RSI sont apparues en moyenne le jour de l'injection et ont duré en moyenne moins d'un jour. Parmi elles, une douleur au site d'injection, un érythème, un prurit, un gonflement, une induration, une ecchymose, une hypertrophie, une inflammation et une chaleur au site d'injection ont été signalés chez 43,1 % des patients traités par somatogron par rapport à 25,2 % des patients ayant reçu des injections quotidiennes de somatropine.

Dans l'étude clinique, d'extension en ouvert (OLE) à long terme de phase 3, les RSI locales étaient similaires en nature et en sévérité, et ont été signalées précocement chez les patients passant d'un traitement par somatropine à un traitement par somatogron. Des RSI ont été signalées chez 18,3 % des patients initialement traités par somatogron lors de l'étude principale et ayant poursuivi le traitement dans la partie OLE de l'étude. De même, des RSI ont été signalées chez 37 % des patients initialement traités par la somatropine et étant passés au traitement par somatogron dans la partie OLE de l'étude.

#### Immunogénicité

Dans l'étude pivot de sécurité et d'efficacité, parmi les 109 patients traités par somatogron, 84 (77,1 %) ont été testés positifs pour les anticorps anti-médicament (ADA). La formation d'anticorps n'a eu aucune incidence sur le plan clinique et la sécurité.

D'autres effets indésirables de la somatropine peuvent être considérés comme des effets de classe, tels que :

- Tumeurs bénignes et malignes : (voir rubrique 4.4).
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : diabète sucré de type 2 (voir rubrique 4.4).
- Affections du système nerveux : hypertension intracrânienne bénigne (voir rubrique 4.4), paresthésie.
- Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os : myalgie.
- Affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, urticaire et prurit.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème périphérique, œdème facial.
- Affections gastro-intestinales : pancréatite (voir rubrique 4.4).

#### *Métacrésol*

Ce médicament contient du métacrésol qui peut contribuer à rendre les injections douloureuses (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

**Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance:

Site internet : [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)

E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

**Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

Des doses uniques de somatogon supérieures à 0,66 mg/kg/semaine n'ont pas été étudiées.

D'après l'expérience acquise avec la prise quotidienne de médicaments à base d'hormone de croissance, un surdosage à court terme pourrait entraîner une hypoglycémie dans un premier temps, puis une hyperglycémie. Un surdosage à long terme pourrait entraîner des signes et symptômes de gigantisme et/ou d'acromégalie correspondant aux effets d'un excès d'hormone de croissance.

Le traitement du surdosage de somatogon doit consister en des mesures générales de soutien.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, somatropine et agonistes de la somatropine, Code ATC: H01AC08.

#### Mécanisme d'action

Le somatogon est une glycoprotéine composée de la séquence d'acides aminés de la hGH avec une copie du peptide C-terminal (CTP) de la chaîne bêta de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) à l'extrémité N-terminale et deux copies du CTP (en tandem) à l'extrémité C-terminale. Les domaines de glycosylation et de CTP rallongent la demi-vie du somatogon, ce qui permet une administration hebdomadaire.

Somatogon se lie au récepteur de la HC et déclenche une cascade de transduction du signal qui aboutit à des modifications de la croissance et du métabolisme. Conformément à la signalisation de la HC, la liaison du somatogon entraîne l'activation de la voie de signalisation STAT5b et augmente la concentration sérique d'IGF-1. On a constaté que l'IGF-1 augmentait de façon dose-dépendante pendant le traitement par somatogon, ce qui explique en partie l'effet clinique. Par conséquent, la HC et l'IGF-1 stimulent les changements métaboliques, la croissance linéaire et améliorent la vitesse de croissance chez les patients pédiatriques atteints de DHC.

## Effets pharmacodynamiques

Dans les études cliniques, le somatrogon augmente l'IGF-1. Les évaluations pharmacodynamiques réalisées environ 96 heures après l'administration de la dose, visant à évaluer le score moyen de déviation standard (SDS) de l'IGF-1 sur l'espacement des doses, ont montré une normalisation des valeurs d'IGF-1 chez les patients traités après un mois de traitement.

### Métabolisme de l'eau et des minéraux

Le somatrogon induit la rétention du phosphore.

## Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité de somatrogon dans le traitement des enfants et des adolescents âgés de 3 ans et plus atteints de DHC ont été évaluées dans deux études cliniques multicentriques, randomisées, contrôlées en ouvert. Les deux études comprenaient une période d'étude principale de 12 mois qui comparait le somatrogon administré une fois par semaine à la somatropine administrée une fois par jour, suivie d'une période OLE à bras unique pendant laquelle tous les patients recevaient le somatrogon une fois par semaine. Le critère principal d'efficacité pour les deux études était la vitesse de croissance (VC) annualisée après 12 mois de traitement. D'autres critères reflétant la croissance de rattrapage, tels que la variation du SDS de la taille par rapport à l'inclusion et le SDS de la taille, ont également été évalués dans les deux études.

L'étude pivot de non-infériorité multicentrique de phase 3 a évalué la sécurité et l'efficacité d'une dose de 0,66 mg/kg/semaine de somatrogon par rapport à une dose de 0,034 mg/kg/jour de somatropine chez 224 patients pédiatriques pré-pubères atteints de DHC. L'âge moyen dans les groupes de traitement était de 7,7 ans (3,01 min, 11,96 max), 40,2 % des patients étaient âgés de > 3 ans à ≤ 7 ans, 59,8 % étaient âgés de > 7 ans. 71,9 % des patients étaient de sexe masculin et 28,1 % de sexe féminin. Dans cette étude, 74,6 % des patients étaient blancs, 20,1 % étaient asiatiques ; 0,9 % étaient noirs. Les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées dans les deux groupes de traitement. Environ 68 % des patients présentaient des taux plasmatiques maximaux de HC ≤ 7 ng/ml, et la taille moyenne était inférieure à -2 SDS.

Le traitement hebdomadaire de somatrogon a permis de conclure à une non-infériorité fondée sur la VC à 12 mois par rapport à la somatropine administrée une fois par jour (voir tableau 2). Le traitement hebdomadaire de somatrogon a également permis de démontrer une augmentation des valeurs du SDS de l'IGF-1, passant d'une moyenne de -1,95 au début de l'étude, à une moyenne de + 0,65 à 12 mois.

**Tableau 2. Efficacité du somatrogon par rapport à la somatropine chez les patients pédiatriques atteints de DHC à 12 mois**

| Paramètre du traitement                                 | Groupe de traitement |                       | Différence de LSM<br>(IC à 95 %) |
|---------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------------|
|                                                         | Somatrogon (N = 109) | Somatropine (N = 115) |                                  |
|                                                         | Estimation de la LSM | Estimation de la LSM  |                                  |
| Vitesse de croissance (cm/an)                           | 10,10                | 9,78                  | 0,33 (-0,24 ; 0,89)              |
| SDS de la taille                                        | -1,94                | -1,99                 | 0,05 (-0,06 ; 0,16)              |
| Variation de la taille en SDS par rapport à l'inclusion | 0,92                 | 0,87                  | 0,05 (-0,06 ; 0,16)              |

Abréviations : IC = intervalle de confiance ; DHC = déficit en hormone de croissance ; LSM = moyenne des moindres carrés ; N = nombre de patients randomisés et traités.

Dans l'étude pivot d'extension en ouvert de phase 3, 91 patients ont reçu 0,66 mg/kg/semaine de somatrogon pendant au moins 2 ans et ont fourni des données sur leur taille. Un gain progressif du SDS de la taille par rapport à l'inclusion a été observé à 2 ans [changement cumulatif du SDS de la taille (moyenne (SD)) = 1,38 (0,78), médiane = 1,19 (intervalle : 0,2, 4,9)].

Dans l'étude de phase 2, multicentrique, de sécurité et de détermination de la dose, 31 patients ont reçu jusqu'à 0,66 mg/kg/semaine de somatrogon pendant une durée maximale de 7,7 ans. Lors de la dernière évaluation, le SDS de la taille [moyenne (SD)] était de -0,39 (0,95) et le changement cumulatif du SDS de la taille [moyenne (SD)] par rapport à l'inclusion était de 3,37 (1,27).

### Fardeau lié au traitement

Dans une étude de phase 3 randomisée, en ouvert, en cross-over, menée auprès de 87 patients pédiatriques atteints de DHC, l'impact de somatrogon administré une fois par semaine (0,66 mg/kg/semaine) sur le fardeau lié au traitement a été comparé à celui de la somatropine administrée quotidiennement. Somatrogon a démontré une amélioration (réduction) significative du fardeau lié au traitement pour le patient, une amélioration (réduction) du fardeau lié au traitement pour le soignant, une plus grande commodité pour le patient, une plus grande intention d'observance et une préférence accrue du patient.

## Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ngenla dans tous les sous-groupes des patients pédiatriques traités à long-terme et présentant des troubles de la croissance dus à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'utilisation pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de somatrogon a été évaluée à l'aide d'une approche fondée sur la pharmacocinétique de population pour le somatrogon chez 42 patients pédiatriques (tranche d'âge de 3 à 15,5 ans) atteints de DHC.

### Absorption

Après injection sous-cutanée, les concentrations sériques ont augmenté lentement, la concentration maximale étant atteinte entre 6 à 18 heures après l'administration.

Chez les patients pédiatriques atteints de DHC, l'exposition au somatrogon augmente de manière proportionnelle à la dose pour les doses de 0,25 mg/kg/semaine, 0,48 mg/kg/semaine et 0,66 mg/kg/semaine. Il n'y a pas d'accumulation de somatrogon après une seule administration hebdomadaire. Chez les patients pédiatriques atteints de DHC, les concentrations maximales à l'état d'équilibre estimées par la pharmacocinétique de population après 0,66 mg/kg/semaine étaient de 636 ng/ml. Les patients testés positifs à l'ADA avaient une concentration moyenne à l'état d'équilibre supérieure d'environ 45 %.

### Distribution

Chez les patients pédiatriques atteints de DHC, le volume central apparent de distribution estimé par la pharmacocinétique de population était de 0,728 l/kg et le volume périphérique apparent de distribution était de 0,165 l/kg.

### Biotransformation

Le devenir métabolique de somatrogon serait un catabolisme protéique classique, avec récupération ultérieure des acides aminés et retour dans la circulation systémique.

### Élimination

Chez les patients pédiatriques atteints de DHC, la clairance apparente estimée par la pharmacocinétique de population était de 0,0317 l/h/kg. Les patients ayant été testés positifs aux ADA ont présenté une diminution d'environ 25,8 % de la clairance apparente. Avec une demi-vie effective estimée par la pharmacocinétique de population de 28,2 heures, somatrogon sera présent dans la circulation pendant environ 6 jours après la dernière dose.

### Populations particulières

#### *Âge, origine ethnique, sexe, poids corporel*

Sur la base des analyses pharmacocinétiques de population, l'âge, le sexe, la race et l'origine ethnique n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de somatrogon chez les patients pédiatriques atteints de DHC. L'exposition au somatrogon diminue avec l'augmentation du poids corporel. Cependant, la dose de somatrogon de 0,66 mg/kg/semaine fournit une exposition systémique adéquate pour obtenir une efficacité en toute sécurité sur l'intervalle de poids évalué dans les études cliniques.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de toxicité sur la reproduction et le développement ont été menées chez le rat avec du somatrogon administré par voie sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg (associées à des niveaux d'exposition environ 14 fois supérieurs à la dose maximale recommandée chez l'homme sur la base de l'aire sous la courbe (ASC)).

Le somatrogon a induit une augmentation de la durée du cycle œstral, de l'intervalle copulatoire et du nombre de corps jaunes chez les rates, mais n'a eu aucun effet sur les indices d'accouplement, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce.

Aucun effet du somatrogon n'a été observé sur le développement embryo-foetal.

Dans une étude sur le développement pré-postnatal, somatrogon a provoqué une augmentation du poids corporel moyen chez la première génération (F1 ; pour les deux sexes) ainsi qu'une augmentation de l'intervalle copulatoire moyen chez les femelles F1 à la dose la plus élevée (30 mg/kg), ce qui correspond à un allongement de la durée du cycle œstral ; cependant, aucun effet associé n'a été constaté sur les indices d'accouplement.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

## 6.1 Liste des excipients

Citrate trisodique dihydraté  
Acide citrique monohydraté  
L-Histidine  
Chlorure de sodium  
m-Crésol  
Poloxamère 188  
Eau pour préparations injectables

## 6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## 6.3 Durée de conservation

### Avant la première utilisation

3 ans entre 2 °C et 8 °C.

Avant la première utilisation, conserver Ngenla dans un réfrigérateur. Le stylo prérempli non ouvert peut être conservé temporairement jusqu'à 4 heures à des températures allant jusqu'à 32 °C.

### Après la première utilisation

28 jours.

Conserver dans un réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

Ne pas congeler.

**Conserver Ngenla avec le capuchon du stylo fixé afin de le protéger de la lumière.**

Ngenla peut être conservé à une température ambiante (jusqu'à 32 °C) pendant 4 heures au maximum à chaque injection, pour un maximum de 5 fois. Remettez Ngenla au réfrigérateur après chaque utilisation. N'exposez pas Ngenla à des températures supérieures à 32 °C et ne le laissez pas à température ambiante pendant plus de 4 heures à chaque utilisation. Le stylo Ngenla doit être jeté s'il a été utilisé 5 fois, s'il a été exposé à des températures supérieures à 32 °C ou s'il a été sorti du réfrigérateur pendant plus de 4 heures chaque fois qu'il a été utilisé.

**La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours à compter de la date de première utilisation du stylo prérempli, lorsque le stylo prérempli a été conservé entre 2 °C et 8 °C entre chaque utilisation.**

## 6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans un réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Ne pas congeler. Conserver Ngenla dans son emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

### Ngenla 24 mg solution injectable en stylo prérempli

Ce stylo prérempli multidose jetable, qui consiste en une cartouche (verre transparent de type I) scellée de façon permanente dans un stylo en plastique, contient 1,2 ml de somatrogon. La cartouche est fermée au fond par un bouchon en caoutchouc (bouchons en caoutchouc de type I) en forme de piston et au sommet par un bouchon en caoutchouc (bouchons en caoutchouc de type I) en forme de disque et scellée par un capuchon en aluminium. Le capuchon du stylo, le bouton de réglage de la dose et l'étiquette du stylo sont de couleur lilas.

La boîte contient 1 stylo prérempli.

### Ngenla 60 mg solution injectable en stylo prérempli

Ce stylo prérempli multidose jetable, qui consiste en une cartouche (verre transparent de type I) scellée de façon permanente dans un stylo en plastique, contient 1,2 ml de somatrogon. La cartouche est fermée au fond par un bouchon en caoutchouc (bouchons en caoutchouc de type I) en forme de piston et au sommet par un bouchon en caoutchouc (bouchons en caoutchouc de type I) en forme de disque et scellée par un capuchon en aluminium. Le capuchon du stylo, le bouton de réglage de la dose et l'étiquette du stylo sont de couleur bleue.

La boîte contient 1 stylo prérempli.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution doit être limpide et incolore à légèrement jaunâtre et ne présenter aucune particule. Ne pas injecter le médicament s'il est trouble, jaune foncé ou s'il contient des particules. Ne pas secouer, les secousses peuvent endommager le médicament.

Chaque stylo prérempli Ngenla est destiné à être utilisé par un seul patient. Un stylo prérempli Ngenla ne doit jamais être partagé entre plusieurs patients, même si l'aiguille a été changée.

Le stylo prérempli peut être utilisé jusqu'à 28 jours au maximum après la première utilisation et avant la date de péremption.

Ne pas congeler le médicament. Ne pas exposer à la chaleur (plus de 32 °C). Ne pas utiliser Ngenla s'il a été congelé ou exposé à la chaleur : le jeter.

### Préparation de la dose

Le stylo peut être utilisé directement une fois sorti du réfrigérateur. Pour une injection plus confortable, le stylo prérempli contenant la solution stérile de somatrogon peut être laissé à température ambiante jusqu'à 32 °C pendant 30 minutes maximum. La solution contenue dans le stylo doit être examinée pour vérifier l'absence de flocons, de particules et de coloration. Le stylo ne doit pas être secoué. Si des flocons, des particules ou une décoloration sont observés, le stylo ne doit pas être utilisé.

### Administration

Le site d'injection désigné doit être préparé comme indiqué dans le mode d'emploi. Il est recommandé d'alterner le site d'injection à chaque administration. Remplacez toujours le capuchon du stylo prérempli après chaque injection. Remettez Ngenla au réfrigérateur après chaque utilisation. Une nouvelle aiguille doit toujours être fixée avant l'utilisation. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées. L'aiguille d'injection doit être retirée après chaque injection et le stylo doit être rangé sans aiguille fixée. Cela empêche le blocage des aiguilles, toute contamination ou infection, ainsi qu'un écoulement de la solution et une erreur de dosage.

En cas de blocage des aiguilles (c.-à-d. que le liquide n'apparaît pas à la pointe de l'aiguille), les patients doivent suivre les instructions décrites dans le mode d'emploi accompagnant la notice.

Des aiguilles stériles sont nécessaires pour l'administration mais ne sont pas incluses. Ngenla peut être administré avec une aiguille de 4 mm à 8 mm et d'un calibre compris entre 30G et 32G.

Les instructions pour la préparation et l'administration du produit sont indiquées dans la notice et le mode d'emploi.

### Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Si le stylo prérempli est vide, s'il a été exposé à des températures supérieures à 32 °C, s'il a été sorti du réfrigérateur pendant plus de 4 heures à chaque utilisation, s'il a été utilisé 5 fois ou si cela fait plus de 28 jours qu'il a été ouvert, il doit être éliminé même s'il contient encore du médicament. Il se peut que le stylo contienne encore une petite quantité de la solution stérile de somatrogon après que toutes les doses aient été correctement administrées. Les patients doivent être informés de ne pas utiliser la solution restante, mais d'éliminer correctement le stylo.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 Février 2022

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

26/11/25

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments  
<https://www.ema.europa.eu>.

25K26