

# Ngenla

---

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ngenla 24 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen  
Ngenla 60 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Ngenla 24 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Eén ml oplossing bevat 20 mg somatrogon\*.  
Elke voorgevulde pen bevat 24 mg somatrogon in 1,2 ml oplossing.  
Met elke voorgevulde pen kan een dosis variërend van 0,2 mg tot 12 mg worden toegediend via een enkelvoudige injectie. De dosis kan worden ingesteld in stappen van 0,2 mg.

### Ngenla 60 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Eén ml oplossing bevat 50 mg somatrogon\*.  
Elke voorgevulde pen bevat 60 mg somatrogon in 1,2 ml oplossing.  
Met elke voorgevulde pen kan een dosis variërend van 0,5 mg tot 30 mg worden toegediend via een enkelvoudige injectie. De dosis kan worden ingesteld in stappen van 0,5 mg.

\*Geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO-cellen, *Chinese Hamster Ovary cells*).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

De oplossing is een heldere en kleurloze tot enigszins lichtgele oplossing met een pH van 6,6.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

Ngenla is geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten vanaf 3 jaar met een groeistoornis als gevolg van onvoldoende secretie van groeihormoon.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart en te worden gecontroleerd door artsen die gekwalificeerd en ervaren zijn in het stellen van de diagnose en het behandelen van pediatrische patiënten met groeihormoondeficiëntie (GHD).

### Dosering

De aanbevolen dosering is 0,66 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal per week toegediend door middel van een subcutane injectie.

Met elke voorgevulde pen kan de dosis, die wordt voorgeschreven door de arts, worden ingesteld en toegediend. De dosis mag naar boven of beneden worden afgerond, gebaseerd op de expertise van de arts over de individuele behoeften van de patiënt. Wanneer doses hoger dan 30 mg nodig zijn (d.w.z. bij een lichaamsgewicht > 45 kg), dienen twee injecties te worden toegediend.

### Startdosis voor patiënten die overschakelen van dagelijkse groeihormoongeneesmiddelen

Voor patiënten die overschakelen van dagelijkse groeihormoongeneesmiddelen, kan de wekelijkse behandeling met somatrogen worden gestart met een dosis van 0,66 mg/kg/week op de dag na hun laatste dagelijkse injectie.

### Dosistitratie

De dosis somatrogen kan zo nodig worden aangepast, gebaseerd op de groeisnelheid, bijwerkingen, het lichaamsgewicht en de serumconcentraties van insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1).

Bij controle op IGF-1 dienen de bloedafnames altijd 4 dagen na de voorgaande dosis plaats te vinden. Dosisaanpassingen dienen gericht te zijn op het bereiken van gemiddelde IGF-1 standaarddeviatiescore (SDS)-niveaus binnen het normale bereik, d.w.z. tussen -2 en +2 (bij voorkeur dicht bij 0 SDS).

Bij patiënten van wie de serumconcentraties IGF-1 meer dan 2 SDS hoger zijn dan de gemiddelde referentiewaarde voor hun leeftijd en geslacht, dient de dosis somatrogen te worden verlaagd met 15%. Bij sommige patiënten kan meer dan één dosisverlaging nodig zijn.

### Evaluatie van de behandeling en stopzetting

Evaluatie van werkzaamheid en veiligheid dient te worden overwogen met tussenpozen van ongeveer 6 tot 12 maanden en kan worden beoordeeld door evaluatie van auxologische parameters, biochemie (IGF-1, hormonen, glucosespiegels) en fase in puberteit. Routinecontrole van serum IGF-1 SDS-spiegels gedurende de behandeling wordt aanbevolen. Tijdens de puberteit dienen frequentere evaluaties te worden overwogen.

Wanneer er aanwijzingen zijn voor het sluiten van de epifyse groeischijven, dient de behandeling te worden stopgezet (zie rubriek 4.3). De behandeling dient ook te worden gestaakt bij patiënten die hun uiteindelijke lengte of bijna uiteindelijke lengte hebben bereikt, d.w.z. een jaarlijkse groeisnelheid < 2 cm/jaar of een botleeftijd > 14 jaar bij meisjes of > 16 jaar bij jongens.

### Gemiste dosis

Patiënten dienen hun dosis op een vaste dag toe te dienen. Indien er een dosis wordt gemist, dient somatrogen zo spoedig mogelijk te worden toegediend binnen 3 dagen na de gemiste dosis, en dient daarna het gebruikelijke doseringsschema van eenmaal per week te worden hervat. Indien er meer dan 3 dagen verstreken zijn, dient de gemiste dosis te worden overgeslagen en dient de volgende dosis op de gebruikelijke geplande dag te worden toegediend. In elk geval kunnen patiënten daarna hun gebruikelijke doseringsschema van eenmaal per week hervatten.

### Veranderen van de toedieningsdag

De dag van de wekelijkse toediening kan zo nodig worden veranderd, zolang de tijd tussen twee doses ten minste 3 dagen is. Na het kiezen van een nieuwe toedieningsdag dient de wekelijkse toediening te worden voortgezet.

### Speciale populaties

#### Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van somatrogen bij patiënten ouder dan 65 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Verminderde nierfunctie

Somatrogen is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

#### Verminderde leverfunctie

Somatrogen is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van somatrogen bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Somatrogon wordt toegediend via subcutane injectie.

Somatrogon dient te worden geïnjecteerd in de buik, de dijbenen, de billen of bovenarmen. De plaats van injectie dient bij elke toediening te worden afgewisseld om lipoatrofie te voorkomen (zie rubriek 4.8). Injecties in de bovenarmen en billen dienen door de verzorger te worden toegediend.

De patiënt en verzorger dienen getraind te worden zodat ze de toedieningsprocedure begrijpen ter ondersteuning van zelftoediening.

Indien meer dan één injectie nodig is om een volledige dosis toe te dienen, dient elke injectie te worden toegediend op een andere injectieplaats om lipoatrofie te voorkomen.

Somatrogon dient eenmaal per week te worden toegediend, elke week op dezelfde dag, op een willekeurig tijdstip van de dag.

*Ngenla 24 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen*

De voorgevulde pen levert doses van 0,2 mg tot 12 mg somatrogon in stappen van 0,2 mg (0,01 ml).

*Ngenla 60 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen*

De voorgevulde pen levert doses van 0,5 mg tot 30 mg somatrogon in stappen van 0,5 mg (0,01 ml).

Voor instructies over het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en aan het einde van de bijsluiter.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (zie rubriek 4.4) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gebaseerd op de ervaring met dagelijkse groeihormoongeneesmiddelen dient somatrogon niet te worden gebruikt bij aanwijzingen van tumoractiviteit. Intracranieële tumoren moeten inactief zijn en antitumorbehandeling dient voltooid te zijn voordat de behandeling met groeihormoon (GH) wordt gestart. De behandeling dient te worden stopgezet als er aanwijzingen zijn voor tumorgroei (zie rubriek 4.4).

Somatrogon dient niet te worden gebruikt om de groei te bevorderen bij kinderen met gesloten epifyseaire groeischijven.

Patiënten met een acute levensbedreigende ziekte die lijden aan complicaties na een openhartoperatie, buikoperatie, meervoudig trauma veroorzaakt door een ongeval, acute ademstilstand of vergelijkbare aandoeningen, dienen niet te worden behandeld met somatrogon (met betrekking tot patiënten die substitutietherapie ondergaan, zie rubriek 4.4).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren dienen de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

#### Overgevoeligheid

Ernstige systemische overgevoelighedsreacties (bijv. anafylaxie, angio-oedeem) zijn gemeld bij het dagelijkse gebruik van groeihormoongeneesmiddelen. Indien er een ernstige overgevoelighedsreactie optreedt, dient het gebruik van somatrogon onmiddellijk te worden stopgezet. Patiënten dienen onmiddellijk te worden behandeld volgens de standaardzorg en te worden gecontroleerd totdat de verschijnselen en symptomen verdwijnen (zie rubriek 4.3).

#### Hypoadrenalisme

Op basis van gepubliceerde gegevens kunnen patiënten die dagelijks groeihormoontherapie krijgen en die (een risico op) hypofysehormoondeficiëntie(s) hebben, een risico lopen op verlaagde serumcortisolspiegels en/of het ontmaskeren van centraal (secundair) hypoadrenalisme. Bovendien kunnen patiënten die worden behandeld met glucocorticoidsubstitutie voor eerder gediagnosticeerd hypoadrenalisme een verhoging van hun onderhouds- of stressdosis nodig hebben na aanvang van de behandeling met somatrogon (zie rubriek 4.5). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op verlaagde serumcortisolspiegels en/of op de noodzaak voor verhogingen van de glucocorticoiddosis bij degenen met bekend hypoadrenalisme (zie rubriek 4.5).

#### Verminderde schildklierfunctie

Groeihormoon verhoogt de extrathyreoïdale omzetting van T4 in T3 en kan zodanig beginnende hypothyreoïdie aan het licht brengen. Patiënten met reeds bestaande hypothyreoïdie dienen overeenkomstig te worden behandeld voordat de behandeling met somatrogon wordt gestart, zoals aangegeven op basis van klinische evaluatie. Aangezien hypothyreoïdie de respons op behandeling met groeihormoon verstoort, dienen patiënten hun schildklierfunctie regelmatig te laten controleren en dienen ze, indien nodig, substitutietherapie met schildklierhormoon te krijgen (zie rubriek 4.5 en 4.8).

#### Syndroom van Prader-Willi

Somatrogon is niet onderzocht bij patiënten met het syndroom van Prader-Willi. Somatrogon is niet geïndiceerd voor de langetermijnbehandeling van pediatrische patiënten met groei problemen als gevolg van genetisch bevestigd syndroom van Prader-Willi, tenzij ze ook de diagnose GHD hebben. Er zijn meldingen geweest van plotselinge dood na het starten van de behandeling met groeihormoon bij pediatrische patiënten met het syndroom van Prader-Willi die een of meer van de volgende risicofactoren vertoonden: ernstige obesitas, een voorgeschiedenis van bovensteluchtwegobstructie of slaapapneu, of niet-geïdentificeerde luchtweginfectie.

#### Verminderde glucosemetabolisme

Behandeling met groeihormoongeneesmiddelen kan de insulinegevoeligheid verminderen en hyperglykemie induceren. Aanvullende controle dient te worden overwogen bij patiënten die worden behandeld met somatrogon en die een glucose-intolerantie hebben, of extra risicofactoren voor diabetes. Bij patiënten die worden behandeld met somatrogon en diabetes mellitus hebben, is het mogelijk dat de hypoglykemische geneesmiddelen moeten worden aangepast (zie rubriek 4.5).

#### Neoplasma

Bij patiënten met een eerdere maligne ziekte dient speciale aandacht te worden besteed aan verschijnselen en symptomen van een recidief. Patiënten met reeds bestaande tumoren of groeihormoondeficiëntie als gevolg van een intracranieële laesie dienen routinematig te worden onderzocht op progressie of recidief van het onderliggende ziekteproces. Bij degenen die kanker in de kindertijd hebben overleefd, is een verhoogd risico op een tweede neoplasma gemeld bij patiënten die na hun eerste neoplasma met somatropine werden behandeld. Bij patiënten die werden behandeld met bestraling van het hoofd voor hun eerste neoplasma, waren intracranieële tumoren, in het bijzonder meningiomen, de vaakst voorkomende tweede neoplasmata.

#### Benigne intracranieële hypertensie

Intracranieële hypertensie (IH) met papiloedeem, ataxie, veranderingen in het gezichtsvermogen, hoofdpijn, nausea en/of braken is gemeld bij een klein aantal patiënten dat werd behandeld met groeihormoongeneesmiddelen. Bij aanvang van de behandeling en indien klinisch aangewezen, wordt een funduscopisch onderzoek aanbevolen. Bij patiënten met klinische of funduscopische aanwijzingen voor IH dient het gebruik van somatrogon tijdelijk te worden stopgezet. Momenteel zijn er onvoldoende aanwijzingen om een specifiek advies te geven over voortzetting van de behandeling met groeihormoon bij patiënten met verdwenen IH. Indien de behandeling met somatrogon opnieuw wordt gestart, dient de patiënt te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van IH.

#### Acute kritieke ziekte

Bij kritiek zieke volwassen patiënten met complicaties na een openhartoperatie, buikoperatie, meervoudig trauma veroorzaakt door een ongeval of acuut respiratoir falen was de mortaliteit hoger bij patiënten die dagelijks werden behandeld met 5,3 mg of 8 mg somatropine (d.w.z. 37,1 - 56 mg/week) in vergelijking met patiënten die placebo kregen, 42% versus 19%. Op basis van deze informatie dienen dergelijke patiënten niet met somatrogon te worden behandeld. Aangezien er geen informatie beschikbaar is over de veiligheid van groeihormoonsubstitutie therapie bij patiënten met acute kritieke ziekte, dienen de voordelen van voortzetting van de behandeling met somatrogon in deze situatie te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's. Bij alle patiënten die een andere of vergelijkbare acute kritieke ziekte ontwikkelen, dient het mogelijke voordeel van behandeling met somatrogon te worden afgewogen tegen het potentiële risico.

#### Pancreatitis

Hoewel het zelden voorkomt bij patiënten die worden behandeld met groeihormoongeneesmiddelen, dient pancreatitis te worden overwogen bij met somatrogon behandelde patiënten die tijdens de behandeling ernstige buikpijn krijgen.

#### Scoliose

Omdat somatrogon de groeisnelheid verhoogt, dient de patiënt tijdens de behandeling te worden gecontroleerd op verschijnselen van ontwikkeling of progressie van scoliose.

#### Epifysaire aandoeningen

Epifysaire aandoeningen, waaronder epifysiolyse van de heupkop, kunnen vaker optreden bij patiënten met endocriene aandoeningen of bij patiënten die snel groeien. Een kind dat tijdens de behandeling mank begint te lopen of klaagt over pijn in de heupen of knieën, dient zorgvuldig te worden geëvalueerd.

#### Behandeling met oraal oestrogeen

Oraal oestrogeen beïnvloedt de IGF-1-reactie op groeihormoon. Indien een vrouwelijke patiënt die somatrogon gebruikt, start of stopt met een behandeling met een oraal oestrogeen, dient de IGF-1-waarde te worden gecontroleerd om te bepalen of de dosis groeihormoon aangepast dient te worden om de serumconcentraties IGF-1 binnen de normale waarden te houden (zie rubriek 4.2). Bij vrouwelijke patiënten die worden behandeld met een oraal oestrogeen kan een hogere dosis somatrogon nodig zijn om het behandelingsdoel te bereiken (zie rubriek 4.5).

#### Hulpstoffen

##### *Natriumgehalte*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

##### *Metacresol*

Myositis is een zeer zelden voorkomende bijwerking die verband kan houden met het conserveermiddel metacresol. In het geval van myalgie of disproportionele pijn op de injectieplaats dient myositis te worden overwogen en bij bevestiging dienen andere groeihormoongeneesmiddelen zonder metacresol te worden gebruikt.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij kinderen.

### Glucocorticoïden

Gelijktijdige behandeling met glucocorticoïden kan de groeibevorderende effecten van somatogon remmen. Patiënten met adrenocorticotroop hormoon (ACTH)-deficiëntie dienen hun behandeling met glucocorticoïdsuppletie zorgvuldig te laten aanpassen om een remmend effect op de groei te vermijden. Daarom dienen patiënten die worden behandeld met glucocorticoïden hun groei zorgvuldig te laten controleren, om de mogelijke impact van de behandeling met glucocorticoïden op de groei te beoordelen.

Groeihormoon vermindert de omzetting van cortison in cortisol en kan een eerder niet-ontdekt centraal hypoadrenalisme aan het licht brengen of lage doses glucocorticoïdsuppletie ineffectief maken (zie rubriek 4.4).

### Insuline en hypoglykemische geneesmiddelen

Bij patiënten met diabetes mellitus die een behandeling met geneesmiddelen nodig hebben, is het mogelijk dat de dosis insuline en/of orale/injecteerbare hypoglykemische geneesmiddelen moet worden aangepast wanneer een behandeling met somatogon wordt gestart (zie rubriek 4.4).

### Schildklier geneesmiddelen

Behandeling met dagelijks groeihormoon kan eerder niet-geïdentificeerde of subklinische centrale hypothyreoïdie aan het licht brengen. Behandeling met thyroxinesuppletie moet mogelijk worden gestart of aangepast (zie rubriek 4.4).

### Behandeling met oraal oestrogeen

Bij vrouwelijke patiënten die worden behandeld met een oraal oestrogeen kan een hogere dosis somatogon nodig zijn om het behandelingsdoel te bereiken (zie rubriek 4.4).

### Door cytochroom P450 gemetaboliseerde producten

Er is met somatogon geen onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd. Somatogon blijkt *in vitro* expressie van CYP3A4-mRNA te induceren. De klinische significantie hiervan is onbekend. Onderzoek met andere humaan groeihormoon (hGH)-receptoragonisten dat werd uitgevoerd bij kinderen en volwassenen met groeihormoondeficiëntie en gezonde oudere mannen, wijst erop dat toediening de klaring kan verhogen van stoffen waarvan bekend is dat ze door cytochroom P450-iso-enzymen worden gemetaboliseerd, met name door CYP3A. De klaring van stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijv. geslachtssteroiden, corticosteroiden, anticonvulsiva en ciclosporine) kan verhoogd zijn en zou kunnen leiden tot een lagere blootstelling aan deze stoffen.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van somatogon bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Ngenla wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of somatogon/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met somatogon moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Het risico op onvruchtbaarheid bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen of mannen die kinderen kunnen verwekken, is niet onderzocht bij de mens. In een onderzoek bij ratten was de vruchtbaarheid bij mannetjes en vrouwtjes niet aangetast (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ngenla heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen na behandeling met somatrogon zijn injectieplaatsreacties (ISR's, *injection site reactions*) (25,1%), hoofdpijn (10,7%) en pyrexie (10,2%).

### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Veiligheidsgegevens zijn verkregen uit het fase 2-, multicentrische veiligheids- en dosisbepalingsonderzoek, en het fase 3-, multicentrische hoofdonderzoek naar non-inferioriteit bij kinderen met GHD (zie rubriek 5.1). De gegevens weerspiegelen de blootstelling aan somatrogon bij 265 patiënten die eenmaal per week somatrogon kregen toegediend (0,66 mg/kg/week).

Tabel 1 geeft de bijwerkingen van somatrogon binnen de systeem/orgaanklasse (SOC, *system organ class*) weer. De bijwerkingen die in de onderstaande tabel staan vermeld, worden weergegeven per SOC en frequentie categorie, waarbij de frequenties zijn gedefinieerd met de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), of frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 1. Bijwerkingen**

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie Eosinofilie				
Endocriene aandoeningen		Hypothyreoïdie	Bijnierinsufficiëntie			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn					
Oogaandoeningen		Allergische conjunctivitis				
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huiduitslag gegeneraliseerd			Lipoatrofie*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie Pijn in extremiteit				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreacties <sup>a</sup> Pyrexie					

\* Zie rubriek 4.2

a Injectieplaatsreacties omvatten het volgende: pijn, erytheem, pruritus, zwelling, verharding, kneuzing, hemorragie, warmte, hypertrofie, ontsteking, misvorming, urticaria op de injectieplaats.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Reacties op de injectieplaats

In het klinische fase 3-onderzoek werd actief gezocht naar ISR's te melden gedurende het verloop van het onderzoek. In de meeste gevallen waren lokale ISR's meestal van voorbijgaande aard, traden deze hoofdzakelijk op in de eerste 6 maanden van de behandeling en waren deze licht van ernst; de ISR's begonnen gemiddeld op de dag van de injectie en hadden een gemiddelde duur van  $< 1$  dag. Hieronder werden pijn, erytheem, pruritus, zwelling, verharding, kneuzing, hypertrofie, ontsteking en warmte op de injectieplaats gemeld bij 43,1% van de patiënten die werden behandeld met somatrogon vergeleken met 25,2% van de patiënten die dagelijkse injecties met somatropine kregen toegediend.

In de langetermijn-OLE-periode van het klinische fase 3-onderzoek waren lokale ISR's qua aard en ernst vergelijkbaar, en werden ze vroeg gemeld bij proefpersonen die overschakelden van behandeling met somatropine naar behandeling met somatrogon. ISR's werden gemeld bij 18,3% van de patiënten die oorspronkelijk werden behandeld met somatrogon in het hoofdonderzoek en die de behandeling voortzetten in het OLE-gedeelte van het onderzoek, en evenzo werden ze gemeld bij 37% van de patiënten die oorspronkelijk werden behandeld met somatropine en die in het OLE-gedeelte van het onderzoek werden overgezet op behandeling met somatrogon.

#### *Immunogeniciteit*

In het hoofdonderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid testten van de 109 proefpersonen die werden behandeld met somatrogon 84 proefpersonen (77,1%) positief op antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA's, *anti-drug antibodies*). Bij de vorming van antilichamen werden geen klinische of veiligheidseffecten waargenomen.

*Overige bijwerkingen van somatropine kunnen worden beschouwd als klasse-effecten, zoals:*

- Neoplasma's, benigne en maligne: (zie rubriek 4.4).
- Voedings- en stofwisselingsstoornissen: diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.4).
- Zenuwstelselaandoeningen: benigne intracraniale hypertensie (zie rubriek 4.4), paresthesie.
- Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen: myalgie.
- Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: gynaecomastie.
- Huid- en onderhuidaandoeningen: huiduitslag, urticaria en pruritus.
- Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: perifeer oedeem, gezichtsedeem.
- Maagdarmstelselaandoeningen: pancreatitis (zie rubriek 4.4).

#### *Metacresol*

Dit geneesmiddel bevat metacresol, hetgeen kan bijdragen aan pijnlijke injecties (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

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

## 4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses somatrogon hoger dan 0,66 mg/kg/week zijn niet onderzocht.

Gebaseerd op de ervaring met dagelijkse groeihormoongeneesmiddelen kan een kortdurende overdosering eerst leiden tot hypoglykemie en vervolgens tot hyperglykemie. Langdurige overdosering kan leiden tot verschijnselen en symptomen van gigantisme en/of acromegalie die overeenkomen met de effecten van een overmaat aan groeihormoon.

De behandeling van overdosering met somatrogon dient te bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofyse- en hypothalamushormonen en verwante verbindingen, somatropine en somatropine-agonisten, ATC-code: H01AC08.

#### Werkingsmechanisme

Somatrogon is een glycoproteïne dat is opgebouwd uit de aminozuursequentie van hGH met één kopie van het C-terminale peptide (CTP) van de bèta-keten van humaan choriongonadotrofine (hCG) aan de N-terminus en twee kopieën van CTP (in tandem) aan de C-terminus. De glycosylering en CTP-domeinen zijn verantwoordelijk voor de halfwaardetijd van somatrogon, die wekelijks toediening mogelijk maakt.

Somatrogon bindt aan de GH-receptor en start een signaaltransductiecascade die leidt tot veranderingen in de groei en het metabolisme. Overeenkomend met GH-siginaaltransductie leidt binding van somatrogon tot activering van de STAT5b-siginaaltransductieroute en wordt de serumconcentratie IGF-1 verhoogd. Er is gebleken dat IGF-1 op een dosisafhankelijke manier wordt verhoogd tijdens behandeling, waarbij somatrogon het klinische effect gedeeltelijk medieert. Als gevolg daarvan stimuleren GH en IGF-1 metabole veranderingen en lineaire groei, en verhogen ze de groeisnelheid bij kinderen met GHD.

## Farmacodynamische effecten

In klinische onderzoeken verhoogt somatrogon IGF-1. Er zijn farmacodynamische evaluaties uitgevoerd ongeveer 96 uur na toediening van de dosis om de gemiddelde standaarddeviatiescore (SDS) voor IGF-1 te beoordelen over het toedieningsinterval. Deze hebben aangetoond dat de IGF-1-waarden bij behandelde proefpersonen na één maand behandeling waren genormaliseerd.

### Water- en mineralenmetabolisme

Somatrogon induceert de retentie van fosfor.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van somatrogon voor de behandeling van kinderen vanaf 3 jaar en adolescenten met GHD werden geëvalueerd in twee multicentrische, gerandomiseerde, open-label, gecontroleerde klinische onderzoeken. Beide onderzoeken omvatten een 12 maanden durende hoofdonderzoeksperiode waarin eenmaal per week somatrogon werd vergeleken met eenmaal per dag toegediende somatropine, gevolgd door een enkelarmige OLE-periode waarin alle patiënten eenmaal per week somatrogon kregen toegediend. Het primaire werkzaamheidseindpunt voor beide onderzoeken was de jaarlijkse lengtegroeisnelheid (HV, *height velocity*) na 12 maanden behandeling. Andere eindpunten die wijzen op inhaalgroei, zoals een verandering in lengte-SDS ten opzichte van de uitgangssituatie en lengte-SDS werden ook geëvalueerd in beide onderzoeken.

In het multicentrische fase 3-hoofdonderzoek naar non-inferioriteit werden de veiligheid en werkzaamheid van de dosis van 0,66 mg/kg/week somatrogon vergeleken met 0,034 mg/kg/dag somatropine bij 224 kinderen met GHD in de prepuberteit. De gemiddelde leeftijd in alle behandelingsgroepen samen was 7,7 jaar (min. 3,01; max. 11,96), 40,2% van de patiënten was > 3 jaar tot ≤ 7 jaar, 59,8% was > 7 jaar. 71,9% van de patiënten was mannelijk en 28,1% was vrouwelijk. In dit onderzoek was 74,6% van de patiënten Kaukasisch, 20,1% was Aziatisch en 0,9% was Afrikaans. De ziektekenmerken in de uitgangssituatie waren in beide behandelingsgroepen in evenwicht. Ongeveer 68% van de patiënten had piekplasmawaarden voor GH van ≤ 7 ng/ml en de gemiddelde lengte was kleiner dan -2 SDS.

Eenmaal per week somatrogon was non-inferieur gebaseerd op de HV bij 12 maanden vergeleken met eenmaal per dag toegediende somatropine (zie tabel 2). Eenmaal per week somatrogon veroorzaakte ook een stijging in IGF-1 SDS-waarden, van een gemiddelde van -1,95 in de uitgangssituatie tot een gemiddelde van 0,65 bij 12 maanden.

**Tabel 2. Werkzaamheid van somatrogon vergeleken met somatropine bij kinderen met GHD op maand 12**

Behandelingsparameter	Behandelingsgroep		Verskil LSM (95%-BI)
	Somatrogon (N=109)	Somatropine (N=115)	
	Schatting LSM	Schatting LSM	
Lengtegroeisnelheid (cm/jr)	10,10	9,78	0,33 (-0,24; 0,89)
Standaarddeviatiescore lengte	-1,94	-1,99	0,05 (-0,06; 0,16)
Verandering in standaarddeviatiescore lengte t.o.v. uitgangssituatie	0,92	0,87	0,05 (-0,06; 0,16)

Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval; GHD=groeihormoondeficiëntie; LSM=kleinste-kwadratengemiddelde (*least square mean*); N=aantal patiënten gerandomiseerd en behandeld.

In de open-label extensieperiode van het fase 3-hoofdonderzoek kregen 91 patiënten 0,66 mg/kg/week somatrogon gedurende ten minste 2 jaar en verstrekten zij gegevens over hun lengte. Er werd een progressieve toename in lengte-SDS ten opzichte van de uitgangssituatie waargenomen na 2 jaar [cumulatieve verandering in gemiddelde lengte-SDS (SD) = 1,38 (0,78), mediaan = 1,19 (spreiding: 0,2; 4,9)].

In het fase 2-, multicentrische veiligheids- en dosisbepalingsonderzoek kregen 31 patiënten maximaal 0,66 mg/kg/week somatrogon gedurende maximaal 7,7 jaar. Bij de laatste beoordeling bedroeg de lengte-SDS [gemiddelde (SD)] -0,39 (0,95) en de cumulatieve verandering in lengte-SDS [gemiddelde (SD)] ten opzichte van de uitgangssituatie 3,37 (1,27).

### Behandelingslast

In een fase 3-, gerandomiseerd, open-label cross-overonderzoek bij 87 kinderen met GHD werd de impact van eenmaal per week toegediende somatrogon (0,66 mg/kg/week) op de behandelingslast vergeleken met dagelijkse somatropine. Eenmaal per week toegediende somatrogon liet een significante verbetering (afname) in de behandelingslast voor de patiënt zien, een verbeterde (afgenomen) behandelingslast voor de verzorger, een groter gemak voor de patiënt, meer bereidheid tot therapietrouw, en een grotere voorkeur van de patiënt.

## Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ngenla in alle subgroepen van pediatrie patiënten voor de langdurige behandeling van kinderen met een groeistoornis als gevolg van onvoldoende secretie van groeihormoon (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van somatrogon werd beoordeeld met een populatiefarmacokinetische methode voor somatrogon bij 42 kinderen (spreiding leeftijd 3-15,5 jaar) met GHD.

### Absorptie

Na subcutane injectie stegen de serumconcentraties langzaam, waarbij het maximum 6 tot 18 uur na de toediening werd bereikt.

De blootstelling aan somatrogon stijgt evenredig met de dosis bij kinderen met GHD voor doses van 0,25 mg/kg/week, 0,48 mg/kg/week en 0,66 mg/kg/week. Er is geen accumulatie van somatrogon na eenmaal per week toedienen. Bij de populatiefarmacokinetiek werd geschat dat de *steady-state* piekconcentratie na 0,66 mg/kg/week bij kinderen met GHD 636 ng/ml bedroeg. Patiënten die positief testten op ADA hadden een ongeveer 45% hogere *steady-state* gemiddelde concentratie.

### Distributie

Bij kinderen met GHD werd bij de populatiefarmacokinetiek geschat dat het schijnbare centrale distributievolume 0,728 l/kg bedroeg en het schijnbare perifere distributievolume 0,165 l/kg.

### Biotransformatie

Het metabolisme van somatrogon is vermoedelijk klassiek proteïne-katabolisme, met daaropvolgende terugresorptie van de aminozuren en terugkeer in de systemische bloedsomloop.

### Eliminatie

Bij kinderen met GHD werd bij de populatiefarmacokinetiek geschat dat de schijnbare klaring 0,0317 l/u/kg bedroeg. Patiënten die positief testten op ADA's hadden een afname van ongeveer 25,8% in de schijnbare klaring. Bij de populatiefarmacokinetiek werd geschat dat de effectieve halfwaardetijd 28,2 uur is, zodat somatrogon ongeveer 6 dagen na de laatste dosis in de bloedsomloop aanwezig is.

### Speciale populaties

#### *Leeftijd, etnische afkomst, geslacht, lichaamsgewicht*

Gebaseerd op populatiefarmacokinetische analyses hebben leeftijd, geslacht, etnische afkomst en etniciteit geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van somatrogon bij kinderen met GHD. De blootstelling aan somatrogon neemt af bij een stijging van het lichaamsgewicht. De dosis somatrogon van 0,66 mg/kg/week geeft voldoende systemische blootstelling om op een veilige manier werkzaamheid te bereiken over het gewichtsbereik dat in de klinische onderzoeken werd onderzocht.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Er werden onderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd bij ratten waarbij somatrogon subcutaan werd toegediend in doses van maximaal 30 mg/kg (geassocieerd met blootstellingsniveaus van ongeveer 14 keer de maximale aanbevolen dosis bij de mens gebaseerd op de AUC).

Somatrogon induceerde een toename in de lengte van de oestruscyclus, het copulatie-interval en het aantal corpora lutea bij vrouwtjesratten, maar had geen effecten op de paringsindexen, vruchtbaarheid of vroege embryonale ontwikkeling.

Er werden geen effecten van somatrogon op de embryofetale ontwikkeling waargenomen.

In een onderzoek naar pre-postnatale ontwikkeling veroorzaakte somatrogon een toename in het gemiddelde lichaamsgewicht van eerste generatie (F1, *first generation*) dieren (beide geslachten), evenals een toename van het gemiddelde copulatie-interval bij F1-vrouwtjes bij de hoogste dosis (30 mg/kg), hetgeen overeenkwam met een langere lengte van de oestruscyclus; er waren echter geen geassocieerde effecten op de paringsindexen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Trinatriumcitraatdihydraat  
Citroenzuurmonohydraat  
L-histidine  
Natriumchloride  
m-cresol  
Poloxameer 188  
Water voor injecties

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## 6.3 Houdbaarheid

### Vóór het eerste gebruik

3 jaar bij 2 °C tot 8 °C.

Bewaar Ngenla vóór het eerste gebruik in de koelkast. De ongeopende voorgevulde pen mag gedurende maximaal 4 uur tijdelijk bij een temperatuur van maximaal 32 °C worden bewaard.

### Na het eerste gebruik

28 dagen.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

**Ngenla bewaren met de dop op de pen ter bescherming tegen licht.**

Ngenla kan maximaal 4 uur bij kamertemperatuur (tot 32 °C) worden bewaard bij elke injectie, tot een maximum van 5 toedieningen. Plaats Ngenla na elk gebruik terug in de koelkast. Ngenla niet blootstellen aan temperaturen boven 32 °C en niet langer dan 4 uur op kamertemperatuur laten bij elk gebruik. De Ngenla-pen dient te worden weggegooid als deze 5 keer is gebruikt, als deze blootgesteld is geweest aan temperaturen hoger dan 32 °C of als deze langer dan 4 uur uit de koelkast is geweest bij elk gebruik.

**De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 28 dagen vanaf de datum van het eerste gebruik van de voorgevulde pen, wanneer de pen is bewaard bij 2 °C tot 8 °C tussen elk gebruik.**

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Ngenla in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na het eerste gebruik, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

### Ngenla 24 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Deze voorgevulde multidoserings-wegwerppen, die bestaat uit een patroon (helder type I-glas) die permanent is afgedicht in een plastic pen, bevat 1,2 ml somatrogon. De patroon is onderaan afgesloten met een rubber stop (type I-rubber afdichtingen) in de vorm van een plunjer en bovenaan met een rubber stop (type I-rubber afdichtingen) in de vorm van een schijf en afgesloten met een aluminium dop. De dop van de pen, de dosisknop en het etiket op de pen zijn lila van kleur.

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde pen.

### Ngenla 60 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Deze voorgevulde multidoserings-wegwerppen, die bestaat uit een patroon (helder type I-glas) die permanent is afgedicht in een plastic pen, bevat 1,2 ml somatrogon. De patroon is onderaan afgesloten met een rubber stop (type I-rubber afdichtingen) in de vorm van een plunjer en bovenaan met een rubber stop (type I-rubber afdichtingen) in de vorm van een schijf en afgesloten met een aluminium dop. De dop van de pen, de dosisknop en het etiket op de pen zijn blauw van kleur.

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde pen.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing dient eruit te zien als een heldere en kleurloze tot enigszins lichtgele oplossing en dient vrij te zijn van deeltjes. Het geneesmiddel niet injecteren als het troebel of donkergeel is, of als het deeltjes bevat. Niet schudden, schudden kan het geneesmiddel schade toebrengen.

Elke Ngenla voorgevulde pen is voor gebruik door één patiënt. Een Ngenla voorgevulde pen mag nooit met andere patiënten worden gedeeld, zelfs niet als de naald wordt vervangen.

De voorgevulde pen dient enkel gebruikt te worden binnen 28 dagen na het eerste gebruik en voor de uiterste houdbaarheidsdatum.

Het geneesmiddel niet in de vriezer bewaren. Niet blootstellen aan warmte (hoger dan 32 °C). Ngenla niet gebruiken als het bevroren is geweest of blootgesteld aan warmte. In dat geval weggooien.

### Vorbereiding van de dosis

De pen mag rechtstreeks uit de koelkast worden gebruikt. Voor een comfortabelere injectie mag de voorgevulde pen met de steriele oplossing somatrogon gedurende maximaal 30 minuten op kamertemperatuur van maximaal 32 °C komen. De oplossing in de pen dient te worden geïnspecteerd op vlokken, deeltjes en verkleuring. De pen mag niet worden geschud. Indien er vlokken, deeltjes of verkleuring worden waargenomen, dient de pen niet gebruikt te worden.

### Toediening

De aangegeven injectieplaats dient te worden voorbereid zoals vermeld in de instructies voor gebruik. Er wordt aanbevolen om de injectieplaats bij elke toediening af te wisselen. Indien de pen in gebruik is, dient de dop van de pen na elke injectie altijd op de voorgevulde pen te worden teruggeplaatst. Plaats Ngenla na elk gebruik terug in de koelkast. Vóór gebruik dient altijd een nieuwe naald te worden bevestigd. Naalden mogen niet worden hergebruikt. De injectienaald dient na elke injectie te worden verwijderd en de pen dient te worden bewaard zonder naald erop bevestigd. Dit kan verstopte naalden, besmetting, infectie, lekken van de oplossing en onnauwkeurige dosering voorkomen.

In het geval van verstopte naalden (d.w.z. de vloeistof verschijnt niet bij de punt van de naald) dienen de patiënten de instructies te volgen die staan beschreven in de bij de bijsluiters meegeleverde instructies voor gebruik.

Voor de toediening zijn steriele naalden nodig, maar deze worden niet meegeleverd. Ngenla kan worden toegediend met een naald van naald van 4 mm tot 8 mm en tussen 30 gauge en 32 gauge.

Instructies voor de voorbereiding en toediening van het product worden gegeven in de bijsluiters en in de instructies voor gebruik.

### Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Indien de voorgevulde pen leeg is, blootgesteld is geweest aan temperaturen hoger dan 32 °C, bij elk gebruik langer dan 4 uur uit de koelkast is geweest, 5 keer is gebruikt, of als er meer dan 28 dagen na het eerste gebruik zijn verstreken, dient de pen te worden weggegooid, ook als deze ongebruikt geneesmiddel bevat. Nadat alle doses correct zijn gegeven, kan er een kleine hoeveelheid steriele somatrogon-oplossing in de pen achterblijven. Patiënten dienen de instructie te krijgen de resterende oplossing niet te gebruiken, maar de pen op de juiste manier weg te gooien.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 2022

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26/11/25

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau  
<https://www.ema.europa.eu>.

25K26