



Genryzon®
somatrogona

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Genryzon®

Nome genérico: somatrogona

APRESENTAÇÕES

Genryzon® 24 mg contém 1 caneta aplicadora preenchida com 1,2 ml de solução injetável (20 mg/mL).

Genryzon® 60 mg contém 1 caneta aplicadora preenchida com 1,2 ml de solução injetável (50 mg/mL).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA SUBCUTÂNEA

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

24 mg: Cada caneta aplicadora com 1,2 mL contém o equivalente a 24 mg (20 mg/mL) de somatrogona

Excipientes: ácido cítrico monoidratado, L-histidina, metacresol, citrato de sódio di-hidratado, poloxâmer 188, cloreto de sódio e água para injetáveis.

60 mg: Cada caneta aplicadora com 1,2 mL contém o equivalente a 60 mg (50 mg/mL) de somatrogona

Excipientes: ácido cítrico monoidratado, L-histidina, metacresol, citrato de sódio di-hidratado, poloxâmer 188, cloreto de sódio e água para injetáveis.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Genryzon® é indicado para o tratamento de crianças e adolescentes a partir dos 3 anos de idade com distúrbios do crescimento devido à secreção insuficiente de hormônio do crescimento (GH).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados dos estudos clínicos sobre a eficácia

A segurança e eficácia de Genryzon® para o tratamento de pacientes pediátricos com deficiência de hormônio do crescimento (DGH) foram avaliadas em dois estudos clínicos abertos controlados randomizados multicêntricos. Ambos os estudos incluíram um período principal de estudo de 12 meses que comparou Genryzon® uma vez por semana com Genotropin® administrado uma vez ao dia seguido de um período de extensão aberta (OLE) de braço único, durante o qual todos os pacientes receberam Genryzon® uma vez por semana. O endpoint primário de eficácia para ambos os estudos foi velocidade de crescimento (VC) anualizada após 12 meses de tratamento. Outros endpoints que refletem recuperação de crescimento, como alteração no valor do desvio padrão (SDS) de altura em relação à avaliação inicial e SDS de altura também foram avaliados em ambos os estudos.

Em um estudo inicial de determinação de dose e de segurança, 53 pacientes pediátricos com DGH foram randomizados e tratados com uma de três doses de Genryzon® uma vez por semana [0,25 mg/kg/semana (N=13), 0,48 mg/kg/semana (N=15), 0,66 mg/kg/semana (N=14)] ou com Genotropin® administrado uma vez ao dia [(0,034 mg/kg/dia (N=11)]. A VC anual de 0,66 mg/kg/semana de Genryzon® foi comparável ao Genotropin® administrado uma vez ao dia após 12 meses de tratamento (11,4 cm/ano [intervalo de confiança (IC) de 95%: 9,2, 13,7]; (12,5 cm/ano [IC de 95%: 11,0, 13,9]), respectivamente. Durante a OLE, 37 pacientes receberam 0,66 mg/kg/semana de Genryzon® por, no mínimo, cinco anos. Foi observado um ganho progressivo no SDS de altura desde a avaliação inicial em cinco anos (alteração cumulativa na média do SDS de altura (SD)=3,11 (1,18), mediana=2,86).

A dose de 0,66 mg/kg/semana de Genryzon® foi novamente avaliada em um estudo definitivo de segurança e eficácia em 224 pacientes pediátricos pré-púberes com DGH. Os pacientes foram randomizados e tratados com Genryzon® uma vez por semana (N=109) ou Genotropin® administrado uma vez ao dia (N=115) a uma dose de 0,034 mg/kg/dia. Genryzon® uma vez por semana resultou em uma VC não inferior em 12 meses na comparação com o Genotropin® administrado uma vez ao dia. O crescimento de recuperação, conforme refletido por uma alteração no SDS de altura desde a avaliação inicial foi numericamente superior para Genryzon® (vide Tabela 1). Genryzon® uma vez por semana também produziu um aumento nos valores do SDS do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), de uma média de -1,95 na avaliação inicial para uma média de 0,65 em 12 meses.

Tabela 1. Eficácia de Genryzon® comparado ao Genotropin® em pacientes pediátricos com DGH no mês 12

Parâmetro do tratamento	Grupo de tratamento		Diferença do MMQ (IC de 95%)
	Genryzon® (N=109)	Genotropin® (N=115)	
	Estimativa MMQ	Estimativa MMQ	
Velocidade de crescimento (cm/ano)	10,10	9,78	0,33 (-0,24, 0,89)
Valor do desvio padrão da altura	-1,94	-1,99	0,05 (-0,06, 0,16)
Alteração no valor do desvio padrão da altura desde a avaliação inicial	0,92	0,87	0,05 (-0,06, 0,16)

Abreviações: IC=intervalo de confiança; DGH=deficiência de hormônio do crescimento; MMQ=método dos mínimos quadrados; N=número de pacientes randomizados e tratados.

No estudo definitivo de segurança e eficácia, a idade média em todos os grupos de tratamento foi de 7,7 anos (mín. 3,01, máx. 11,96), 40,2% dos pacientes tinham > 3 anos a ≤ 7 anos, 59,8% tinham > 7 anos. 71,9% dos pacientes eram do sexo masculino e 28,1% do sexo feminino. Nesse estudo, 74,6% dos pacientes eram brancos, 20,1% eram asiáticos e 0,9% eram negros. As características da doença basal foram equilibradas entre ambos os grupos de



tratamento. Aproximadamente 68% dos pacientes tinham níveis plasmáticos de pico de hormônio do crescimento (GH) de ≤ 7 ng/mL, sendo que a altura média estava abaixo do SDS de -2.

Os eventos adversos por todas as causalidades relatados com maior frequência que ocorreram em $\geq 5\%$ dos participantes em qualquer grupo de tratamento foram dor no local da injeção, nasofaringite, cefaleia, pirexia, tosse, eritema no local da injeção, vômito, bronquite, artralgia, aumento da fosfoquinase creatinina no sangue, anemia, faringite, hipotireoidismo, otite média, dor de ouvido, dor orofaríngea, rinite, mordedura artrópode, prurido no local da injeção, dor abdominal superior e amigdalite.

Carga do tratamento

O impacto do Genryzon® administrado uma vez por semana (0,66 mg/kg/semana) na carga do tratamento foi comparado com Genotropin® diário em um estudo de fase 3 randomizado, aberto e cruzado em 87 pacientes pediátricos com DGH. Genryzon® administrado uma vez por semana demonstrou uma carga do tratamento significativamente menor, avaliada como a diferença no escore total de Interferência na Vida geral média, em comparação com Genotropin® administrado uma vez por dia.

A experiência de tratamento com Genryzon® resultou em carga do tratamento menor para o cuidador, maior conveniência para os pacientes, maior intenção de cumprir e preferência dos pacientes por um regime de administração de uma vez por semana em comparação com Genotropin® administrado uma vez por dia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

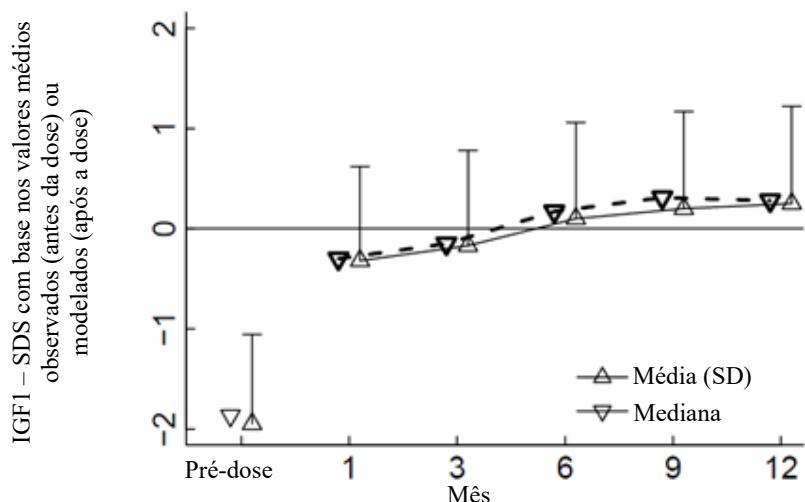
A somatrogona é uma glicoproteína produzida nas células do ovário de hamster chinês (CHO) pela tecnologia do DNA recombinante. Ela é composta pela sequência de aminoácidos do hormônio do crescimento humano (hGH) com uma cópia do peptídeo C-terminal (CTP) da cadeia beta da gonadotrofina coriônica humana (hCG) na região N-terminal e duas cópias de CTP (em tandem) na região C-terminal. Os domínios CTP e de glicosilação são responsáveis pela meia-vida da somatrogona, o que permite uma dosagem semanal.

A somatrogona se liga ao receptor do GH e inicia uma cascata de transdução de sinal que culmina em alterações no crescimento e no metabolismo. Consistente com a sinalização do GH, a ligação da somatrogona leva à ativação da via de sinalização STAT5b e aumenta a concentração sérica do IGF-1. Foi descoberto que o IGF-1 aumenta de forma dependente de dose durante o tratamento com somatrogona mediando parcialmente o efeito clínico. Como resultado, o GH e o IGF-1 estimulam alterações metabólicas, o crescimento linear e aumentam a velocidade do crescimento em pacientes pediátricos com DGH.

Efeitos farmacodinâmicos

A somatrogona aumenta o IGF-1. Foram realizadas avaliações farmacodinâmicas aproximadamente 96 horas após a administração da dose a fim de avaliar a média de SDS do IGF-1 durante o intervalo entre as doses (vide Figura 1).

Figura 1. Perfis do SDS modelado do IGF-1 em pacientes pediátricos com DGH durante 12 meses de tratamento com somatrogona



Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética da somatrogona foi avaliada utilizando uma abordagem farmacocinética populacional para Genryzon® em 42 pacientes pediátricos (faixa etária de 3-15,5 anos de idade) com DGH.

Absorção

Após a injeção subcutânea (SC), as concentrações séricas aumentaram lentamente, com pico entre 6 e 18 horas após a administração.

Em pacientes pediátricos com DGH, a exposição à somatrogona aumenta de maneira proporcional à dose para doses de 0,25 mg/kg/semana, 0,48 mg/kg/semana e 0,66 mg/kg/semana. Não há acúmulo de somatrogona após administração uma vez por semana. Em pacientes pediátricos com DGH, as concentrações de pico em estado estável estimadas por farmacocinética populacional média após 0,66 mg/kg/semana foram de 690 ng/mL.

Distribuição

Em pacientes pediátricos com DGH, o volume de distribuição principal aparente estimado da farmacocinética populacional média foi de 0,812 L/kg e o volume periférico aparente de distribuição foi de 0,169 L/kg.

Metabolismo

Acredita-se que o destino metabólico da somatrogona seja o catabolismo clássico de proteína, com recuperação subsequente dos aminoácidos e retorno à circulação sistêmica.

Eliminação

Em pacientes pediátricos com DGH, a depuração aparente estimada da farmacocinética populacional média foi de 0,0336 L/h/kg. Com uma meia vida efetiva estimada da farmacocinética populacional média de 28,3 horas, a somatrogona estará presente na circulação por cerca de 6 dias após a última dose.

Excreção

A excreção não foi avaliada em estudos clínicos.

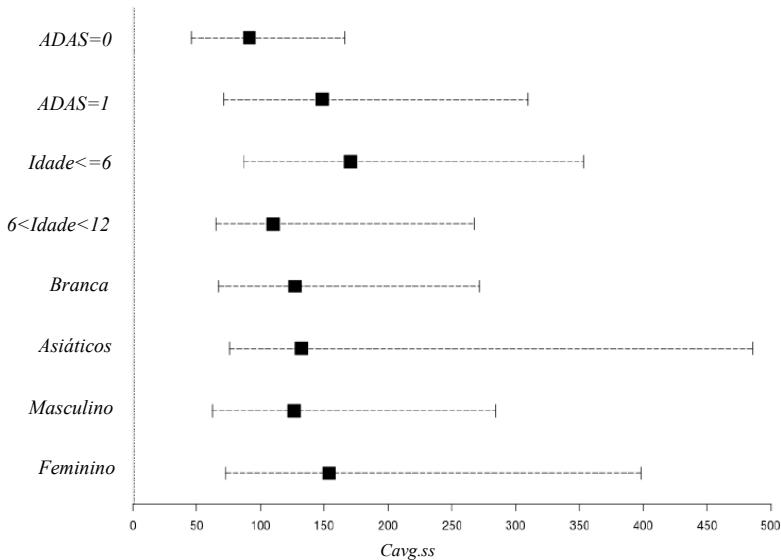
Populações especiais

Idade, raça, sexo, peso corporal

Com base em análises de farmacocinética populacional, idade, sexo, raça e etnia não têm um efeito de significância clínica sobre a farmacocinética da somatrogona em pacientes pediátricos com DGH. A exposição da somatrogona diminui com um aumento no peso corporal. No entanto, o regime de dosagem de somatrogona de 0,66 mg/kg/semana oferece uma exposição sistêmica adequada na faixa de variação de peso corporal de 10 a 54

kg avaliada nos estudos clínicos. Os efeitos de fatores individuais intrínsecos sobre a farmacocinética da somatrogona são mostrados na Figura 2.

Figura 2. Impacto do fator individual intrínseco sobre a exposição da somatrogona



Abreviações: ADAS=status de ADA, 0=negativo, 1=positivo

ADA=anticorpo antimedicamento

Idosos

A segurança e eficácia da somatrogona em pacientes com idade superior a 65 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Uso em pacientes com comprometimento renal

Genryzon® não foi estudado em pacientes com insuficiência renal. Nenhuma recomendação de dose pode ser feita.

Uso em pacientes com comprometimento hepático

Genryzon® não foi estudado em pacientes portadores de insuficiência hepática. Nenhuma recomendação de dose pode ser feita.

População pediátrica

A segurança e eficácia da somatrogona em recém-nascidos, lactentes e crianças com menos de 3 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Imunogenicidade

Consistente com as propriedades potencialmente imunogênicas de medicamentos de proteínas e peptídeos, pacientes tratados com Genryzon® podem desenvolver anticorpos contra a somatrogona.

A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por diversos fatores, inclusive a metodologia do ensaio, manipulação das amostras, momento da coleta das amostras, medicação concomitante e doença subjacente. Por essas razões, a comparação entre a incidência de anticorpos à somatrogona nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos ou para outros produtos pode ser enganosa.

No estudo definitivo de segurança e eficácia, entre 109 participantes tratados com somatrogona, 84 (77,1%) testaram positivo para anticorpos antimedicamento (ADAs). Não houve relatos de reações adversas graves ao medicamento ou toxicidades graves relacionadas à imunologia em pacientes com ou sem ADAs. Além disso, a velocidade de crescimento anual, a alteração no SDS de altura, o SDS de altura e a resposta ao IGF-1 foram similares em pacientes com ou sem ADAs emergentes do tratamento (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).



Dados de segurança pré-clínicos

A somatrogona foi avaliada em estudos de toxicidade de doses repetidas e de dose única em ratos e macacos rhesus. Com base nos estudos não clínicos realizados, os achados relativos ao local da injeção foram identificados como único órgão/efeito alvo. Um aumento previsto no peso corporal foi observado em ratos por ser um efeito farmacodinâmico primário do hormônio do crescimento e relacionado aos efeitos secundários de um maior IGF-1. Ocorreram outros achados relacionados à atividade farmacológica da somatrogona nas glândulas mamárias, fígado, rim e baço de ratos.

Comprometimento de fertilidade

A possibilidade da somatrogona ter efeitos sobre a fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial foi avaliada em ratos do sexo masculino e feminino. Em um estudo de desenvolvimento embriofetal em ratos que receberam somatrogona via injeção SC a cada 2 dias do dia de gestação (GD) 6 ao 18 em doses de até 30 mg/kg [45 vezes a dose máxima recomendada para humanos com base na exposição média à concentração (“Cave”)], não houve efeitos adversos maternos ou embriofetais. A somatrogona elicitou um aumento na duração do ciclo estral, no intervalo de cópula e no número de corpos lúteos, porém não houve qualquer impacto nos índices de acasalamento, fertilidade, número de embriões viáveis/desenvolvimento embrionário prematuro (vide item 5. Advertências e Precauções – Fertilidade, gravidez e lactação).

Toxicidade de desenvolvimento

A possibilidade da somatrogona ter efeitos sobre o desenvolvimento embriofetal também foi avaliada em ratos. A somatrogona elicitou aumentos não adversos mediados farmacologicamente nos pesos corporais maternais e no ganho de peso corporal, porém não houve qualquer efeito embriofetal correspondente.

A possibilidade de efeitos da somatrogona sobre o desenvolvimento pré-natal e pós-natal foi avaliada em ratos. Em um estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos, a somatrogona foi administrada via injeção SC para ratas grávidas a cada 2 dias do GD 6 ao dia de lactação 20 em doses de até 30 mg/kg. Não houve qualquer evidência de toxicidade materna e de qualquer efeito adverso na prole da primeira geração (F1). A somatrogona levou a um aumento na média do peso corporal de F1 (ambos os sexos), bem como um aumento no intervalo médio de cópula em fêmeas F1 na dose mais alta (30 mg/kg), o que era consistente com uma maior duração do ciclo estral. No entanto, não houve qualquer efeito relacionado sobre os índices de acasalamento.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade. O potencial de atividade mitogênica da somatrogona foi avaliado no estudo de toxicidade de doses repetidas de 26 semanas em macacos rhesus. Nenhuma mitogenicidade foi evidenciada a partir de avaliações macroscópicas e microscópicas do tecido ou da avaliação dos pesos dos órgãos nesse estudo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Com base na experiência com produtos de administração diária de hormônio do crescimento, Genryzon® é contraindicado em pacientes com tumores e/ou malignidade ativa. Os tumores intracranianos devem ser inativos e a terapia antitumoral deve ser concluída antes de iniciar a terapia com hormônio de crescimento (GH). O tratamento deve ser descontinuado se houver evidência de crescimento tumoral.

Genryzon® não deve ser utilizado para promoção do crescimento em crianças com epífises fechadas.

Com base na experiência com quantidades farmacológicas de produtos de administração diária de hormônio do crescimento, Genryzon® é contraindicado em pacientes com doença crítica aguda devido a complicações após cirurgia abdominal ou cardíaca aberta, trauma accidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda (vide item 5. Advertências e Precauções).

Genryzon® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a somatrogona (vide item 5. Advertências e Precauções) ou a qualquer um de seus excipientes (vide parte I. Identificação do Medicamento – Composição).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doença crítica aguda

Em pacientes adultos criticamente doentes que sofreram complicações após cirurgia cardíaca aberta, cirurgia abdominal, traumatismo accidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda, a mortalidade foi maior em



pacientes tratados com 5,3 mg ou 8 mg de somatropina diariamente (ou seja, 37,1 - 56 mg/semana) em comparação com pacientes que receberam placebo, 42% vs. 19%. Com base nesta informação, estes tipos de pacientes não devem ser tratados com somatrogona. Uma vez que não existe informação disponível sobre a segurança da terapêutica de substituição do hormônio do crescimento em pacientes em estado crítico agudo, os benefícios da continuação do tratamento com somatrogona nesta situação devem ser ponderados em relação aos potenciais riscos envolvidos. Em todos os pacientes que desenvolvem outra doença crítica aguda ou semelhante, o possível benefício do tratamento com somatrogona deve ser ponderado em relação ao risco potencial envolvido.

Comprometimento do metabolismo da glicose

Não foram observadas alterações de significância clínica no metabolismo da glicose, incluindo sensibilidade à insulina, nos estudos clínicos com Genryzon®.

O tratamento com produtos de administração diária de hormônio do crescimento pode induzir a um estado de resistência à insulina e hiperglicemia. Monitoramento adicional deve ser considerado em pacientes tratados com Genryzon® que tenham intolerância à glicose ou fatores de risco adicionais para diabetes. Em pacientes tratados com Genryzon® que tenham diabetes mellitus, a terapia antidiabética pode exigir ajustes (vide item 6. Interações medicamentosas).

Hipertensão intracraniana benigna

Não foi relatada qualquer evidência de hipertensão intracraniana benigna em estudos clínicos com Genryzon®. Foi relatada hipertensão intracraniana (HIC) com papiledema, alterações visuais, cefaleia, náusea e/ou vômito em um pequeno número de pacientes tratados com produtos de administração diária com hormônio do crescimento.

O exame fundoscópico é recomendado no início do tratamento e conforme clinicamente justificado. Em pacientes com evidência clínica ou fundoscópica de HIC, a somatrogona deve ser temporariamente descontinuada. Atualmente, não há evidências suficientes para fornecer orientações específicas sobre a continuação do tratamento com hormônio do crescimento em pacientes com HIC resolvida. Se o tratamento com somatrogona for reiniciado, é necessário monitorar os sinais e sintomas de HIC.

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser claramente registrados.

Reações de hipersensibilidade

Foram relatadas reações de hipersensibilidade sistêmica graves (por exemplo, anafilaxia, angioedema) com produtos de administração diária de hormônio do crescimento. Em caso de reação de hipersensibilidade grave, descontinue o uso de Genryzon® imediatamente; trate imediatamente de acordo com o padrão de cuidado e monitore até a resolução dos sinais e sintomas. Não utilize em pacientes com hipersensibilidade prévia à Genryzon® (vide item 4. Contraindicações).

Hipoadrenalismo

Com base em dados publicados, pacientes que estejam recebendo terapia diária de hormônio do crescimento e tenham ou corram risco de ter deficiência(s) hormonal(is) pituitária(s) podem ter risco de níveis reduzidos de cortisol sérico e/ou de desmascaramento de hipoadrenalismo central (secundário). Além disso, os pacientes tratados com substituição de glicocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticados podem precisar de um aumento nas doses de manutenção ou de estresse após o início do tratamento com Genryzon® (vide item 6. Interações medicamentosas). Monitore os pacientes quanto a níveis reduzidos de cortisol sérico e/ou à necessidade de aumentos nas doses de glicocorticoides naqueles com hipoadrenalismo conhecido (vide item 6. Interações medicamentosas).

Comprometimento da função da tireoide

O hormônio do crescimento aumenta a conversão extratireoidiana de T4 em T3 e pode desmascarar o hipotireoidismo incipiente. Pacientes com hipotireoidismo pré-existente devem ser tratados adequadamente antes do início do tratamento com somatrogona, conforme indicado com base na avaliação clínica. Como o hipotireoidismo interfere na resposta à terapia com hormônio do crescimento, os pacientes devem ter sua função tireoidiana testada regularmente e devem receber terapia de reposição com hormônio tireoidiano quando indicado (vide item 6. Interações Medicamentosas e item 9. Reações Adversas).



Distúrbios epifisários

Foram relatados casos de epifisiólise pós-comercialização associados ao uso de Genryzon® (vide item 9. Reações Adversas). Os distúrbios epifisários, incluindo deslizamento da epífise femoral proximal podem ocorrer com mais frequência em pacientes com distúrbios endócrinos ou em pacientes com crescimento rápido. Qualquer paciente pediátrico com início de claudicação ou queixas de dor no quadril ou joelho durante o tratamento deve ser cuidadosamente avaliado.

Síndrome de Prader-Willi

A somatrogona não foi estudada em pacientes com síndrome de Prader-Willi. A somatrogona não é indicada para o tratamento a longo prazo de pacientes pediátricos que têm falha de crescimento devido a alterações genéticas que confirmaram a síndrome de Prader-Willi, a menos que também tenham um diagnóstico de DGH. Houve relatos de morte súbita após o início da terapia com hormônio do crescimento em pacientes pediátricos com a síndrome de Prader-Willi que teve um ou mais dos seguintes fatores de risco: obesidade grave, histórico de obstrução das vias aéreas superiores ou apneia do sono, ou infecção respiratória não identificada.

Neoplasia

Em pacientes com doença maligna prévia, atenção especial deve ser dada aos sinais e sintomas de recidiva. Pacientes com tumores pré-existentes ou deficiência de hormônio do crescimento secundária a uma lesão intracraniana devem ser examinados rotineiramente para avaliar progressão ou recorrência do processo da doença subjacente. Em sobreviventes de câncer infantil, um risco aumentado de uma segunda neoplasia tem sido relatado em pacientes tratados com somatropina após sua primeira neoplasia. Tumores intracranianos, em particular meningiomas, em pacientes tratados com radiação na cabeça para sua primeira neoplasia, foram os mais comuns dessas segundas neoplasias.

Pancreatite

Embora rara em pacientes tratados com medicamentos de hormônio do crescimento, a pancreatite deve ser considerada em pacientes tratados com somatrogona que desenvolvem dor abdominal intensa durante o tratamento.

Escoliose

Como a somatrogona aumenta a taxa de crescimento, os sinais de desenvolvimento ou progressão da escoliose devem ser monitorados durante o tratamento.

Excipientes

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, essencialmente “isento de sódio”.

Miosite

A miosite é um evento adverso muito raro que pode estar relacionado ao conservante metacresol. No caso de mialgia ou dor desproporcionalizada no local da injeção, deve ser considerada a miosite e, se confirmada, devem ser utilizados outros medicamentos à base de hormônio do crescimento sem metacresol.

Fertilidade, gravidez e lactação

Fertilidade

O risco de infertilidade em homens e mulheres com potencial reprodutivo não foi estudado em humanos. Em um estudo com ratos, a fertilidade em machos e fêmeas não foi afetada (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos).

Houve um aumento na duração do ciclo estral, no intervalo de cópula e no número de corpos lúteos, porém sem efeitos nos índices de acasalamento, fertilidade ou desenvolvimento embrionário prematuro em ratos (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos).

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de somatrogona em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas – Dados de segurança pré-clínicos). Genryzon® não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Genryzon® é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez.



Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Não se sabe se somatrogona/metabolitos são excretados no leite humano. Um risco para os recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapia com somatrogona, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a habilidade para dirigir e operar máquinas.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Glicocorticoides

O tratamento concomitante com glicocorticoides pode inibir os efeitos promotores do crescimento da somatrogona. Pacientes com deficiência de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) devem ter sua terapia de reposição com glicocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar qualquer efeito inibitório no crescimento. Portanto, pacientes tratados com glicocorticoides devem ter seu crescimento monitorado cuidadosamente para avaliar o impacto potencial do tratamento com glicocorticoides no crescimento.

O hormônio do crescimento diminui a conversão de cortisona em cortisol e pode desmascarar hipoadrenalinismo central não descoberto anteriormente ou tornar ineficazes as doses baixas de substituição de glicocorticoides (vide item 5. Advertências e Precauções).

Insulina e/ou agentes hipoalergênicos orais/injetáveis

Em pacientes com diabetes mellitus que requerem terapia medicamentosa, a dose de insulina e/ou agente oral/injetável requer ajustes no início da terapia com Genryzon® (vide item 5. Advertências e Precauções).

Estrogênio oral

O estrogênio oral pode reduzir a resposta sérica de IGF-1 ao Genryzon®. Pacientes do sexo feminino em terapia oral contendo estrogênio podem necessitar de uma dosagem mais alta de Genryzon®. Se uma paciente em tratamento com Genryzon® iniciar ou interromper a terapia oral contendo estrogênio, o valor de IGF-1 deve ser monitorado para determinar se a dose do hormônio do crescimento deve ser ajustada para manter os níveis séricos de IGF-1 dentro da faixa normal.

Medicamentos para tireoide

O tratamento com hormônio do crescimento diário pode desmascarar hipotireoidismo central subclínico ou não diagnosticado previamente. Pode ser necessário iniciar ou ajustar a terapêutica de substituição de tiroxina (vide item 5. Advertências e Precauções).

Produtos metabolizados pelo citocromo P450

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com somatrogona. Foi demonstrado que a somatrogona induz a expressão do RNAm do CYP3A4 in vitro. O significado clínico disso é desconhecido. Estudos com outros agonistas do receptor de hormônio do crescimento humano (hGH) realizados em crianças e adultos com deficiência de hormônio do crescimento e homens idosos saudáveis, sugerem que a administração pode aumentar a depuração de compostos conhecidos por serem metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, especialmente CYP3A. A depuração de compostos metabolizados pelo CYP3A4 (por exemplo: esteroides sexuais, corticosteroides, anticonvulsivantes e ciclosporina) pode ser aumentada e resultar em menor exposição a esses compostos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO



Genryzon® deve ser armazenado em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Manter nesta embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz. Não congelar. Proteger do calor. Não agitar.
Genryzon® pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

A solução deverá atingir a temperatura ambiente antes da injeção.

Após aberto, o medicamento deve ser mantido em geladeira (de 2 °C a 8 °C) por até 28 dias.

A estabilidade química e física durante o uso foi demonstrada até, e sem exceder, 28 dias desde a data da primeira utilização da caneta aplicadora preenchida, quando a caneta é armazenada a temperaturas de 2 °C a 8 °C entre cada uso.

Precauções especiais para armazenamento

Antes da primeira utilização, Genryzon® deve ser armazenado em geladeira de 2 °C a 8 °C. Armazene na caixa original e sempre ao abrigo de luz solar direta. Não congele ou exponha Genryzon® ao calor. Não utilize Genryzon® se já tiver sido congelado. As canetas aplicadoras preenchidas devem ser utilizadas até a data de validade impressa na caixa, somente se a caneta tiver sido mantida em um refrigerador.

Após a primeira utilização de Genryzon®, a caneta pode ser armazenada por até 28 dias de uso em geladeira de 2 °C a 8 °C. Armazene ao abrigo de luz solar direta. Sempre remova e descarte com segurança a agulha após cada injeção e armazene a caneta aplicadora preenchida com Genryzon® sem uma agulha de injeção anexada. Use sempre uma nova agulha para cada injeção. Recoloque a tampa da caneta aplicadora preenchida quando esta não estiver em uso. Armazene a caneta aplicadora preenchida a temperaturas de 2 °C a 8 °C entre cada uso. A caneta aplicadora preenchida não deve ser utilizada mais do que 28 dias após a primeira utilização nem após a data de validade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: Solução injetável: 24 mg/1,2 mL (20 mg/mL) ou 60 mg/1,2 mL (50 mg/mL) de Genryzon® é uma solução injetável límpida e incolor a levemente amarelo claro com um pH de 6,6 disponível na seguinte forma:

- Caneta preenchida descartável de uso único para o paciente, contendo 24 mg/1,2 mL, que administra uma dose em incrementos de 0,2 mg.
- Caneta preenchida descartável de uso único para o paciente, contendo 60 mg/1,2 mL que administra uma dose em incrementos de 0,5 mg.

A caneta preenchida é capaz de ajustar e administrar uma dose, que é variável, e é determinada com base no peso corporal do paciente.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado por médicos qualificados e experientes no diagnóstico e tratamento de pacientes pediátricos com deficiência de hormônio do crescimento (DGH).

Posologia

A dose recomendada é de 0,66 mg/kg de peso corporal administrada uma vez por semana via injeção subcutânea (SC).

Para os pacientes que mudam de medicamentos para a hormônio do crescimento diariamente, a terapia semanal com Genryzon® pode ser iniciada no dia seguinte à última injeção diária.

Cada caneta aplicadora preenchida é capaz de definir e administrar a dose prescrita pelo médico. A dose pode ser arredondada para cima ou para baixo com base no conhecimento especializado do médico sobre as necessidades individuais do paciente. Quando são necessárias doses superiores a 30 mg (ou seja, peso corporal > 45 kg), devem ser administradas duas injeções.

Dose inicial para pacientes que mudam de medicamentos diários de hormônio do crescimento

Para pacientes que mudam de medicamentos diários de hormônio do crescimento, a terapia semanal com somatrogona pode ser iniciada com uma dose de 0,66 mg/kg/semana no dia seguinte à última injeção diária.



Titulação da dose

A dose de somatrogona pode ser ajustada conforme necessário, com base na velocidade de crescimento, reações adversas, peso corporal e concentrações séricas de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1).

Ao monitorar os níveis de IGF-1, as amostras devem sempre ser coletadas 4 dias após a dose anterior. Os ajustes de dose devem ser direcionados para atingir níveis médios de pontuação de desvio padrão (SDS) de IGF-1 na faixa normal, ou seja, entre -2 e +2 (de preferência perto de 0 SDS).

Em pacientes cujas concentrações séricas de IGF-1 excedem o valor médio de referência para idade e sexo em mais de 2 SDS, a dose de somatrogona deve ser reduzida em 15%. Mais de uma redução de dose pode ser necessária em alguns pacientes.

Avaliação e descontinuação do tratamento

A avaliação da eficácia e segurança deve ser considerada em intervalos de aproximadamente 6 a 12 meses e pode ser avaliada através de parâmetros auxológicos, bioquímicos (IGF-1, hormônios, níveis de glicose) e estado puberal. Recomenda-se a monitorização de rotina dos níveis séricos de IGF-1 ao longo do tratamento. Avaliações mais frequentes devem ser consideradas durante a puberdade.

O tratamento deve ser interrompido quando houver evidência de fechamento das placas de crescimento epifisárias (vide item 4. Contraindicações). O tratamento também deve ser descontinuado em pacientes que atingiram a altura final ou próxima da altura final, ou seja, velocidade de crescimento < 2 cm/ano ou idade óssea > 14 anos em meninas ou > 16 anos em meninos.

Dose perdida

Os pacientes devem manter seu dia de dosagem regular. Se uma dose for esquecida, a somatrogona deve ser administrada o mais rápido possível dentro de 3 dias após a dose esquecida e, em seguida, o esquema posológico usual uma vez por semana deve ser retomado. Se tiverem passado mais de 3 dias, a dose esquecida deve ser omitida e a próxima dose deve ser administrada no dia regularmente programado. Em cada caso, os pacientes podem retomar seu esquema de dosagem semanal regular.

Alterando o dia de dosagem

O dia da administração semanal pode ser alterado, se necessário, desde que o intervalo entre duas doses seja de pelo menos 3 dias (> 72 horas). Após selecionar um novo dia de dosagem, a dosagem uma vez por semana deve ser continuada.

Método de administração

A somatrogona é administrada por injeção subcutânea.

Genryzon® pode ser administrado no abdome, coxas, nádegas ou parte superior do braço. O local da injeção deve ser alternado semanalmente para ajudar a prevenir a lipoatrofia (vide item 9. Reações Adversas). Injeções na parte superior dos braços e nádegas devem ser administradas pelo cuidador.

O paciente e o cuidador devem receber treinamento para garantir a compreensão do procedimento de administração para apoiar a autoadministração.

A administração do Genryzon® deve ser feita por via subcutânea.

As agulhas da caneta não estão incluídas na sua Genryzon®. Será necessário obter agulhas até um comprimento de 8 mm na farmácia. converse com seu profissional da saúde sobre a agulha certa para você.

- Agulhas para utilizar com a sua Genryzon® com calibre a seguir:
32G
31G
- Agulhas com proteção de segurança para usar com a sua caneta Genryzon®:
30G

Recomenda-se a utilização de uma agulha nova a cada aplicação, garantindo a assepsia e a eficácia da administração.

A quantidade de agulhas necessárias deve ser compatível com a frequência de uso prescrita pelo profissional de saúde.

Se mais de uma injeção for necessária para administrar uma dose completa, cada injeção deverá ser administrada em um local de injeção diferente.



Administre Genryzon® uma vez por semana, no mesmo dia a cada semana, a qualquer hora do dia.
Por favor, consulte as Instruções de Uso para obter instruções completas de administração.

Precauções especiais de descarte e outro manuseio

Cada caneta aplicadora preenchida com Genryzon® deve ser utilizada por um único paciente. A caneta aplicadora preenchida com Genryzon® nunca deve ser compartilhada entre pacientes, mesmo que a agulha seja trocada. Não injete o medicamento se este estiver turvo ou amarelo escuro. Não agite para não danificar o medicamento.

Preparação da dose

A caneta pode ser utilizada diretamente do refrigerador. Para uma injeção mais confortável, permita que a caneta aplicadora preenchida contendo a solução estéril de somatrogona atinja uma temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C por até 30 minutos. Inspecione a solução na caneta quanto à presença de flocos, partículas e coloração. Não agitar. Se forem detectados flocos, partículas ou descoloração, não use a caneta.

Administração

Prepare o local da injeção designado conforme instruído nas instruções de uso. É recomendável alternar o local da injeção a cada administração. Alterne o local da injeção semanalmente. Use sempre uma agulha estéril para cada injeção.

Descarte

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais. Se a caneta aplicadora preenchida estiver vazia ou mais de 28 dias tiverem passado após o primeiro uso da caneta aplicadora preenchida, descarte-a mesmo que contenha medicamento não utilizado.

Natureza e conteúdo do recipiente

Cada caixa contém uma caneta aplicadora preenchida descartável para uso em um único paciente contendo uma solução de somatrogona preservada. Cada caneta aplicadora preenchida é capaz de oferecer doses variáveis com base no peso corporal do paciente. O medicamento, o recipiente primário (cartucho, vedação de disco de camada dupla, rolha do êmbolo) e a caneta aplicadora preenchida não são feitos com látex natural de borracha.

A caneta aplicadora preenchida com Genryzon® está disponível nas seguintes embalagens:

	Caneta aplicadora preenchida 24 mg	Caneta aplicadora preenchida 60 mg
Concentração da solução de somatrogona	20 mg/mL	50 mg/mL
Volume	1,2 mL	1,2 mL
Cor	Tampa de caneta lilás, botão de injeção e rótulo	Tampa de caneta azul, botão de injeção e rótulo
Aumentos de dose	0,2 mg/0,01 mL	0,5 mg/0,01 mL
Dose única máxima	12 mg (0,6 mL)	30 mg (0,6 mL)

Agulhas estéreis são exigidas para a administração, porém não estão incluídas. Consulte as Instruções de uso para obter uma lista das agulhas que podem ser utilizadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas que ocorrem com mais frequência após o tratamento com Genryzon® são reações no local da injeção (25,1%), dor de cabeça (10,7%) e pirexia (10,2%).

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas listadas na Tabela 2 baseiam-se em dados de segurança do estudo multicêntrico de segurança e determinação da dose de fase 2 e do estudo pivotal multicêntrico de não inferioridade de fase 3 em pacientes pediátricos com DGH (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas) e dados pós-comercialização. Os dados refletem a exposição de 265 pacientes ao Genryzon® administrado uma vez por semana (0,66 mg/kg/semana) em estudos clínicos.



Reações adversas a medicamentos (RAMs) por classe de sistema de órgãos e categoria de frequência do Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) listadas em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e SOC (DGH pediátrica)

Tabela 2: Reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Muito comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1.000 a < 1/100	Rara ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muito raro < 1/10.000	Frequência desconhecida (Não pode ser estimada com base nos dados disponíveis)
Distúrbios do sangue e sistema linfático		Anemia Eosinofilia				
Distúrbios endócrinos		Hipotiroidismo	Insuficiência adrenal			
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia					
Distúrbios dos olhos		Conjuntivite alérgica				
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			Rash generalizado			Lipoatrofia*
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo		Artralgia Dor nas extremidades				Epifisiólise (incluindo epifisiólise femoral proximal)*
Distúrbios gerais e situação do local de administração	Reações no local da injeção ^a Pirexia					

* ADR identificado pós-comercialização.

^a O termo “Reações no local da injeção” foi selecionado como termo de agrupamento para os seguintes PTs: Hematomas no local da injeção, Deformação no local da injeção, Eritema no local da injeção, Hemorragia no local da injeção, Hipertrofia no local da injeção, Endurecimento no local da injeção, Inflamação no local da injeção, Dor no local da injeção, Prurido no local da injeção, Inchaço no local da injeção, Urticária no local da injeção e Calor no local da injeção.

Exposição de longo prazo

Em uma extensão aberta (OLE) de um estudo de segurança e determinação de dose (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas), 37 pacientes receberam tratamento com somatrogona por, pelo menos, 5 anos. Nenhum achado de segurança adicional foi relatado.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram estudadas doses únicas de Genryzon® maiores que 0,66 mg/kg/semana.

Com base na experiência com produtos de administração diária de hormônio do crescimento, a superdosagem no curto prazo poderia levar, inicialmente, à hipoglicemias e, subsequentemente, à hiperglycemia. A superdosagem de longo prazo poderia resultar em sinais e sintomas de gigantismo e/ou acromegalia consistente com os efeitos do excesso de hormônio do crescimento.

Não há casos de superdosagem com Genryzon®. O tratamento de superdosagem com Genryzon® deve consistir em medidas de suporte em geral.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0488

Produzido por:
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Puurs-Sint-Amants – Bélgica

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/11/2025.

GERSOI_13

Fale | 0800-7701575
Pfizer | www.pfizer.com.br

