



**Genryzon<sup>®</sup>**  
**somatrogona**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Nome comercial:** Genryzon<sup>®</sup>

**Nome genérico:** somatrogona

**APRESENTAÇÕES**

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

Genryzon<sup>®</sup> 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 monohidratado, 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 monohidratado, 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> uma vez por semana com Genotropin<sup>®</sup> administrado uma vez ao dia seguido de um período de extensão aberta (OLE) de braço único, durante o qual todos os pacientes receberam Genryzon<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> administrado uma vez ao dia [(0,034 mg/kg/dia (N=11)]. A VC anual de 0,66 mg/kg/semana de Genryzon<sup>®</sup> foi comparável ao Genotropin<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> uma vez por semana (N=109) ou Genotropin<sup>®</sup> administrado uma vez ao dia (N=115) a uma dose de 0,034 mg/kg/dia. Genryzon<sup>®</sup> uma vez por semana resultou em uma VC não inferior em 12 meses na comparação com o Genotropin<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (vide Tabela 1). Genryzon<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> comparado ao Genotropin<sup>®</sup> em pacientes pediátricos com DGH no mês 12**

Parâmetro do tratamento	Grupo de tratamento		Diferença do MMQ (IC de 95%)
	Genryzon <sup>®</sup> (N=109)	Genotropin <sup>®</sup> (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  $\leq 7$  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<sup>®</sup> administrado uma vez por semana (0,66 mg/kg/semana) na carga do tratamento foi comparado com Genotropin<sup>®</sup> diário em um estudo de fase 3 randomizado, aberto e cruzado em 87 pacientes pediátricos com DGH. Genryzon<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> administrado uma vez por dia.

A experiência de tratamento com Genryzon<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> administrado uma vez por dia.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

##### **Mecanismo de ação**

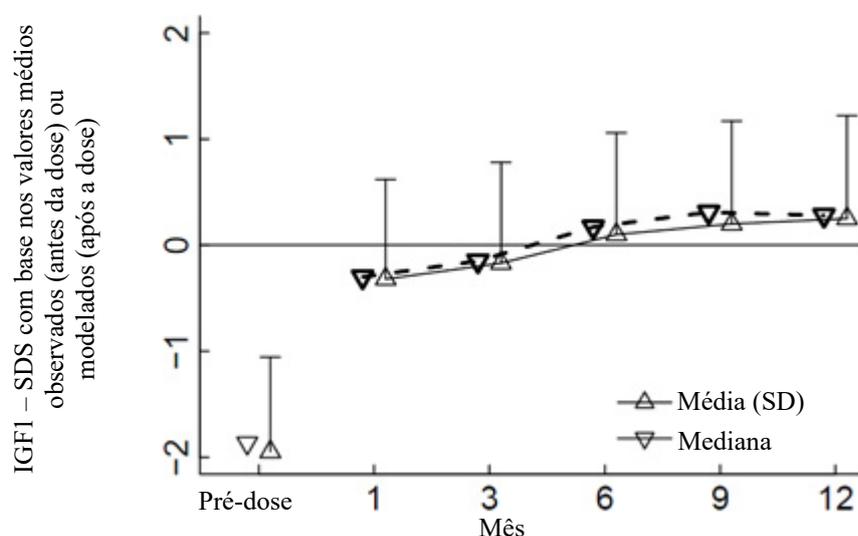
A somatrogona é uma glicoproteína produzida nas células do ovário de hamster chinês (CHO) pela tecnologia do DNA recombinante. Ela é composta pela sequência de aminoácidos do hormônio do crescimento humano (hGH) com uma cópia do peptídeo C-terminal (CTP) da cadeia beta da gonadotrofina coriônica humana (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

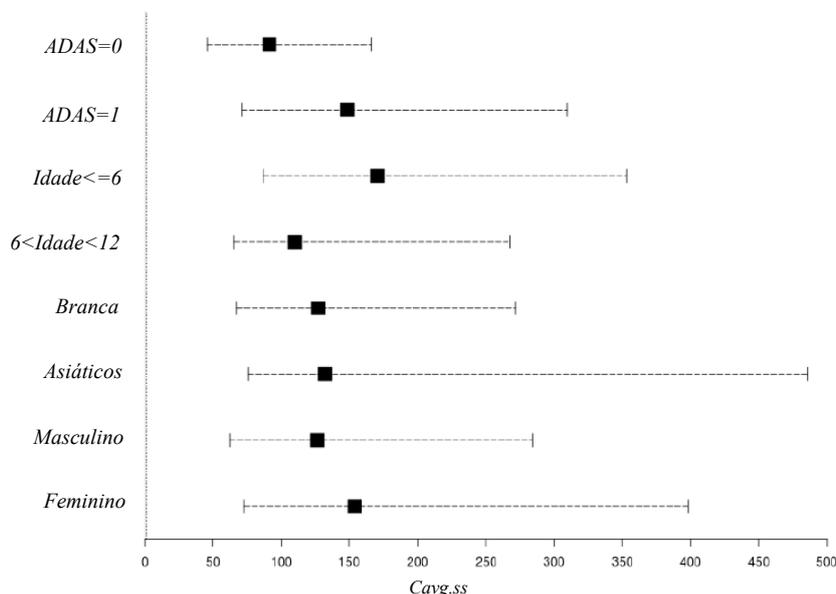
#### Idade, raça, sexo, peso corporal

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 antimedicação

### 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<sup>®</sup> não foi estudado em pacientes com insuficiência renal. Nenhuma recomendação de dose pode ser feita.

### Uso em pacientes com comprometimento hepático

Genryzon<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 antimedicação (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 embrionário 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 embrionários. 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 embrionário também foi avaliada em ratos. A somatrogona elicitou aumentos não adversos mediados farmacologicamente nos pesos corporais maternos e no ganho de peso corporal, porém não houve qualquer efeito embrionário 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes com doença crítica aguda devido a complicações após cirurgia abdominal ou cardíaca aberta, trauma acidental múltiplo ou insuficiência respiratória aguda (vide item 5. Advertências e Precauções).

Genryzon<sup>®</sup> 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 acidental 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<sup>®</sup>.

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<sup>®</sup> que tenham intolerância à glicose ou fatores de risco adicionais para diabetes. Em pacientes tratados com Genryzon<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (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 tireoideano quando indicado (vide item 6. Interações Medicamentosas e item 9. Reações Adversas).



### **Distúrbios epifisários**

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 apnéia 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 desproporcionada 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<sup>®</sup> não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

**Genryzon<sup>®</sup> 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/metabólitos 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.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico.**

### **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 hipoadrenalismo 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<sup>®</sup> (vide item 5. Advertências e Precauções).

### **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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 somatogona 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 somatogona 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 somatogona 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<sup>®</sup> pode ser administrado no abdome, coxas, nádegas ou parte superior do braço. O local da injeção deve ser alternado semanalmente. 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.

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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> deve ser utilizada por um único paciente. A caneta aplicadora preenchida com Genryzon<sup>®</sup> 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. Inspeccione 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:

	<b>Caneta aplicadora preenchida 24 mg</b>	<b>Caneta aplicadora preenchida 60 mg</b>
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

Os dados de segurança são derivados do estudo de fase 2, multicêntrico de segurança e determinação de dose, e do estudo de fase 3, de não inferioridade multicêntrico em pacientes pediátricos com DGH (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas). Os dados refletem a exposição de 265 pacientes à somatrogona administrada uma vez por semana (0,66 mg/kg/semana).

A Tabela 2 apresenta as reações adversas de somatrogona dentro da classe de sistemas de órgãos (SOC). As reações adversas listadas na tabela abaixo são apresentadas por SOC e categorias de frequência, definidas usando a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raro ( $< 1/10.000$ ) ou frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 2: Reações adversas**

Classe de sistema de órgãos	Muito comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ 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			
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo		Artralgia Dor nas extremidades				



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 gerais e situação do local de administração	Reações no local da injeção <sup>a</sup> Pirexia					

<sup>a</sup> As reações no local da injeção incluem o seguinte: dor no local da injeção, eritema, prurido, inchaço, endurecimento, hematomas, hemorragia, calor, hipertrofia, inflamação, deformação, urticária.

### 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<sup>®</sup> 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 hipoglicemia e, subsequentemente, à hiperglicemia. 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<sup>®</sup>. O tratamento de superdosagem com Genryzon<sup>®</sup> 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-Amands – 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 21/08/2024.**

GERSOI\_09

**Fale** | **0800-7701575**  
**Pfizer** | [www.pfizer.com.br](http://www.pfizer.com.br)

