

DATOS SOBRESALIENTES DE LA INFORMACIÓN SOBRE PRESCRIPCIÓN

Estos datos sobresalientes no incluyen toda la información necesaria para usar Genotropin de forma segura y efectiva. Vea la información completa sobre prescripción para Genotropin.

GENOTROPIN® (somatropina) para inyección, para uso subcutáneo

Aprobación inicial en EE.UU.: 1987

INDICACIONES Y USO

GENOTROPIN es una hormona del crecimiento humana recombinante indicada para:

- **Pediátrico:** Tratamiento de niños con retraso del crecimiento debido a deficiencia de hormona del crecimiento (GHD, por sus siglas en inglés), síndrome de Prader-Willi, pequeño para la edad gestacional, síndrome de Turner (TS, por sus siglas en inglés) y estatura baja idiopática (1.1)
- **Adultos:** Tratamiento de adultos con GHD de inicio en la adultez o en la niñez (1.2)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

GENOTROPIN debe administrarse subcutáneamente (2)

- **GHD pediátrica:** 0.16 a 0.24 mg/kg/semana (2.1)
- **Síndrome de Prader-Willi:** 0.24 mg/kg/semana (2.1)
- **Pequeño para la Edad Gestacional:** hasta 0.48 mg/kg/semana (2.1)
- **Síndrome de Turner:** 0.33 mg/kg/semana (2.1)
- **Estatura Baja Idiopática:** hasta 0.47 mg/kg/semana (2.1)
- **GHD en Adultos:** Se puede seguir una dosificación no basada en el peso o basada en el peso con dosis ajustadas a base de la respuesta al tratamiento y las concentraciones de IGF-1 (2.2)
- **Dosificación no basada en el peso:** Se puede usar una dosis inicial de aproximadamente 0.2mg/día (rango, 0.15-0.30 mg/día) sin tomar en consideración el peso corporal y aumentarse gradualmente cada 1-2 meses en incrementos de aproximadamente 0.1-0.2 mg/día. (2.2)
- **Dosificación basada en el peso:** La dosis inicial recomendada no es mayor de 0.04 mg/kg/semana; se puede aumentar la dosis según tolerada pero no más de 0.08 mg/kg/semana en intervalos de 4-8 semanas. (2.2)
- Los cartuchos de GENOTROPIN tienen códigos de color para corresponder a un dispositivo de administración específico de PLUMA DE GENOTROPIN (2.3)
- Se deben rotar siempre los lugares de inyección para evitar la lipoatrofia (2.3)

FORMAS Y POTENCIAS DE DOSIFICACIÓN

Polvos liofilizados de GENOTROPIN en un cartucho de dos cámaras con código de color (3): 5 mg (punta verde) y 12 mg (punta violeta) (con conservante) Dispositivo de administración de la hormona del crecimiento GENOTROPIN MINIQUICK que contiene un cartucho de dos cámaras (sin conservante):

- 0.2 mg, 0.4 mg, 0.6 mg, 0.8 mg, 1.0 mg, 1.2 mg, 1.4 mg, 1.6 mg, 1.8 mg y 2.0 mg

CONTRAINDICACIONES

- Enfermedad Crítica Aguda (4)
- Niños con síndrome de Prader-Willi que están severamente obesos o que tienen deterioro respiratorio severo – informes de muerte súbita (4)
- Malignidad Activa (4)
- Hipersensibilidad a la somatropina o excipientes (4)
- Retinopatía Diabética Proliferativa Activa o no Proliferativa Severa (4)
- Niños con epifisis cerradas (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Enfermedad Crítica Aguda: Se debe sopesar el beneficio potencial de la continuación del tratamiento contra el riesgo potencial (5.1)

- Síndrome de Prader-Willi en niños: Evalúe para señales de obstrucción de las vías respiratorias superiores y apnea del sueño antes de iniciar el tratamiento. Descontinúe el tratamiento si ocurren estos síntomas (5.2)
- Neoplasma: Vigilar a los pacientes con tumores preexistentes para progreso o recurrencia. Aumento en el riesgo de un segundo neoplasma en sobrevivientes de cáncer durante la niñez tratados con somatropina en particular meningiomas en pacientes tratados con radiación en la cabeza para su primer neoplasma (5.3)
- Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa y Diabetes Mellitus: Puede ser desenmascarado. Vigilar periódicamente los niveles de glucosa en todos los pacientes. Las dosis de medicamentos antihiper glucémicos concurrentes en diabéticos pueden requerir ajuste (5.4)
- Hipertensión Intracraneal: Excluya papiledema preexistente. Puede desarrollarse y, por lo general, es reversible después de la discontinuación o la reducción de la dosis (5.5)
- Hipersensibilidad: Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad graves. En caso de una reacción alérgica, busque atención médica pronta (5.6)
- Retención de Líquido (a saber, edema, artralgia, síndrome de túnel carpiano– especialmente en adultos): Puede ocurrir frecuentemente. Reduzca la dosis según sea necesario (5.7)
- Insuficiencia Suprarrenal: Vigile a los pacientes por niveles de cortisol sérico reducidos y/o la necesidad de un aumento de la dosis de glucocorticoides en aquellos con insuficiencia suprarrenal conocida. (5.8)
- Hipotiroidismo: Puede tornarse evidente por primera vez o empeorar. Monitoree la función tiroidea periódicamente (5.9)
- Deslizamiento de la Epifisis Femoral Capital: Puede desarrollarse. Evalúe los niños con inicio de cojera o dolor de cadera/rodilla (5.10)
- Progreso de Escoliosis Preexistente: Vigile a cualquier niño con escoliosis por la posibilidad de progreso de la curvatura. (5.11)
- Pancreatitis: Considere pancreatitis en pacientes con dolor abdominal persistente y severo (5.15)

REACCIONES ADVERSAS

Otras reacciones adversas comunes relacionadas con la somatropina incluyen reacciones en el lugar de la inyección /erupciones y lipoatrofia (6.1) y dolores de cabeza (6.3).

Para notificar SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Pfizer Inc. al 1-800-438-1985 o la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES DE FÁRMACOS

La inhibición de la 11 β -hidroxisteroide dehidrogenasa tipo 1: Puede requerir el inicio de terapia de reemplazo de glucocorticoides. Los pacientes tratados con reemplazo de glucocorticoides para diagnóstico previo de insuficiencia suprarrenal pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento (7.1, 7.2).

- Reemplazo de glucocorticoides: Se debe ajustar cuidadosamente (7.2)
- Fármacos metabolizados por el citocromo P450: Vigilar cuidadosamente si se usa con somatropina (7.3)
- Estrógeno oral: Pueden requerirse dosis más grandes de somatropina en mujeres (7.4)
- Insulina y/o agentes hipoglucémicos orales/inyectables: Pueden requerir ajuste (7.5)

Vea 17 para INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Revisado: 04/2019

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Pacientes Pediátricos
- 1.2 Pacientes Adultos

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosificación de Pacientes Pediátricos
- 2.2 Dosificación de Pacientes Adultos
- 2.3 Preparación y Administración

3 FORMAS Y POTENCIAS DE DOSIFICACIÓN

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Enfermedad Crítica Aguda
- 5.2 Síndrome de Prader-Willi en Niños
- 5.3 Neoplasmas
- 5.4 Deterioro de la Intolerancia a la Glucosa y Diabetes Mellitus
- 5.5 Hipertensión Intracraneal
- 5.6 Hipersensibilidad Severa
- 5.7 Retención de Líquido
- 5.8 Insuficiencia Suprarrenal
- 5.9 Hipotiroidismo
- 5.10 Deslizamiento de la Epifisis Femoral Capital en Pacientes Pediátricos
- 5.11 Progreso de Escoliosis Preexistente en Pacientes Pediátricos
- 5.12 Otitis Media y Trastornos Cardiovasculares en el Síndrome de Turner
- 5.13 Lipoatrofia
- 5.14 Pruebas de Laboratorio
- 5.15 Pancreatitis

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Estudios Clínicos
- 6.2 Experiencia Poscomercialización

7 INTERACCIONES DE FÁRMACOS

- 7.1 11 β -Hidroxisteroide Dehidrogenasa Tipo 1
- 7.2 Terapia Farmacológica de Glucocorticoides y Tratamiento Suprafisiológico de Glucocorticoides
- 7.3 Fármacos Metabolizados por el Citocromo P450
- 7.4 Estrógeno Oral
- 7.5 Insulina y/o Agentes Hipoglucémicos Orales/Inyectables

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.3 Madres Lactantes
- 8.5 Uso Geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Deficiencia de la Hormona del Crecimiento en Adultos
- 14.2 Síndrome de Prader-Willi
- 14.3 Pequeño para la edad gestacional (SGA, por sus siglas en inglés)
- 14.4 Síndrome de Turner
- 14.5 Estatura Baja Idiopática

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAJE Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información completa sobre prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Pacientes Pediátricos

GENOTROPIN está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con retraso del crecimiento debido a una secreción inadecuada de la hormona del crecimiento endógena. GENOTROPIN está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con retraso del crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi (PWS, por sus siglas en inglés) Se debe confirmar el diagnóstico de PWS mediante las pruebas genéticas adecuadas [vea CONTRAINDICACIONES (4)].

GENOTROPIN está indicado para el tratamiento de retraso del crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional (SGA, por sus siglas en inglés) que no muestren aceleración del crecimiento para los 2 años.

GENOTROPIN está indicado para el tratamiento de retraso del crecimiento asociado con el síndrome de Turner.

GENOTROPIN está indicado para el tratamiento de estatura baja idiopática, (ISS, por sus siglas en inglés) también conocida como estatura baja no por deficiencia de la hormona del crecimiento, definida por una puntuación de la desviación estándar de la estatura (SDS, por sus siglas en inglés) ≤ -2.25 , y asociada con tasas de crecimiento que probablemente no permiten alcanzar la estatura adulta dentro de los rangos normales en pacientes pediátricos cuyas epífisis no están cerradas y para quienes la evaluación diagnóstica excluye otras causas asociadas con estatura baja que deben ser observadas o tratadas por otros medios.

1.2 Pacientes Adultos

GENOTROPIN está indicado para el remplazo de la hormona del crecimiento endógena en adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento que satisfacen cualquiera de los dos criterios siguientes:

Inicio en la adultez: Pacientes que tienen deficiencia de la hormona del crecimiento, ya sea sola o asociada con deficiencias hormonales múltiples (insuficiencia hipofisaria), como resultado de enfermedad hipofisaria, enfermedad hipotalámica, cirugía, radioterapia o trauma; o

Inicio en la niñez: Pacientes que tuvieron deficiencia de la hormona del crecimiento durante la niñez como resultado de causas congénitas, genéticas, adquiridas o idiopáticas. Los pacientes que fueron tratados con somatropina para la deficiencia de la hormona del crecimiento durante la niñez y cuyas epífisis están cerradas deben ser reevaluados antes de la continuación de la terapia de somatropina en el nivel de dosis reducido recomendado para adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento. Según los estándares actuales, la confirmación del diagnóstico de deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos en ambos grupos conlleva una prueba de estimulación adecuada de la hormona del crecimiento con dos excepciones: (1) pacientes con múltiples otras deficiencias de la hormona hipofisaria debido a enfermedad orgánica y (2) pacientes con deficiencia congénita/genética de la hormona del crecimiento.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis semanal debe dividirse en 6 ó 7 inyecciones **subcutáneas**. GENOTROPIN **no es para inyectarse intravenosamente**.

La terapia con GENOTROPIN debe ser supervisada por un médico con experiencia en el diagnóstico y manejo de pacientes pediátricos con retraso del crecimiento asociado con deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD), síndrome de Prader-Willi (PWS), síndrome de Turner (TS), aquellos que nacieron pequeños para la edad gestacional (SGA) o de estatura baja idiopática (ISS), y en pacientes adultos con inicio de GHD en la niñez o a la adultez.

2.1 Dosificación de Pacientes Pediátricos

Información General de Dosificación Pediátrica

El itinerario de dosificación y administración de GENOTROPIN debe personalizarse a base de la respuesta en crecimiento de cada paciente.

La respuesta a la terapia de somatropina en pacientes pediátricos tiende a disminuir con el tiempo. Sin embargo, en pacientes pediátricos, el **fracaso** en el aumento del ritmo de crecimiento, particularmente durante el primer año de terapia, indica la necesidad de evaluación cuidadosa del cumplimiento y la evaluación para otras causas de retraso del crecimiento, como hipotiroidismo, desnutrición, edad avanzada del hueso y anticuerpos a la hormona del crecimiento humana recombinante (rhGH, por sus siglas en inglés).

El tratamiento con GENOTROPIN para estatura baja debe discontinuarse cuando las epífisis se fundan.

Deficiencia de la Hormona del Crecimiento Pediátrica (GHD)

Por lo general, se recomienda una dosis de 0.16 a 0.24 mg/kg peso corporal/semana.

Síndrome de Prader-Willi

Por lo general, se recomienda una dosis de 0.24 mg/kg peso corporal/semana.

Síndrome de Turner

Por lo general, se recomienda una dosis de 0.33 mg/kg peso corporal/semana.

Estatura Baja Idiopática

Por lo general, se recomienda una dosis hasta 0.47 mg/kg peso corporal/semana.

Pequeño para la Edad Gestacional^a

Por lo general, se recomienda una dosis de hasta 0.48 mg/kg peso corporal/semana.

^aLa literatura reciente ha recomendado tratamiento inicial con dosis más altas de somatropina (p. ej., 0.48 mg/kg/semana), especialmente en niños muy bajitos (a saber, puntuación de la desviación estándar (SDS) de la estatura de < -3) y/o niños de más edad/puberales, y que se debe considerar una reducción en la dosificación (p.ej., gradualmente hasta 0.24 mg/kg/semana) si se observa un aceleramiento considerable en el crecimiento durante los primeros años de terapia. Por otro lado, en niños de menos edad, pequeños para la edad gestacional (SGA) (p.ej., aproximadamente < 4 años) (que respondieron mejor en general) con estatura baja menos severa (a saber, valores SDS de estatura inicial entre -2 y -3), se debe considerar iniciar el tratamiento en una dosis más baja (p.ej., 0.24 mg/kg/semana) y ajustar la dosis según necesario con el tiempo. En todos los niños, los médicos deben vigilar cuidadosamente la respuesta en crecimiento y ajustar la dosis de somatropina según sea necesario.

2.2 Dosificación de Pacientes Adultos

Deficiencia de la Hormona del Crecimiento (GHD) en Adultos

Se pueden seguir cualquiera de las dos estrategias para la dosificación de GENOTROPIN: un plan no basado en el peso o uno basado en el peso.

No basado en el peso — basado en guías publicadas de consenso, puede usarse una dosis inicial de aproximadamente 0.2 mg/día (rango, 0.15-0.30 mg/día) sin tomar en consideración el peso corporal. Esta dosis puede aumentarse gradualmente cada 1-2 meses en incrementos de aproximadamente 0.1-0.2 mg/día, según los requisitos individuales del paciente a base de la respuesta clínica y las concentraciones séricas del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I, por sus siglas en inglés). Se debe disminuir la dosis según sea necesario a base de los eventos adversos y/o las concentraciones séricas del IGF-I sobre el rango normal específico para la edad y el género. Las dosis de mantenimiento varían considerablemente de persona a persona y entre pacientes hombres y mujeres.

Basado en el peso — basado en el plan de dosificación usado en los estudios originales de inscripción de adultos de GHD, la dosificación recomendada al comienzo del tratamiento no es más de 0.04 mg/kg/semana. La dosis puede aumentarse según los requisitos individuales del paciente a no más de 0.08 mg/kg/semana en intervalos de 4-8 semanas. La respuesta clínica, los efectos secundarios y la determinación de las concentraciones séricas del IGF-1 ajustadas por edad y género deben usarse como guía en el ajuste de la dosis.

Se debe considerar una dosis inicial más baja e incrementos más pequeños para pacientes de más edad, que están más propensos a los efectos adversos de la somatropina que las personas de menos edad. Además, las personas obesas tienen mayor probabilidad de manifestar efectos adversos cuando se tratan con un plan basado en el peso. A fin de alcanzar la meta definida de tratamiento, las mujeres con reposición de estrógeno pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La administración de estrógeno oral puede aumentar los requisitos de dosis en mujeres.

2.3 Preparación y Administración

Los cartuchos de 5 y 12 mg de GENOTROPIN tienen códigos de color para ayudar a garantizar el uso correcto con el dispositivo de administración de la pluma de GENOTROPIN. El cartucho de 5 mg tiene una punta verde que concuerda con la ventanilla verde de la pluma del Pen 5, mientras que el cartucho de 12 mg tiene una punta violeta que concuerda con la ventanilla violeta del Pen 12.

Los productos farmacéuticos parenterales siempre deben inspeccionarse visualmente para la presencia de material compuesto por partículas y decoloración antes de la administración, cuando la solución y el envase lo permitan.

NO DEBE INYECTARSE GENOTROPIN si la solución está opaca o contiene material compuesto por partículas. Úselo sólo si está claro e incoloro.

GENOTROPIN puede administrarse en el muslo, los glúteos o el abdomen; los lugares de inyecciones subcutáneas deben rotarse todos los días para evitar la lipoatrofia.

3 FORMAS Y POTENCIAS DE DOSIFICACIÓN

GENOTROPIN polvo liofilizado:

- **Cartuchos de dos cámaras de 5 mg (punta verde, con conservante)**, concentración de 5 mg/mL
- **Cartuchos de dos cámaras de 12 mg (punta violeta, con conservante)**, concentración de 12 mg/mL

GENOTROPIN MINIQUICK Dispositivo de Administración de la Hormona del crecimiento que contiene un cartucho de dos cámaras de GENOTROPIN (sin conservante)

- **0.2 mg, 0.4 mg, 0.6 mg, 0.8 mg, 1.0 mg, 1.2 mg, 1.4 mg, 1.6 mg, 1.8 mg y 2.0 mg**

4 CONTRAINDICACIONES

• Enfermedad Crítica Aguda

El tratamiento con cantidades farmacológicas de somatropina está contraindicado en pacientes con enfermedad crítica aguda debido a complicaciones después de cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal o trauma múltiple accidental o en insuficiencia respiratoria aguda [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].

• Síndrome de Prader-Willi en niños

La somatropina está contraindicada en pacientes con el síndrome de Prader-Willi que están severamente obesos, tienen historial de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea del sueño, o tienen deterioro respiratorio severo. Ha habido informes de muerte súbita cuando se usó somatropina en dichos pacientes [vea Advertencias y Precauciones (5.2)].

• Malignidad Activa

En general, la somatropina está contraindicada en presencia de malignidad activa. Cualquier malignidad preexistente debe estar inactiva y su tratamiento completado antes de iniciar la terapia con somatropina. Se debe discontinuar la somatropina si hay evidencia de actividad recurrente. Como la deficiencia de la hormona del crecimiento puede ser una señal temprana de un tumor hipofisario (o, rara vez, otros tumores de cerebro), se debe descartar la presencia de dichos tumores antes de iniciarse el tratamiento. No se debe usar somatropina en pacientes con cualquier evidencia de progreso o recurrencia de un tumor intracraneal subyacente.

• Hipersensibilidad

GENOTROPIN está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la somatropina o a cualquiera de sus excipientes. Las presentaciones de 5 mg y 12 mg de GENOTROPIN polvo liofilizado contienen m-cresol como conservante. Se han informado reacciones de hipersensibilidad sistémica con el uso poscomercialización de productos de somatropina [vea Advertencias y Precauciones (5.6)].

• Retinopatía Diabética

La somatropina está contraindicada en pacientes con retinopatía diabética activa proliferativa o severa no proliferativa.

• Epífisis Cerradas

No se debe usar somatropina para promover el crecimiento en pacientes pediátricos con epífisis cerradas.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Enfermedad crítica aguda

Se ha informado aumento en la mortalidad en pacientes con enfermedad crítica aguda debido a complicaciones después de cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal o trauma múltiple accidental o con insuficiencia respiratoria aguda después del tratamiento con cantidades farmacológicas de somatropina [vea Contraindicaciones (4)]. Dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes adultos con deficiencia hormonal

no relacionada a la hormona del crecimiento (n=522) con estos padecimientos, en unidades de cuidado intensivo, demostraron un aumento significativo en la mortalidad (42% vs. 19%) entre los pacientes tratados con somatropina (dosis de 5.3 – 8 mg/día) en comparación con los que recibieron placebo. No se ha establecido la seguridad de continuar el tratamiento de somatropina en pacientes que reciben dosis de reemplazo para las indicaciones aprobadas que desarrollan concurrentemente estas enfermedades. Por lo tanto, se debe sopesar el beneficio potencial de la continuación del tratamiento con somatropina en pacientes que tienen enfermedad crítica aguda contra el riesgo potencial.

5.2 Síndrome de Prader-Willi en Niños

Ha habido informes de muertes después del inicio de la terapia con somatropina en pacientes pediátricos con el síndrome de Prader-Willi que tuvieron uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historial de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. Los pacientes hombres con uno o más de estos factores pueden correr un riesgo más alto que las mujeres. Se debe evaluar a los pacientes con el síndrome de Prader-Willi para señales de obstrucción de las vías respiratorias superiores y apnea del sueño antes de iniciar el tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina, los pacientes muestran señales de obstrucción de las vías respiratorias superiores (incluido el inicio o el aumento de roncar) y/o inicio nuevo de apnea del sueño, se debe interrumpir el tratamiento. Todos los pacientes con el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina también deben tener un control de peso efectivo y ser vigilados para señales de infección respiratoria, que debe diagnosticarse lo más temprano posible y ser tratada agresivamente [vea *Contraindicaciones (4)*].

5.3 Neoplasmas

En sobrevivientes de cáncer en la niñez que recibieron tratamiento de radiación al cerebro/cabeza para su primer neoplasma y desarrollaron GHD subsiguientemente y recibieron tratamiento con somatropina, se ha informado un aumento en el riesgo de un segundo neoplasma. Los tumores intracraneales, en particular los meningiomas, fueron los más comunes de estos segundos neoplasmas. En adultos, se desconoce si hay alguna relación entre la terapia de reemplazo de somatropina y la recurrencia de tumores del SNC [vea *Contraindicaciones (4)*]. Se debe vigilar a los pacientes con historial de GHD secundario a un neoplasma intracraneal de forma rutinaria mientras reciban terapia con somatropina por la posibilidad de progreso o recurrencia del tumor.

Debido a que los niños con ciertas causas genéticas raras de estatura baja tienen un aumento en el riesgo de desarrollar malignidades, los médicos deben considerar detenidamente los riesgos y los beneficios de iniciar la somatropina en estos pacientes. De iniciarse el tratamiento con la somatropina, se debe vigilar cuidadosamente a estos pacientes por la posibilidad del desarrollo de neoplasmas.

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes en terapia de somatropina por la posibilidad de aumento del crecimiento, o cambios malignos potenciales, de un nevo preexistente.

5.4 Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa y Diabetes Mellitus

El tratamiento con somatropina puede disminuir la sensibilidad a la insulina, particularmente en dosis más altas en pacientes susceptibles. Como resultado, puede desenmascarse deterioro no diagnosticado previamente de tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus evidente durante el tratamiento de somatropina. Se ha informado diabetes mellitus tipo 2 de nuevo inicio. Por lo tanto, se deben vigilar periódicamente los niveles de glucosa en todos los pacientes tratados con somatropina, en especial, los que tienen factores de riesgo de diabetes mellitus, como obesidad, síndrome de Turner o historial familiar de diabetes mellitus. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ó 2 preexistente o deterioro de la tolerancia a la glucosa deben ser vigilados cuidadosamente durante la terapia de somatropina. Las dosis de los medicamentos antihiper glucémicos (a saber, insulina o agentes orales/inyectables) pueden requerir ajuste cuando se inicia la terapia de somatropina en dichos pacientes.

5.5 Hipertensión Intracraneal

Se ha informado hipertensión intracraneal (IH, por sus siglas en inglés) con papiledema, cambios visuales, dolores de cabeza, náuseas y/o vómitos en un número pequeño de pacientes tratados con productos de somatropina. Los síntomas, por lo general, ocurrieron durante las primeras ocho (8) semanas después del inicio de la terapia de somatropina. En todos los casos informados, los signos y síntomas asociados con IH se resolvieron rápidamente después de la cesación de la terapia o una reducción de la dosis de somatropina. Se debe realizar como rutina una oftalmoscopia antes de iniciar el tratamiento con somatropina para excluir papiledema preexistente y periódicamente durante el transcurso de la terapia de somatropina. Si se observa papiledema mediante oftalmoscopia durante el tratamiento de somatropina, se debe descontinuar el mismo. Si se diagnostica IH inducida por la somatropina, puede reiniciarse el tratamiento con somatropina en dosis más bajas después que se hayan resuelto los signos y los síntomas asociados con la IH. Los pacientes con el síndrome de Turner y el síndrome de Prader-Willi pueden correr un riesgo más alto de desarrollo de IH.

5.6 Hipersensibilidad Severa

Se han informado reacciones de hipersensibilidad sistémicas graves, incluidas reacciones anafilácticas y angioedema con el uso poscomercialización de productos de somatropina. Se debe informar a los pacientes y cuidadores que dichas reacciones son posibles y que se debe buscar atención médica de inmediato de ocurrir una reacción alérgica [vea *Contraindicaciones (4)*].

5.7 Retención de Líquido

Puede ocurrir retención de líquido durante la terapia de reemplazo de somatropina en adultos. Las manifestaciones clínicas de retención de líquido (p.e.j., edema, artralgia, mialgia, síndromes de comprensión nerviosa, incluido el síndrome de túnel carpiano/parestesia), por lo general, son pasajeras y dependientes de la dosis.

5.8 Insuficiencia Suprarrenal

Los pacientes que reciben terapia de somatropina que tienen o están en riesgo de deficiencia(s) de la hormona hipofisaria pueden estar en riesgo de una reducción de los niveles séricos de cortisol y/o del desenmascaramiento de una insuficiencia suprarrenal central (secundaria). Además, los pacientes tratados con reemplazo de glucocorticoides para una insuficiencia suprarrenal diagnosticada previamente pueden requerir un aumento en las dosis de mantenimiento o de estrés después de iniciar el tratamiento de somatropina [vea *Interacciones de Fármacos (7.1)*].

5.9 Hipotiroidismo

El hipotiroidismo sin diagnosticar/sin tratar puede prevenir una respuesta óptima a la somatropina, en particular, la respuesta de crecimiento en los niños. Los pacientes con el síndrome de Turner tienen un mayor riesgo inherente de desarrollar enfermedad autoinmune del tiroides e hipotiroidismo primario. En pacientes con deficiencia de la hormona del crecimiento, el hipotiroidismo central (secundario) puede hacerse evidente por primera vez, o empeorar, durante el tratamiento con somatropina. Por lo

tanto, los pacientes tratados con somatropina deben realizarse pruebas periódicas de la función tiroidea y se debe iniciar la terapia de reemplazo de hormona tiroidea, o ajustarse adecuadamente, cuando sea indicado.

5.10 Deslizamiento de la Epifisis Femoral Capital en Pacientes Pediátricos

El deslizamiento de la epifisis femoral capital puede ocurrir más frecuentemente en pacientes con trastornos endocrinos (incluidos GHD y síndrome de Turner) o en pacientes que están experimentando crecimiento rápido. Se debe evaluar cuidadosamente cualquier paciente pediátrico con inicio de una cojera o quejas de dolor de cadera o rodilla durante la terapia de somatropina.

5.11 Progreso de Escoliosis Preexistente en Pacientes Pediátricos

Puede ocurrir progreso de la escoliosis en pacientes que experimentan crecimiento rápido. Debido a que la somatropina aumenta el ritmo del crecimiento, se debe vigilar a los pacientes con historial de escoliosis tratados con somatropina para progreso de la escoliosis. Sin embargo, no se ha demostrado que la somatropina aumente la ocurrencia de escoliosis. Las anomalías del esqueleto, incluida la escoliosis, se observan comúnmente en pacientes con el síndrome de Turner sin tratar. La escoliosis también se observa comúnmente en pacientes con el síndrome de Prader-Willi sin tratar. Los médicos deben estar alertos a dichas anomalías, que pueden manifestarse durante la terapia de somatropina.

5.12 Otitis Media y Trastornos Cardiovasculares en el Síndrome de Turner

Se debe evaluar cuidadosamente a los pacientes con el síndrome de Turner para otitis media y otros trastornos del oído ya que estos pacientes corren un riesgo más alto de trastornos del oído y la audición. El tratamiento de somatropina puede aumentar el riesgo de otitis media en pacientes con el síndrome de Turner. Además, se debe vigilar detenidamente a los pacientes con el síndrome de Turner para trastornos cardiovasculares (p.e.j., derrame cerebral, aneurisma/disección aórticas, hipertensión) ya que estos pacientes también corren riesgo de estos trastornos.

5.13 Lipoatrofia

Puede ocurrir atrofia del tejido cuando se administra somatropina de forma subcutánea en el mismo lugar por un periodo de tiempo prolongado. Esto se puede evitar rotando el área de la inyección [vea *Dosis y Administración. (2.3)*].

5.14 Pruebas de Laboratorio

Los niveles séricos de fósforo inorgánico, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea (PTH, por sus siglas en inglés) e IGF-I pueden aumentar durante la terapia de somatropina.

5.15 Pancreatitis

Se han informado casos de pancreatitis, raras veces, en niños y adultos que reciben tratamiento con somatropina, y alguna evidencia se inclina hacia apoyar un mayor riesgo en niños en comparación con adultos. La literatura publicada indica que las niñas con el síndrome de Turner pueden tener un riesgo mayor que otros niños tratados con somatropina. Se debe considerar pancreatitis en cualquier paciente tratado con somatropina, especialmente niños, que desarrolle dolor abdominal persistente y severo.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas importantes también se describen en otro lugar en la rotulación: • Aumento en la mortalidad en pacientes con enfermedad crítica aguda [vea *Advertencias y Precauciones (5.1)*]

- Muertes en niños con el síndrome de Prader-Willi [vea *Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Neoplasmas [vea *Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus [vea *Advertencias y Precauciones (5.4)*]
- Hipertensión intracraneal [vea *Advertencia y Precauciones (5.5)*]
- Hipersensibilidad severa [vea *Advertencias y Precauciones (5.6)*]
- Retención de líquido [vea *Advertencias y Precauciones (5.7)*]
- Insuficiencia suprarrenal [vea *Advertencias y Precauciones (5.8)*]
- Hipotiroidismo [vea *Advertencias y Precauciones (5.9)*]
- Deslizamiento de la epifisis femoral capital en pacientes pediátricos [vea *Advertencias y Precauciones (5.10)*]
- Progreso de escoliosis preexistente en pacientes pediátricos [vea *Advertencias y Precauciones (5.11)*]
- Otitis media y trastornos cardiovasculares en pacientes con el síndrome de Turner [vea *Advertencia y Precauciones (5.12)*]
- Lipoatrofia [vea *Advertencia y Precauciones (5.13)*]
- Pancreatitis [vea *Advertencia y Precauciones (5.15)*]

6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Como los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones variables, las tasas de reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos llevados a cabo con una formulación de somatropina no siempre pueden compararse directamente con las tasas observadas en estudios clínicos llevados a cabo con una segunda formulación de somatropina y puede que no reflejen las tasas de reacciones adversas observadas en la práctica.

Estudios Clínicos en niños con GHD

En estudios clínicos con GENOTROPIN en pacientes pediátricos con GHD, se informaron con poca frecuencia los siguientes eventos: reacciones en el lugar de inyección, incluidos dolor o ardor asociados con la inyección, fibrosis, nódulos, erupción, inflamación, pigmentación o sangrado; lipoatrofia; dolor de cabeza; hematuria; hipotiroidismo e hiperglucemia leve.

Estudios Clínicos en PWS

En dos estudios clínicos con GENOTROPIN en pacientes pediátricos con el síndrome de Prader-Willi, se informaron los siguientes eventos relacionados con medicamento: edema, agresividad, artralgia, hipertensión intracraneal benigna, pérdida de cabello, dolor de cabeza y mialgia.

Estudios Clínicos en niños con SGA

En estudios clínicos de 273 pacientes pediátricos nacidos pequeños para la edad gestacional tratados con GENOTROPIN, se informaron los siguientes eventos clínicamente significativos: hiperglucemia leve pasajera, un paciente con hipertensión intracraneal benigna, dos pacientes con pubertad precoz central, dos pacientes con prominencia de la mandíbula y varios pacientes con agravamiento de la escoliosis preexistente, reacciones en el lugar de inyección y progreso autolimitado del nevo pigmentado. No se detectaron anticuerpos anti-hGH en ninguno de los pacientes tratados con GENOTROPIN.

Estudios Clínicos en niños con el síndrome de Turner

En dos estudios clínicos con GENOTROPIN en pacientes pediátricos con el síndrome de Turner, los eventos adversos informados más frecuentemente fueron enfermedad respiratoria (influenza, amigdalitis, otitis, sinusitis), dolor de las articulaciones e infección de las vías urinarias. El único evento adverso relacionado con el tratamiento que ocurrió en más de 1 paciente fue dolor de las articulaciones.

Estudios Clínicos en niños con Estatura Baja Idiopática

En dos estudios clínicos de etiqueta abierta con GENOTROPIN en pacientes pediátricos con ISS, los eventos adversos experimentados más comúnmente incluyeron infecciones de las vías respiratorias superiores, influenza, amigdalitis, nasofaringitis, gastroenteritis, dolores de cabeza, aumento del apetito, pirexia, fractura, estado anímico alterado y artralgia. En uno de los dos estudios, durante el tratamiento con Genotropin, las puntuaciones de desviación estándar (SD) media de IGF-1 se mantuvieron en el rango normal. Se observaron puntuaciones de SD IGF-1 mayores de +2 SD como sigue: 1 sujeto (3%), 10 sujetos (30%) y 16 sujetos (38%) en el grupo de control sin tratar, los grupos de 0.23 y 0.47 mg/kg/semana, respectivamente, tuvieron por lo menos una medida, mientras que 0 sujetos (0%), 2 sujetos (7%) y 6 sujetos (14%) tuvieron dos o más medidas consecutivas de IGF-1 sobre +2 SD.

Estudios Clínicos en adultos con GHD

En estudios clínicos con GENOTROPIN en 1,145 adultos con GHD, la mayoría de los eventos adversos consistieron en síntomas de leves a moderados de retención de líquido, incluidos hinchazón periférica, artralgia, dolor y rigidez de las extremidades, edema periférico, mialgia, parestesia e hipoestesia. Estos eventos fueron informados temprano durante la terapia y suelen ser pasajeros y/o respondieron a una reducción de la dosificación.

La Tabla 1 muestra los eventos adversos informados por el 5% o más de los pacientes adultos con GHD en estudios clínicos después de diversas duraciones de tratamiento con GENOTROPIN. También se presentan las tasas de incidencias correspondientes a estos eventos adversos en los pacientes que recibieron placebo durante la porción doble ciega de 6 meses de los estudios clínicos.

Tabla 1
Eventos Adversos Informados por ≥5% de los 1,145 Pacientes Adultos con GHD Durante los Estudios Clínicos de GENOTROPIN y Placebo, Agrupados por la Duración del Tratamiento

Evento adverso	Fase doble ciega		Fase de etiqueta abierta GENOTROPIN		
	Placebo 0-6 meses n = 572 % Pacientes	GENOTROPIN 0-6 meses n = 573 % Pacientes	6-12 meses n = 504 % Pacientes	12-18 meses n = 63 % Pacientes	18-24 meses n = 60 % Pacientes
Hinchazón, periférica	5.1	17.5*	5.6	0	1.7
Artralgia	4.2	17.3*	6.9	6.3	3.3
Infección del tracto respiratorio	14.5	15.5	13.1	15.9	13.3
Dolor, extremidades	5.9	14.7*	6.7	1.6	3.3
Edema, periférico	2.6	10.8*	3.0	0	0
Parestesia	1.9	9.6*	2.2	3.2	0
Dolor de cabeza	7.7	9.9	6.2	0	0
Rigidez de las extremidades	1.6	7.9*	2.4	1.6	0
Cansancio	3.8	5.8	4.6	6.3	1.7
Mialgia	1.6	4.9*	2.0	4.8	6.7
Dolor de espalda	4.4	2.8	3.4	4.8	5.0

* Aumentó significativamente en comparación con el placebo, P<.025: Prueba Exacta de Fisher (unilateral)
n = número de pacientes que recibieron tratamiento durante el periodo indicado.
% = porcentaje de pacientes que informaron el evento durante el periodo indicado.

Estudios de Extensión Postestudio en Adultos

En estudios de extensión postestudio ampliados, 12 de los 3,031 pacientes (0.4%) desarrollaron diabetes mellitus durante el tratamiento con GENOTROPIN. Los 12 pacientes tenían factores predisponentes, p. ej., niveles elevados de glucohemoglobina y/u obesidad marcada, antes de recibir GENOTROPIN. De los 3,031 pacientes que recibieron GENOTROPIN, 61 (2%) desarrollaron síntomas del síndrome de túnel carpiano, que disminuyeron después de la reducción de la dosificación o la interrupción del tratamiento (52) o cirugía (9). Otros eventos adversos que han sido informados incluyen edema generalizado e hipoestesia.

Anticuerpos Anti-hGH

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, hay el potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad a anticuerpos (incluido anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, entre ellos la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de la obtención de la muestra, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra GENOTROPIN con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa. En el caso de la hormona de crecimiento, no se han asociado anticuerpos contra la hormona del crecimiento con capacidades de enlace menores de 2 mg/mL con atenuación del crecimiento. En un número muy pequeño de pacientes tratados con somatropina, cuando la capacidad de enlace fue mayor de 2 mg/mL, se observó interferencia con la respuesta en el crecimiento.

En 419 pacientes pediátricos evaluados en estudios clínicos con GENOTROPIN en polvo liofilizado, 244 habían recibido tratamiento previo con GENOTROPIN u otros preparados farmacéuticos de hormona del crecimiento y 175 no habían recibido terapia previa de hormona del crecimiento. Había presente anticuerpos contra la hormona del crecimiento (anticuerpos anti-hGH) en seis pacientes tratados previamente al inicio. Tres de los seis dieron negativo a los anticuerpos anti-hGH durante 6 a 12 meses de tratamiento con GENOTROPIN. De los 413 pacientes restantes, ocho (1.9%) desarrollaron anticuerpos anti-hGH detectables durante el tratamiento con GENOTROPIN; ninguno tenía una capacidad de enlace de anticuerpos de > 2 mg/L. No hubo evidencia de que la respuesta en crecimiento al GENOTROPIN se viera afectada en estos pacientes positivos a anticuerpos.

Péptidos periplasmáticos de la Escherichia coli

Los preparados farmacéuticos de GENOTROPIN contienen una cantidad pequeña de péptidos periplasmáticos de la Escherichia coli (PECP, por sus siglas en inglés). Los anticuerpos anti-PECP se encuentran en un número pequeño de pacientes tratados con GENOTROPIN, pero estos no parecen tener importancia clínica.

6.2 Experiencia Poscomercialización

Debido a que estos eventos adversos se informan de forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se han informado reacciones de hipersensibilidad sistémicas graves, incluidas reacciones anafilácticas y angioedema, con el uso poscomercialización de productos de somatropina [vea Advertencias y Precauciones (5.6)].

Se ha informado leucemia en un número pequeño de niños con GHD tratados con somatropina, somatrem (rGH metionilado) y GH de origen hipofisario. Es incierto si estos casos de leucemia están relacionados con la terapia de GH, la patología del GHD en sí u otros tratamientos asociados como la radioterapia. A base de la evidencia actual, los expertos no han podido llegar a la conclusión que la terapia de GH como tal fue responsable de estos casos de leucemia. El riesgo para los niños con GHD, si alguno, queda por establecerse [vea Contraindicaciones (4) y Advertencias y Precauciones (5.3)].

Se han observado las siguientes reacciones adversas graves con el uso de somatropina (incluidos eventos observados en pacientes que recibieron marcas de somatropina aparte de GENOTROPIN): enfermedad crítica aguda [vea Advertencias y Precauciones (5.1)], muerte súbita [vea Advertencias y Precauciones (5.2)], tumores intracraneales [vea Advertencias y Precauciones (5.3)], hipotiroidismo central [vea Advertencias y Precauciones (5.9)], trastornos cardiovasculares y pancreatitis [vea Advertencias y Precauciones (5.15)].

Se ha informado deslizamiento de la epífisis femoral capital y enfermedad de Legg-Calve-Perthes (osteonecrosis/necrosis avascular; ocasionalmente relacionado con deslizamiento de la epífisis femoral capital) en niños tratados con la hormona de crecimiento [vea Advertencias y Precauciones (5.10)]. Se han informado casos con GENOTROPIN.

Se han observado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso apropiado de somatropina: dolores de cabeza (niños y adultos), ginecomastia (niños) y retinopatía diabética significativa.

Se ha informado diabetes mellitus tipo 2 de nuevo inicio.

7 INTERACCIONES DE FÁRMACOS

7.1 11β-Hidroxiesteroide Dehidrogenasa Tipo 1

La enzima microsómica 11β-hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo 1 (11β-HSD-1) se requiere para la conversión de la cortisona a su metabolito activo, cortisol, en el tejido hepático y adiposo. La hormona del crecimiento y la somatropina inhiben la 11β-HSD-1. Por consiguiente, las personas con deficiencia de la hormona del crecimiento sin tratar tienen aumentos relativos en la 11β-HSD-1 y el cortisol sérico. La introducción del tratamiento de somatropina puede resultar en la inhibición de la 11β-HSD-1 y una reducción en las concentraciones séricas de cortisol. Como consecuencia, puede desenmascarse insuficiencia suprarrenal central (secundario) no diagnosticada previamente y requerir remplazo de glucocorticoides en pacientes tratados con somatropina. Además, los pacientes tratados con remplazo de glucocorticoides por un diagnóstico previo de insuficiencia suprarrenal pueden requerir un aumento en la dosis de mantenimiento o por situaciones de estrés después del inicio del tratamiento de somatropina; esto puede ser especialmente cierto en pacientes tratados con acetato de cortisona y prednisona, ya que la conversión de estos fármacos a sus metabolitos biológicos activos depende de la actividad de la 11β-HSD-1 [vea Advertencias y Precauciones (5.8)].

7.2 Terapia Farmacológica de Glucocorticoides y Tratamiento con Dosis Suprafisiológicas de Glucocorticoides

La terapia farmacológica de glucocorticoides y el tratamiento con dosis suprafisiológicas de glucocorticoides pueden atenuar los efectos promotores del crecimiento de la somatropina en niños. Por lo tanto, se debe ajustar cuidadosamente la dosificación de remplazo de glucocorticoides en niños que reciben concomitantemente tratamientos de somatropina y glucocorticoides para evitar tanto insuficiencia suprarrenal como un efecto inhibitor en el crecimiento.

7.3 Fármacos Metabolizados por el Citocromo P450

Los datos limitados publicados indican que el tratamiento de somatropina aumenta la depuración de la antipirina mediada por el citocromo P450 (CYP450) en el hombre. Estos datos sugieren que la administración de somatropina puede alterar la depuración de compuestos que se sabe que son metabolizados por las enzimas hepáticas CYP450 (p. ej., corticosteroides, esteroides sexuales, anticonvulsivos, ciclosporina). Se recomienda la vigilancia cuidadosa cuando se administra somatropina en combinación con otros medicamentos que se sabe que son metabolizados por las enzimas hepáticas CYP450. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios formales de interacción de fármacos.

7.4 Estrógeno Oral

En pacientes que reciben remplazo de estrógeno oral, puede que se requiera una dosis más alta de somatropina para alcanzar la meta definida de tratamiento [vea Dosificación y Administración (2.2)].

7.5 Insulina y/o Agentes Hipoglucémicos Orales/Inyectables

En pacientes con diabetes mellitus que requieren terapia farmacológica, la dosis de insulina y/o el agente oral/inyectable puede requerir ajuste cuando se inicia la terapia de somatropina [vea Advertencias y Precauciones (5.4)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo categoría B. Los estudios de reproducción llevados a cabo con GENOTROPIN con dosis de 0.3, 1 y 3.3 mg/kg/día administradas por vía subcutánea en la rata y dosis de 0.08, 0.3 y 1.3 mg/kg/día administradas intramuscularmente en el conejo (las dosis más altas aproximadamente 24 veces y 19 veces los niveles terapéuticos recomendados en humanos, respectivamente, a base del área de superficie corporal) resultaron en una disminución de los aumentos de peso corporal de la madre pero no fueron teratógenos. En ratas que recibieron dosis subcutáneas durante la gametogénesis y hasta 7 días de la preñez, las dosis de 3.3 mg/kg/día (aproximadamente 24 veces la dosis en humanos) produjeron anestro o ciclos estrales extendidos en las hembras y menor cantidad de espermatozoides, y menos móviles, en machos. Cuando se administró a ratas hembras preñadas (días 1 a 7 de la gestación) en dosis de 3.3 mg/kg/día se observó un aumento muy leve en las muertes fetales. Con dosis de 1 mg/kg/día (aproximadamente siete veces la dosis en humanos) las ratas mostraron ciclos estrales ligeramente extendidos, mientras que con dosis de 0.3 mg/kg/día no se observaron efectos.

En estudios perinatales y posnatales en ratas, dosis de 0.3, 1 y 3.3 mg/kg/día de GENOTROPIN produjeron efectos promotores del crecimiento en las madres, pero no en los fetos. Las ratas jóvenes que recibían las dosis más altas mostraron un aumento de peso durante la lactancia, pero el efecto no fue evidente para las 10 semanas de edad. No se observaron efectos adversos en la gestación, morfogénesis, parto, lactancia, desarrollo

posnatal a capacidad reproductora de las crías debidos al GENOTROPIN. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, se debe usar este medicamento durante el embarazo solo si es evidentemente necesario.

8.3 Madres Lactantes

No se han llevado a cabo estudios con GENOTROPIN en madres lactantes. Se desconoce si el medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe ejercer cautela cuando se administra GENOTROPIN a una mujer lactante.

8.5 Uso Geriátrico

No se ha evaluado la seguridad y la efectividad de GENOTROPIN en pacientes de 65 años o más en estudios clínicos. Los pacientes geriátricos pueden ser más sensibles a la acción de GENOTROPIN y, por lo tanto, pueden ser más propensos a desarrollar reacciones adversas. Se debe considerar una dosis inicial más baja e incrementos más pequeños de la dosis para pacientes de mayor edad [vea Dosificación y Administración (2.2)]

10 SOBREDOSIS

Corto Plazo

La sobredosis a corto plazo pudiera conducir inicialmente a hipoglucemia y subsiguientemente a hiperglucemia. Además, es probable que la sobredosis de somatropina cause retención de líquido.

Largo Plazo

La sobredosis a largo plazo pudiera resultar en signos y síntomas de gigantismo y/o acromegalia compatible con los efectos conocidos de exceso de la hormona del crecimiento [vea Dosificación y Administración (2)].

11 DESCRIPCIÓN

GENOTROPIN en polvo liofilizado contiene somatropina, que es una hormona polipéptida de origen ADN recombinante. Tiene 191 residuos de aminoácido y un peso molecular de 22,124 daltons. La secuencia de aminoácidos del producto es idéntica a la de la hormona del crecimiento humana de origen hipofisario (somatropina). GENOTROPIN se sintetiza en una cepa de *Escherichia coli* que ha sido modificada mediante la adición del gen para la hormona del crecimiento humana. GENOTROPIN es un polvo blanco estéril liofilizado para inyección subcutánea.

GENOTROPIN 5 mg se suministra en un cartucho de dos cámaras. La cámara frontal contiene 5.8 mg de somatropina recombinante, 2.2 mg de glicina, 1.8 mg de manitol, 0.32 mg de dihidrógeno fosfato sódico anhidro y 0.31 mg de fosfato disódico anhidro; la cámara posterior contiene 0.3% de m-Cresol (como conservante) y 45 mg de manitol en 1.14 mL de agua para inyección. El cartucho de dos cámaras de 5 mg de GENOTROPIN contiene 5.8 mg de somatropina. La concentración reconstituida es de 5 mg/ml. El cartucho contiene cantidad adicional para proporcionar 1ml que contiene la cantidad indicada de GENOTROPIN – 5 mg.

GENOTROPIN 12 mg se suministra en un cartucho de dos cámaras. La cámara frontal contiene 13.8 mg de somatropina recombinante, 2.3 mg de glicina, 14.0 mg de manitol, 0.47 mg de dihidrógeno fosfato sódico anhidro y 0.46 mg de fosfato disódico anhidro; la cámara posterior contiene 0.3% de m-Cresol (como conservante) y 32 mg de manitol en 1.13 mL de agua para inyección. El cartucho de dos cámaras de GENOTROPIN 12 mg contiene 13.8 mg de somatropina. La concentración reconstituida es de 12 mg/ml. El cartucho contiene cantidad adicional para proporcionar 1ml que contiene la cantidad indicada de GENOTROPIN – 12 mg.

GENOTROPIN MINIQUEICK® se suministra en jeringuilla de un solo uso con un cartucho de dos cámaras. GENOTROPIN MINIQUEICK está disponible en dosis individuales de 0.2 mg a 2.0 mg en incrementos de 0.2 mg. La cámara frontal contiene de 0.22 a 2.2 mg de somatropina recombinante, 0.23 mg de glicina, 1.14 mg de manitol, 0.05 mg dihidrógeno fosfato sódico y 0.027 mg fosfato disódico anhidro; la cámara posterior contiene 12.6 mg de manitol en 0.275 mL de agua para inyección. El cartucho de dos cámaras de GENOTROPIN MINIQUEICK reconstituido contiene cantidad adicional para proporcionar 0.25 ml que contienen la cantidad indicada de GENOTROPIN.

GENOTROPIN es un preparado farmacéutico sumamente purificado. La solución reconstituida de la somatropina recombinante tiene una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsm/kg y un pH de alrededor de 6.7. La concentración de la solución reconstituida varía por potencia y presentación [vea Presentación /Almacenaje y Manejo (16)].

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

Los estudios preclínicos y clínicos in vitro, han demostrado que GENOTROPIN en polvo liofilizado es terapéuticamente equivalente a la hormona del crecimiento humana de origen hipofisario y alcanza perfiles farmacocinéticos similares en los adultos normales. En pacientes pediátricos con deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD), síndrome de Prader-Willi (PWS), nacidos pequeños para la edad gestacional (SGA), síndrome de Turner (TS) o estatura baja idiopática (ISS), el tratamiento con GENOTROPIN estimula el crecimiento lineal. En pacientes con GHD o PWS, el tratamiento con GENOTROPIN también normaliza las concentraciones del IGF-I (Factor del Crecimiento tipo Insulina I/Somatomedina C). En adultos con GHD, el tratamiento con GENOTROPIN tiene como resultado una reducción en la masa grasa, aumento en la masa magra corporal, alteraciones metabólicas que incluyen cambios beneficiosos en el metabolismo de lípidos y normalización de las concentraciones del IGF-I.

Además, se han demostrado las siguientes acciones para GENOTROPIN y/o la somatropina.

12.2 Farmacodinámica

Crecimiento de Tejido

A. Crecimiento Esquelético: GENOTROPIN estimula el crecimiento esquelético en pacientes pediátricos con GHD, PWS, SGA, TS o ISS. El aumento medible en la estatura del cuerpo después de la administración de GENOTROPIN es resultado de un efecto en la placa epifisaria de los huesos largos. Las concentraciones de IGF-I, que pueden desempeñar una función en el crecimiento esquelético, por lo general, son bajas en el suero de pacientes pediátricos con GHD, PWS o SGA, pero tienden a aumentar durante el tratamiento con GENOTROPIN. También se observan elevaciones en la concentración sérica media de la fosfatasa alcalina.

B. Crecimiento Celular: Se ha demostrado que hay menos células musculares esqueléticas en pacientes pediátricos de estatura baja que carecen de la hormona del crecimiento endógena en comparación con la población pediátrica normal. El tratamiento con somatropina tiene como resultado un aumento en el número y tamaño de las células musculares.

Metabolismo de Proteínas

El crecimiento lineal es facilitado en parte por el aumento en la síntesis de la proteína celular. Después del inicio de la terapia con GENOTROPIN ocurre retención de nitrógeno, según demostrado por una disminución en la excreción urinaria de nitrógeno y de nitrógeno ureico sérico.

Metabolismo de Carbohidratos

Los pacientes pediátricos con insuficiencia hipofisaria en ocasiones experimentan hipoglucemia en ayunas que mejora con el tratamiento de GENOTROPIN. Las dosis grandes de la hormona del crecimiento pueden causar un deterioro de la tolerancia a la glucosa.

Metabolismo de Lípidos

En pacientes con GHD, la administración de somatropina ha tenido como resultado movilización de lípidos, reducción en los depósitos de grasa corporal y aumento en los ácidos grasos plasmáticos.

Metabolismo Mineral

La somatropina induce la retención de sodio, potasio y fósforo. Las concentraciones séricas de fosfato inorgánico aumentan en pacientes con GHD después de la terapia con GENOTROPIN. El calcio sérico no se altera significativamente por el uso de GENOTROPIN. La hormona del crecimiento pudiera aumentar la calciuria.

Composición Corporal

Los pacientes adultos con GHD tratados con GENOTROPIN en la dosis recomendada para adultos [vea Dosificación y Administración (2)] demuestran una disminución en la masa grasa y un aumento en la masa magra corporal. Cuando estas alteraciones vienen acompañadas por un aumento en el agua corporal total, el efecto general de GENOTROPIN es modificar la composición corporal, un efecto que se mantiene con el tratamiento continuo.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Después de una inyección subcutánea (SC) de 0.03 mg/kg en el muslo de 1.3 mg/mL de GENOTROPIN a pacientes adultos con GHD, aproximadamente el 80% de la dosis estuvo disponible de forma sistémica en comparación con la disponible después de la dosificación intravenosa. Los resultados fueron comparables tanto en hombres como en mujeres. Se ha observado una biodisponibilidad similar en sujetos hombres adultos sanos.

En hombres adultos sanos, después de una inyección SC en el muslo de 0.03 mg/kg, el grado de absorción (AUC) de una concentración de 5.3 mg/mL de GENOTROPIN fue 35% mayor que la de 1.3 mg/mL de GENOTROPIN. Los niveles séricos máximos (C_{max}) medios (± desviación estándar) fueron de 23.0 (± 9.4) ng/mL y 17.4 (± 9.2) ng/mL, respectivamente.

En un estudio similar con pacientes pediátricos con GHD, 5.3 mg/mL de GENOTROPIN produjeron un AUC medio que fue 17% mayor que el de 1.3 mg/mL de GENOTROPIN. Los niveles medios de la C_{max} fueron 21.0 ng/mL y 16.3 ng/mL, respectivamente.

Los pacientes adultos con GHD recibieron dos dosis SC únicas de 0.03 mg/kg de GENOTROPIN en una concentración de 1.3 mg/mL, con un periodo de reposo farmacológico de una a cuatro semanas entre inyecciones. Los niveles medios de la C_{max} fueron 12.4 ng/mL (primera inyección) y 12.2 ng/mL (segunda inyección), alcanzados aproximadamente seis horas después de la dosificación.

No hay datos sobre la bioequivalencia entre la formulación de 12 mg/mL y las de 1.3 mg/mL o 5.3 mg/mL.

Distribución

El volumen medio de distribución de GENOTROPIN después de la administración a adultos con GHD se estimó en 1.3 (± 0.8) L/kg.

Metabolismo

El destino metabólico de GENOTROPIN conlleva el catabolismo clásico de proteínas en el hígado y los riñones. En las células renales, por lo menos una porción de los productos de degradación es devuelta a la circulación sistémica. La vida media terminal media de GENOTROPIN intravenoso en adultos normales es de 0.4 horas, mientras que la administración subcutánea de GENOTROPIN tiene una vida media de 3.0 horas en adultos con GHD. La diferencia observada se debe a la absorción lenta desde el lugar de la inyección subcutánea.

Excreción

La depuración media de GENOTROPIN administrado por vía subcutánea en 16 pacientes adultos con GHD fue de 0.3 (± 0.11) L/horas/kg.

Poblaciones Especiales

Pediátrica: La farmacocinética de GENOTROPIN es similar en pacientes pediátricos y adultos con GHD.

Género: No se han llevado a cabo estudios de género en pacientes pediátricos; sin embargo, en adultos con GHD, la biodisponibilidad absoluta de GENOTROPIN fue similar en hombres y en mujeres.

Raza: No se han llevado a cabo estudios con GENOTROPIN para evaluar las diferencias farmacocinéticas entre razas.

Insuficiencia renal o hepática: No se han llevado a cabo estudios con GENOTROPIN en esta población de pacientes.

Tabla 2
Parámetros Farmacocinéticos SC Medios en Pacientes Adultos con GHD

	Biodisponibilidad (%) (N=15)	T _{max} (horas) (N=16)	CL/F (L/hr x kg) (N=16)	Vss/F (L/kg) (N=16)	T _{1/2} (horas) (N=16)
Media (± SD)	80.5 *	5.9 (± 1.65)	0.3 (± 0.11)	1.3 (± 0.80)	3.0 (± 1.44)
95% CI	70.5 – 92.1	5.0 – 6.7	0.2 – 0.4	0.9 – 1.8	2.2 – 3.7

T_{max} = tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima
CL/F = aclaramiento plasmático
Vss/F = volumen de distribución

T_{1/2} = vida media terminal
SD = desviación estándar
CI = intervalo de confianza

*La biodisponibilidad absoluta se estimó bajo el supuesto de que los datos transformados a logaritmo siguen una distribución normal. La desviación media y el estándar de los datos transformados a logaritmo fueron promedio = 0.22 (± 0.241).

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis con GENOTROPIN. No se reveló que GENOTROPIN tenga potencial de mutagénesis en una serie de pruebas incluídas de inducción de mutaciones genéticas en bacterias (prueba de Ames), pruebas de mutaciones genéticas en células de mamíferos cultivadas in vitro (células L5178Y de ratón) y daño cromosómico en animales intactos (células de médula ósea en ratas). Vea la sección de EMBARAZO para el efecto en la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS**14.1 Deficiencia de la Hormona del Crecimiento (GHD) en Adultos**

Se comparó GENOTROPIN en polvo liofilizado con el placebo en seis estudios clínicos aleatorios con un total de 172 pacientes adultos con GHD. Estos estudios incluyeron un periodo de tratamiento doble ciego de 6 meses, durante el cual 85 pacientes recibieron GENOTROPIN y 87 recibieron placebo, seguido de un periodo de tratamiento de etiqueta abierta en el que los pacientes participantes recibieron GENOTROPIN hasta por un total de 24 meses. Se administró GENOTROPIN como una inyección diaria SC en una dosis de 0.04 mg/kg/semana durante el primer mes de tratamiento y de 0.08 mg/kg/semana durante los meses subsiguientes.

Se observaron cambios beneficiosos en la composición corporal al final del periodo de 6 meses de tratamiento en los pacientes que recibieron GENOTROPIN en comparación con los que recibieron placebo. La masa magra corporal, el agua total corporal y la razón magra/grasa aumentaron mientras que la masa grasa corporal total y la circunferencia de la cintura disminuyeron. Estos efectos en la composición corporal se mantuvieron cuando se continuó el tratamiento más allá de 6 meses. La densidad mineral ósea disminuyó después de 6 meses de tratamiento, pero regresó a sus valores iniciales después de 12 meses de tratamiento.

14.2 Síndrome de Prader-Willi (PWS)

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de GENOTROPIN en el tratamiento de pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi (PWS) en dos estudios clínicos controlados, aleatorios, de etiqueta abierta. Los pacientes recibieron ya sea GENOTROPIN o ningún tratamiento durante el primer año de los estudios, mientras que todos los pacientes recibieron GENOTROPIN durante el segundo año. Se administró GENOTROPIN en inyección SC diaria y se calculó la dosis para cada paciente cada 3 meses. En el estudio 1, el grupo de tratamiento recibió GENOTROPIN en una dosis de 0.24 mg/kg/semana durante todo el estudio. Durante el segundo año, el grupo de control recibió GENOTROPIN en una dosis de 0.48 mg/kg/semana. En el estudio 2, el grupo de tratamiento recibió GENOTROPIN en una dosis de 0.36 mg/kg/semana durante todo el estudio. Durante el segundo año, el grupo de control recibió GENOTROPIN en una dosis de 0.36 mg/kg/semana.

Los pacientes que recibieron GENOTROPIN mostraron aumentos significativos en el crecimiento lineal durante el primer año del estudio, en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento (vea Tabla 3). El crecimiento lineal continuó aumentando en el segundo año, cuando ambos grupos recibieron tratamiento con GENOTROPIN.

Tabla 3
Eficacia de GENOTROPIN en Pacientes Pediátricos con el Síndrome de Prader-Willi (Media ± SD)

	Estudio 1		Estudio 2	
	GENOTROPIN (0.24 mg/kg/semana) n=15	Control sin tratamiento n=12	GENOTROPIN (0.36 mg/kg/semana) n=7	Control sin tratar n=9
Crecimiento lineal (cm)				
Estatura inicial	112.7 ± 14.9	109.5 ± 12.0	120.3 ± 17.5	120.5 ± 11.2
Crecimiento de 0 a 12 meses	11.6* ± 2.3	5.0 ± 1.2	10.7* ± 2.3	4.3 ± 1.5
Puntuación de desviación estándar de la estatura (SDS) para la edad SDS inicial				
SDS inicial	-1.6 ± 1.3	-1.8 ± 1.5	-2.6 ± 1.7	-2.1 ± 1.4
SDS a los 12 meses	-0.5† ± 1.3	-1.9 ± 1.4	-1.4† ± 1.5	-2.2 ± 1.4

* p ≤ 0.001

† p ≤ 0.002 (cuando se compara el cambio en SDS a los 12 meses)

Se observaron además cambios en la composición corporal en los pacientes que recibieron GENOTROPIN (vea Tabla 4). Estos cambios incluyeron una disminución en la cantidad de masa grasa y aumentos en la cantidad de masa magra corporal y la porción de tejido magro a grasa, mientras que los cambios en el peso corporal fueron similares a los observados en pacientes que no recibieron tratamiento. El tratamiento con GENOTROPIN no aceleró la edad ósea, en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento.

Tabla 4
Efecto de GENOTROPIN en la Composición Corporal en Pacientes Pediátricos con el Síndrome de Prader-Willi (Media ± SD)

	GENOTROPIN n=14	Control sin tratamiento n=10
Masa grasa (kg)		
Inicial	12.3 ± 6.8	9.4 ± 4.9
Cambios de los meses 0 al 12	-0.9* ± 2.2	2.3 ± 2.4
Masa magra corporal (kg)		
Inicial	15.6 ± 5.7	14.3 ± 4.0
Cambios de los meses 0 al 12	4.7* ± 1.9	0.7 ± 2.4
Masa magra corporal/masa grasa		
Inicial	1.4 ± 0.4	1.8 ± 0.8
Cambios de los meses 0 al 12	1.0* ± 1.4	-0.1 ± 0.6
Peso corporal (kg)†		
Inicial	27.2 ± 12.0	23.2 ± 7.0
Cambios de los meses 0 al 12	3.7‡ ± 2.0	3.5 ± 1.9

* p < 0.005

† n=15 para el grupo que recibió GENOTROPIN; n=12 para el grupo control

‡ n.s.

14.3 SGA**Pacientes Pediátricos Nacidos Pequeños para la Edad Gestacional (SGA) que No Manifestaron Aceleración del Crecimiento para los 2 Años**

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de GENOTROPIN en el tratamiento de niños nacidos pequeños para la edad gestacional (SGA) en 4 estudios clínicos controlados, aleatorios y de etiqueta abierta. Se observaron los pacientes (margen de edad entre los 2 a 8 años) durante 12 meses antes de ser asignados al azar a recibir GENOTROPIN (dos dosis por estudio, más a menudo 0.24 y 0.48 mg/kg/semana) en una inyección diaria SC o ningún tratamiento durante los primeros 24 meses de los estudios. Después de 24 meses en los estudios, todos los pacientes recibieron GENOTROPIN.

Los pacientes que recibieron cualquier dosis de GENOTROPIN mostraron aumentos significativos en el crecimiento durante los primeros 24 meses del estudio en comparación con los que no recibieron tratamiento (vea Tabla 5). Los niños que recibieron 0.48 mg/kg/semana mostraron una mejoría significativa en las puntuaciones de desviación estándar de estatura (SDS) en comparación con los tratados con 0.24 mg/kg/semana. Ambas dosis resultaron en un aumento más lento pero constante en el crecimiento entre los 24 a 72 meses (no se muestran los datos).

Tabla 5
Eficacia de GENOTROPIN en Niños Nacidos Pequeños para la Edad Gestacional (Media ± SD)

	GENOTROPIN (0.24 mg/kg/semana) n=76	GENOTROPIN (0.48 mg/kg/semana) n=93	Control sin tratar n=40
Puntuación de desviación estándar de la estatura (SDS)			
SDS Inicial	-3.2 ± 0.8	-3.4 ± 1.0	-3.1 ± 0.9
SDS a los 24 meses	-2.0 ± 0.8	-1.7 ± 1.0	-2.9 ± 0.9
Cambio en la SDS desde el inicio hasta el mes 24	1.2* ± 0.5	1.7*† ± 0.6	0.1 ± 0.3

* p = 0.0001 vs. Grupo Control sin Tratar

† p = 0.0001 vs. grupo tratado con 0.24 mg/kg/semana de GENOTROPIN

14.4 Síndrome de Turner

Se llevaron a cabo dos estudios clínicos aleatorios, de etiqueta abierta que evaluaron la eficacia y la seguridad de GENOTROPIN en pacientes de síndrome de Turner con estatura baja. Los pacientes con el síndrome de Turner fueron tratados con GENOTROPIN solo o GENOTROPIN con terapia hormonal complementaria (etinilestradiol u oxandrolona). Se trataron un total de 38 pacientes con GENOTROPIN solo en los dos estudios. En el Estudio 055, 22 pacientes recibieron tratamiento durante 12 meses y en el Estudio 092, 16 recibieron tratamiento durante 12 meses. Los pacientes recibieron GENOTROPIN en una dosis entre 0.13 a 0.33 mg/kg/semana.

La SDS para velocidad de la estatura y la estatura se expresan usando los estándares de Tanner (Estudio 055) o de Sempé (Estudio 092) para niños normales emparejados por edad al igual que el estándar de Ranke (ambos estudios) para pacientes de síndrome de Turner sin tratar emparejados por edad. Como se puede observar en la Tabla 6, la SDS de la velocidad de la estatura y los valores de SDS de estatura fueron menores al inicio y después del tratamiento con GENOTROPIN cuando se utilizaron los estándares normativos en contraposición al estándar del síndrome de Turner.

Ambos estudios demostraron aumentos significativos iniciales en términos estadísticos en todas las variables de crecimiento lineal (a saber, velocidad media de la estatura, SDS de la velocidad de la estatura y SDS de la estatura) después del tratamiento con GENOTROPIN (vea Tabla 6). La respuesta del crecimiento lineal fue mayor en el estudio 055 en el que los pacientes fueron tratados con una dosis mayor de GENOTROPIN.

Tabla 6

Parámetros de Crecimiento (media ± SD) después de 12 Meses de Tratamiento con GENOTROPIN en Pacientes Pediátricos con el Síndrome de Turner en Dos Estudios de Etiqueta Abierta

	GENOTROPIN 0.33 mg/kg/semana Estudio 055^ n=22	GENOTROPIN 0.13-0.23 mg/kg/semana Estudio 092# n=16
Velocidad de la estatura (cm/año)		
Inicial	4.1 ± 1.5	3.9 ± 1.0
Mes 12	7.8 ± 1.6	6.1 ± 0.9
Cambio desde el inicio (95% CI)	3.7 (3.0, 4.3)	2.2 (1.5, 2.9)
SDS de la velocidad de la estatura (Estándares de Tanner^/Sempé#)	(n=20)	
Inicial	-2.3 ± 1.4	-1.6 ± 0.6
Mes 12	2.2 ± 2.3	0.7 ± 1.3
Cambio desde el inicio (95% CI)	4.6 (3.5, 5.6)	2.2 (1.4, 3.0)
SDS de la velocidad de la estatura (Estándar de Ranke)		
Inicial	-0.1 ± 1.2	-0.4 ± 0.6
Mes 12	4.2 ± 1.2	2.3 ± 1.2
Cambio desde el inicio (95% CI)	4.3 (3.5, 5.0)	2.7 (1.8, 3.5)
SDS de la estatura (Estándares de Tanner^/Sempé#)		
Inicial	-3.1 ± 1.0	-3.2 ± 1.0
Mes 12	-2.7 ± 1.1	-2.9 ± 1.0
Cambio desde el inicio (95% CI)	0.4 (0.3, 0.6)	0.3 (0.1, 0.4)
SDS de la estatura (Estándar de Ranke)		
Inicial	-0.2 ± 0.8	-0.3 ± 0.8
Mes 12	0.6 ± 0.9	0.1 ± 0.8
Cambio desde el inicio (95% CI)	0.8 (0.7, 0.9)	0.5 (0.4, 0.5)

SDS = Puntuación de Desviación Estándar

Estándar de Ranke basado en pacientes emparejados por edad con síndrome de Turner sin tratar. Estándares de Tanner^/Sempé# basados en niños normales emparejados por edad p<0.05, para todos los cambios desde el inicio

14.5 Estatura Baja Idiopática

Se evaluaron la eficacia y la seguridad a largo plazo de GENOTROPIN en pacientes con estatura baja idiopática (ISS) en un estudio clínico aleatorio, de etiqueta abierta que inscribió 177 niños. Los pacientes fueron inscritos a base de baja estatura, secreción estimulada de GH de > 10 ng/mL y situación prepuberal (se aplicó retrospectivamente el criterio para estatura baja idiopática e incluyó 126 pacientes). Se observaron todos los pacientes para progreso en la estatura durante 12 meses y subsiguientemente fueron asignados al azar a recibir GENOTROPIN u observación solamente y se les dio seguimiento hasta la estatura final. Se evaluaron dos dosis de GENOTROPIN en este estudio: 0.23 mg/kg/semana (0.033 mg/kg/día) y 0.47 mg/kg/semana (0.067 mg/kg/día). Las características iniciales de los pacientes, para pacientes de ISS que permanecieron prepuberales al momento de la aleatorización (n= 105) fueron: media (± SD): edad cronológica 11.4 (1.3) años, SDS de la estatura -2.4 (0.4), SDS de la velocidad de la estatura -1.1 (0.8) y velocidad de la estatura 4.4 (0.9) cm/año, IGF-1 SDS -0.8 (1.4). Se trató a los pacientes durante una mediana de duración de 5.7 años. Los resultados para la SDS final de la estatura se muestran por grupo de tratamiento en la Tabla 7. La terapia de GENOTROPIN mejoró la estatura final en niños con ISS en comparación con los controles sin tratar. El aumento promedio observado en la estatura final fue de 9.8 cm en las mujeres y de 5.0 cm en los hombres para ambas dosis combinadas en comparación con los sujetos control sin tratar. Se observó un aumento en la estatura de 1 SDS en el 10% de los sujetos sin tratar, el 50% de los sujetos que recibieron 0.23 mg/kg/semana y el 69% de los sujetos que recibieron 0.47 mg/kg/semana.

Tabla 7. Resultados de la SDS de la estatura Final para pacientes prepuberales con ISS*

	Sin tratar (n=30)	GEN 0.033 (n=30)	GEN 0.067 (n=42)	GEN 0.033 vs. Sin tratar (95% CI)	GEN 0.067 vs. Sin tratar (95% CI)
SDS en la estatura inicial	0.41 (0.58)	0.95 (0.75)	1.36 (0.64)	+0.53 (0.20, 0.87)	+0.94 (0.63, 1.26)
SDS en la estatura final				p=0.0022	p<0.0001
Menos la inicial					
Estatura inicial prevista	0.23 (0.66)	0.73 (0.63)	1.05 (0.83)	+0.60 (0.09, 1.11)	+0.90 (0.42, 1.39)
SDS en la estatura final				p=0.0217	p=0.0004
menos la inicial					
SDS en la estatura final					

*Media (SD) son valores observados.

**Medias de los mínimos cuadrados basado en ANCOVA (SDS de la estatura final y SDS de la estatura final menos SDS de la estatura inicial prevista fueron ajustados para SDS de la estatura inicial).

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAJE Y MANEJO

GENOTROPIN en polvo liofilizado está disponible en los siguientes empaques:

Cartucho de dos cámaras de 5 mg (con conservante)

Concentración de 5 mg/mL

Para uso con el dispositivo de administración de la hormona del crecimiento GENOTROPIN PEN® 5.

Empaque de 1 NDC 0013-2626-81

Cartucho de dos cámaras de 12 mg (con conservante)

Concentración de 12 mg/mL

Para uso con el dispositivo de administración de la hormona del crecimiento GENOTROPIN PEN 12.

Empaque de 1 NDC 0013-2646-81

Dispositivo de Administración de la Hormona del Crecimiento GENOTROPIN MINIQWICK que contiene un cartucho de dos cámaras de GENOTROPIN (sin conservante)

Después de reconstituido, cada GENOTROPIN MINIQWICK proporciona 0.25 mL, independientemente de la potencia. Disponible en las siguientes potencias, cada uno en un empaque de 7:

0.2 mg	NDC 0013-2649-02
0.4 mg	NDC 0013-2650-02
0.6 mg	NDC 0013-2651-02
0.8 mg	NDC 0013-2652-02
1.0 mg	NDC 0013-2653-02
1.2 mg	NDC 0013-2654-02
1.4 mg	NDC 0013-2655-02
1.6 mg	NDC 0013-2656-02
1.8 mg	NDC 0013-2657-02
2.0 mg	NDC 0013-2658-02

Almacenamiento y Manejo

Excepto como se indica a continuación, guarde GENOTROPIN en polvo liofilizado en el refrigerador de 36°F a 46°F (2°C a 8°C). No congele. Proteja contra la luz.

Los cartuchos de 5 mg y 12 mg de GENOTROPIN contienen un diluyente con un conservante. Por lo tanto, después de reconstituido se pueden guardar en el refrigerador por hasta un máximo de 28 días.

El dispositivo de administración de la hormona del crecimiento GENOTROPIN MINIQWICK debe refrigerarse antes de dispensar, pero puede guardarse a, o menos de, 77°F (25°C) hasta por tres meses después de dispensar. El diluyente no tiene conservante. Después de reconstituir, se puede guardar GENOTROPIN MINIQWICK en el refrigerador hasta por 24 horas antes de usar. Se debe usar GENOTROPIN MINIQWICK sólo una vez y luego desecharse.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Se debe informar a los pacientes tratados con GENOTROPIN (y/o a sus padres) sobre los beneficios y riesgos potenciales asociados con el tratamiento de GENOTROPIN. El propósito de esta información es educar mejor a los pacientes (y cuidadores); no es una declaración de todos los efectos adversos posibles o previstos.

Los pacientes y cuidadores a cargo de la administración de GENOTROPIN deben recibir el adiestramiento y las instrucciones pertinentes sobre el uso correcto de GENOTROPIN por parte del médico u otro profesional del cuidado de la salud debidamente calificado. Se debe recomendar enérgicamente el uso de un envase a prueba de perforaciones para desechar las jeringuillas y las agujas usadas. Los pacientes y/o los padres deben estar bien informados sobre la importancia de desecharlas correctamente y advertirles que no deben volver a usar las agujas y las jeringuillas. Esta información está dirigida a ayudar con la administración segura y efectiva del medicamento.

GENOTROPIN se suministra en un cartucho de dos cámaras, con el polvo liofilizado en la cámara frontal y un diluyente en la cámara posterior. Se usa un dispositivo de reconstitución para mezclar el diluyente y el polvo. El cartucho de dos cámaras contiene producto adicional para proporcionar la cantidad establecida de GENOTROPIN.

Los cartuchos de 5 mg y 12 mg de GENOTROPIN tienen códigos de color para ayudar a garantizar el uso correcto con el dispositivo de administración en pluma GENOTROPIN. El cartucho de 5 mg tiene una punta verde que concuerda con la ventanilla verde de la Pluma del Pen 5, mientras que el cartucho de 12 mg tiene una punta violeta que concuerda con la ventanilla violeta de la pluma del Pen 12.

Siga las instrucciones de reconstitución provistas con cada dispositivo. **No lo agite;** agitarlo puede causar desnaturalización del ingrediente activo.

Por favor, vea las instrucciones adjuntas para el uso del dispositivo de reconstitución y/o administración.

Fabricado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Ravensburg, Alemania

o
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
Langenargen, Alemania

o
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Puurs, Bélgica

Con receta solamente



LAB-0222-24.0