



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-584-20-8

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-584-20-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Pfizer S.R.L solicita autorización de un nuevo prospecto para la especialidad medicinal denominada GENOTROPIN / SOMATOTROFINA RECOMBINANTE HUMANA, autorizada por el Certificado N° N° 35.130.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase el nuevo prospecto para la especialidad medicinal denominada GENOTROPIN /

SOMATOTROFINA RECOMBINANTE HUMANA, que consta en el documento IF-2021-36777409-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 35.130, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición

ARTÍCULO 3º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado de la presente Disposición y el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese

EXPEDIENTE N° 1-47-2002-584-20-8

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.05.10 12:53:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.10 12:53:06 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO**GENOTROPIN
SOMATOTROFINA RECOMBINANTE HUMANA
Inyectable liofilizado**

Venta bajo receta archivada

COMPOSICION:**GENOTROPIN 16 UI**

Cada cartucho multidosis con dos compartimentos:

Parte I: Hormona

Somatotrofina recombinante humana	5,3 mg (16 UI)
Glicina	2 mg
Manitol	41 mg
Fosfato monosódico anhidro	0,290 mg
Fosfato disódico anhidro	0,280 mg

Parte II: Solvente

m-Cresol	3,0 mg
Agua para inyectable	1,0 mL

GENOTROPIN 36 UI

Cada cartucho multidosis con dos compartimentos:

Parte I: Hormona

Somatotrofina recombinante humana	12 mg (36 UI)
Glicina	2 mg
Manitol	40 mg
Fosfato monosódico anhidro	0,410 mg
Fosfato disódico anhidro	0,400 mg

Parte II: Solvente

m-Cresol	3,0 mg
Agua para inyectable	1,0 mL

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Código

ATC: H01AC01.

La somatotrofina es secretada por la glándula hipofisis. Actúa favoreciendo el crecimiento humano.

INDICACIONES:**En niños:**

GENOTROPIN está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos que tienen insuficiencia de crecimiento debido a una secreción inadecuada de la hormona de crecimiento endógena.

GENOTROPIN está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos con insuficiencia de crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi (SPW).

GENOTROPIN está indicado para el tratamiento de la insuficiencia de crecimiento en niños pequeños nacidos para la edad gestacional (PEG) que no han manifestado recuperación del crecimiento a la edad de 2 años.

GENOTROPIN está indicado para el tratamiento de la insuficiencia de crecimiento asociada con el síndrome de Turner.

GENOTROPIN está indicado para el tratamiento del trastorno de crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.

GENOTROPIN está indicado para el tratamiento de la baja estatura idiopática (ISS), también llamada estatura baja deficiente de hormona de crecimiento, definida por la puntuación de desviación estándar de altura (SDS) $\leq 2,25$, y asociada con tasas de crecimiento poco probables que permitan alcanzar la estatura adulta en el rango normal, en pacientes pediátricos cuyas epífisis no están cerradas y para quienes la evaluación diagnóstica excluye otras causas asociadas con estatura baja que deben observarse o tratarse por otros medios.

En adultos:

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

- Inicio en etapa adulta: pacientes que tienen deficiencia de la hormona del crecimiento, ya sea solos o asociados con deficiencias múltiples de hormonas (hipopituitarismo), como resultado de una enfermedad hipofisaria, enfermedad hipotalámica, cirugía, radioterapia o trauma; o
- Inicio en la infancia: pacientes que tenían una hormona de crecimiento deficiente durante la infancia como resultado de causas congénitas, genéticas, adquiridas o idiopáticas.

Los pacientes que fueron tratados con somatotrofina para la deficiencia de la hormona de crecimiento en la infancia y cuyas epífisis están cerradas; deben ser reevaluados antes de continuar el tratamiento con somatotrofina a la dosis recomendada para adultos con deficiencia de hormona del crecimiento.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Acción

Farmacológica

Los ensayos *in vitro*, preclínicos y clínicos han demostrado que GENOTROPIN polvo liofilizado es un equivalente terapéutico a la hormona de crecimiento de origen pituitario humano y alcanza perfiles farmacocinéticos similares en los adultos normales. En los pacientes pediátricos con deficiencia de la hormona de crecimiento (DHC) o con Síndrome de Prader Willi (SPW), el tratamiento con GENOTROPIN estimula el crecimiento y puede normalizar las concentraciones plasmáticas de IGF-I (Factor de Crecimiento tipo Insulina /Somatomedina C). En los adultos con DHC, el tratamiento con GENOTROPIN aumenta la proporción de masa corporal magra y reduce la proporción de masa grasa, modifica el metabolismo con cambios beneficiosos en el metabolismo de los lípidos y normaliza las concentraciones de IGF-I. Además, se han demostrado las siguientes acciones de GENOTROPIN:

1- Crecimiento de tejidos

- A. Crecimiento del esqueleto óseo:** GENOTROPIN estimula el crecimiento óseo en pacientes pediátricos con DHC o SPW. El crecimiento mensurable por el aumento de talla luego de administrar GENOTROPIN es el resultado del efecto sobre las epífisis de los huesos largos. Las concentraciones séricas de IGF-I, que tienen una acción en el crecimiento óseo, por lo general son bajas en pacientes con DHC o SPW, pero tienden a aumentar durante el tratamiento con GENOTROPIN. También se observan aumentos en la concentración media de la fosfatasa alcalina sérica.
- B. Crecimiento celular:** Ha sido demostrado que, comparado con la población pediátrica normal, existe menor número de células musculares esqueléticas en los pacientes pediátricos de baja estatura por deficiencia en la secreción de hormona de crecimiento endógena. El tratamiento con somatotrofina produce un aumento tanto del número, como del tamaño de las células musculares.

2- Metabolismo de las proteínas:

El crecimiento lineal es, en parte, facilitado por un aumento en la síntesis proteica celular. Luego del inicio del tratamiento con GENOTROPIN se produce una retención de nitrógeno, evidenciada en un aumento de la urea plasmática y una disminución en la excreción urinaria de nitrógeno.

3- Metabolismo de los hidratos de carbono:

Los pacientes pediátricos con hipopituitarismo experimentan en ocasiones hipoglucemia en el ayuno que mejora con el tratamiento de GENOTROPIN. Altas dosis de hormona de crecimiento pueden influir sobre la tolerancia a la glucosa.

4- Metabolismo de los lípidos:

En pacientes con DHC la administración de somatotrofina da por resultado la movilización de los lípidos, reduciendo la reserva de grasa corporal y aumentando los ácidos grasos libres del plasma.

5- Metabolismo mineral:

La somatotrofina induce la retención de sodio, potasio y fósforo. Luego del inicio de la terapia con GENOTROPIN en pacientes con DHC, las concentraciones séricas de fósforo inorgánico se elevan. El calcio sérico no se modifica significativamente con el tratamiento con GENOTROPIN. La hormona de crecimiento puede aumentar la calciuria.

6- Composición Corporal:

En pacientes adultos con DHC tratados con GENOTROPIN en dosis adecuadas, se observa una disminución de la masa grasa corporal y un aumento de la masa magra. Estas modificaciones, al sumarse al aumento del agua corporal total producen una modificación de la composición del cuerpo, un efecto que se mantiene con la continuidad del tratamiento.

Farmacocinética

Absorción: Luego de la administración por vía subcutánea (SC) de 0,03 mg/kg de GENOTROPIN, en una solución de 1,3 mg/ml en el muslo de un paciente adulto con DHC, aproximadamente 80% de la dosis estará disponible sistémicamente, comparándola con la disponible luego de la administración endovenosa. Los resultados fueron comparables tanto en hombres como en mujeres. Una biodisponibilidad semejante se observó en hombres adultos sanos. En ellos, luego de una inyección SC en el muslo de 0,03 mg/kg, el grado de absorción de una concentración de 5,3 mg/ml de GENOTROPIN fue 35% veces mayor que para 1,3 mg/ml de GENOTROPIN. Las concentraciones medias (± 1 DS) de la concentración máxima en suero (C_{max}) fueron 23,0 ($\pm 9,4$) ng/ml y 17,4 ($\pm 9,2$) ng/ml, respectivamente. En un estudio similar en pacientes pediátricos con DHC: 5,3 mg/ml de GENOTROPIN alcanzaron un grado de absorción medio 17% mayor que aquél de una solución de 1,3 mg/ml de GENOTROPIN. Las C_{max} fueron 21,0 ng/ml y 16,3 ng/ml, respectivamente.

Pacientes adultos con DHC, recibieron dos dosis SC de 0,03 mg/kg de GENOTROPIN en una concentración de 1,3 mg/ml, con un intervalo entre las inyecciones para lavado de medicación, de una a cuatro semanas. Las C_{max} promedio fueron 12,4 ng/ml (primera inyección) y 12,2 ng/ml (segunda inyección), alcanzados aproximadamente seis horas después de aplicada la dosis.

No se dispone de datos acerca de la bioequivalencia entre la formulación de 12 mg/ml y la de 1,3 mg/ml o 5,3 mg/ml.

Distribución: El volumen de distribución promedio de GENOTROPIN luego de la administración a pacientes adultos con DHC se estimó en 1,3 ($\pm 0,8$) l/kg.

Metabolismo: GENOTROPIN se metaboliza a través del catabolismo de las proteínas, en el hígado y en los riñones. En las células renales una parte de los productos metabolizados es reabsorbida a la circulación sistémica. En adultos normales la vida media promedio de GENOTROPIN administrado por vía endovenosa es de 0,4 horas; mientras que, en adultos con DHC al administrarse en forma subcutánea, la vida media promedio es de 3,0 horas. La diferencia observada se debe a la absorción lenta desde el lugar de la inyección subcutánea.

Excreción: La depuración promedio de GENOTROPIN administrado en forma SC en 16 pacientes adultos con DHC fue de 0,3 (\pm 0,11) l/hs/kg.

Poblaciones Especiales:

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

Sexo: No se han realizado estudios sobre variación de acuerdo al sexo en pacientes pediátricos; pero, en adultos con DHC, la biodisponibilidad absoluta de GENOTROPIN en ambos sexos fue similar.

Raza: No se han realizado estudios con GENOTROPIN para evaluar las diferencias en farmacocinética entre las diferentes razas.

Insuficiencia renal o hepática: No se han realizado estudios con GENOTROPIN en pacientes con estas patologías.

Tabla 1 - Parámetros farmacocinéticos promedio del GENOTROPIN aplicado en forma SC en pacientes adultos con DHC.

	Biodisponibilidad (%) (N=15)	Tmax (horas) (N=16)	CL/F (L/h x kg) (N = 16)	Vss/F (L/kg) (N=16)	T $\frac{1}{2}$ (horas) (N=16)
Promedio (\pm DS)	80,5*	5,9 (\pm 1,65)	0,3 (\pm 0,11)	1,3 (\pm 0,80)	3,0 (\pm 1,44)
95% IC	70,5 - 92,1	5,0 - 6,7	0,2 - 0,4	0,9 - 1,8	2,2 - 3,7

Tmax = tiempo de máxima concentración plasmática. CL/F = depuración plasmática. Vss/F = volumen de distribución. T $\frac{1}{2}$ = vida media terminal. DS = desviación estándar. IC = Intervalo de confianza.

* La biodisponibilidad fue estimada bajo la presunción que la transformación logarítmica de los datos sigue una distribución normal. La media y la DS de los datos transformados a logaritmos fue de 0,22 (\pm 0,241).

ESTUDIOS CLÍNICOS:

Pacientes Adultos con Deficiencia de Hormona de Crecimiento (DHC).

GENOTROPIN polvo liofilizado se comparó con placebo en seis ensayos clínicos, que incluyeron un total de 172 pacientes adultos con DHC, distribuidos al azar. Estos ensayos incluyeron un período de tratamiento doble ciego de seis meses, durante el cual 85 pacientes recibieron GENOTROPIN y 87 pacientes, placebo, seguido de un período de tratamiento abierto en el cual todos los pacientes que participaban recibieron GENOTROPIN hasta completar 24 meses. Se administró GENOTROPIN como una inyección SC diaria, a una dosis de 0,04 mg/kg/semana durante el primer mes de tratamiento, y 0,08 mg/kg/semana, los meses siguientes.

Al final del período de tratamiento de seis meses, en los pacientes que recibieron GENOTROPIN, se observaron cambios positivos en la composición corporal. La masa magra, el agua corporal total y el índice magro/graso aumentaron, en tanto que, la masa grasa total y la circunferencia abdominal disminuyeron. Estos efectos en la composición corporal se mantuvieron cuando el tratamiento se

prolongó más de seis meses. La densidad mineral ósea disminuyó después de los seis meses de tratamiento, pero retornó a los valores de línea de base después de los 12 meses de tratamiento.

Síndrome de Prader Willi (SPW)

La seguridad y eficacia de GENOTROPIN en el tratamiento de pacientes pediátricos con síndrome de Prader Willi (SPW) han sido evaluadas en dos estudios aleatorizados, abiertos, caso control. Los pacientes recibieron durante el primer año de los estudios, GENOTROPIN o ningún tratamiento; en el segundo año todos los pacientes recibieron GENOTROPIN. La medicación fue administrada en forma inyectable SC diaria, y la dosis se calculó para cada paciente cada tres meses. En el estudio 1, el grupo de tratamiento recibió una dosis de 0,24 mg/kg/semana durante todo el estudio. En el segundo año, el grupo control recibió el tratamiento en una dosis de 0,48 mg/kg/semana. En el estudio 2, la dosis para el grupo de tratamiento fue de 0,36 mg/kg/semana durante todo el estudio. En el segundo año, el grupo control recibió una dosis de 0,36 mg/kg/semana.

En los pacientes que recibieron GENOTROPIN se manifestó un incremento importante en la estatura durante el primer año del estudio, comparado con los pacientes que no recibían tratamiento (ver Tabla 2). La estatura siguió en aumento durante el segundo año, cuando ambos grupos fueron tratados.

Tabla 2. Eficacia de GENOTROPIN en Pacientes Pediátricos con Síndrome de Prader Willi (Promedio \pm DS).

	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 tratamiento n=9
Estatura (cm) Altura al inicio	112,7 \pm 14,9	109,5 \pm 12,0	120,3 \pm 17,5	120,5 \pm 11,2
Velocidad de crecimiento 0 a 12 meses (cm/año)	11,6* \pm 2,3	5,0 \pm 1,2	10,7* \pm 2,3	4,3 \pm 1,5
SDS Estatura para edad cronológica Inicio	-1,6 \pm 1,3	-1,8 \pm 1,5	-2,6 \pm 1,7	-2,1 \pm 1,4
A los 12 meses	-0,5 [†] \pm 1,3	-1,9 \pm 1,4	-1,4 [†] \pm 1,5	-2,2 \pm 1,4

* $p \leq 0,001$. [†] $p \leq 0,002$ (al comparar el cambio SDS a los 12 meses)

También fueron observados cambios en la composición del cuerpo en los pacientes que recibían GENOTROPIN (Ver Tabla 3), entre los que se incluye una disminución de la masa grasa corporal, aumento en la masa magra, aumento del índice del tejido magro/graso. Los cambios en el peso corporal fueron similares a los observados en pacientes que no recibieron tratamiento. Comparado con pacientes que no recibieron tratamiento, la terapéutica con GENOTROPIN no aceleró la edad ósea.

Tabla 3. Efecto de GENOTROPIN en la Composición Corporal en Pacientes Pediátricos con Síndrome de Prader Willi (Promedio \pm DS).

	GENOTROPIN n=14	Control no tratado n=10
--	--------------------	-------------------------

Masa grasa (kg)		
Inicio	12,3 ± 6,8	9,4 ± 4,9
Variación entre 0 y 12 meses	-0,9* ± 2,2	2,3 ± 2,4
Masa magra (kg)		
Inicio	15,6 ± 5,7	14,3 ± 4,0
Variación entre 0 y 12 meses	4,7* ± 1,9	0,7 ± 2,4
Masa magra/masa grasa		
Inicio	1,4 ± 0,4	1,8 ± 0,8
Variación entre 0 y 12 meses	1,0* ± 1,4	-0,1 ± 0,6
Peso corporal (kg) †		
Inicio	27,2 ± 12,0	23,2 ± 7,0
Variación entre 0 y 12 meses	3,7‡ ± 2,0	3,5 ± 1,9

*p < 0,005. †n=15 para el grupo que recibe GENOTROPIN; n=12 para el grupo control. ‡ n.s.

Pacientes pediátricos Pequeños para la Edad Gestacional (PEG) que no lograron un crecimiento adecuado a los dos años de edad:

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de GENOTROPIN en el tratamiento de pacientes pediátricos de escaso tamaño al nacer en relación con la edad gestacional (PEG) en 4 estudios aleatorizados, abiertos y controlados. Los pacientes (rango de edades de 2 a 8 años) fueron observados durante 12 meses antes de su aleatorización para recibir GENOTROPIN (las dosis más frecuentes utilizadas en los estudios fueron 0,24 y 0,48 mg/kg/semana) en forma de una inyección SC diaria o ningún tratamiento durante los primeros 24 meses de estudio.

Al cabo de 24 meses de estudio, todos los pacientes recibieron GENOTROPIN.

Los pacientes que recibieron dosis de GENOTROPIN mostraron un significativo aumento del crecimiento durante los primeros 24 meses de estudio en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento (ver Tabla 4). Los pacientes pediátricos que recibieron 0,48 mg/kg/semana demostraron una mejoría significativa en el desvío estándar de la estatura (SDS) en comparación con los niños tratados con 0,24 mg/kg/semana. Estas dos dosis produjeron un aumento más lento pero constante del crecimiento entre los 24 y 72 meses.

Tabla 4. Eficacia de GENOTROPIN en los niños de escaso tamaño al nacer en relación con la edad gestacional (Media + SD)

	GENOTROPIN (0,24 mg/kg/semana) n=76	GENOTROPIN (0,48 mg/kg/semana) n=93	Grupo de control no tratado N=40
Desvío Estándar de la Estatura (SDS)			
SDS basal	-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 el SDS entre la condición basal y el mes 24	1,2* ± 0,5	1,7*† ± 0,6	0,1 ± 0,3

* p = 0,0001 comparado con el grupo de control no tratado

† p = 0,0001 comparado con el grupo tratado con GENOTROPIN 0,24 mg/kg/semana

Síndrome de Turner

Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos aleatorizados, abiertos, que evaluaron la eficacia y la seguridad de GENOTROPIN en pacientes con síndrome de Turner de baja estatura. Los pacientes con síndrome de Turner fueron tratados con GENOTROPIN solo o GENOTROPIN más terapia hormonal adyuvante (etinilestradiol u oxandrolona). Un total de 38 pacientes fueron tratados con GENOTROPIN solo en los dos estudios. En el Estudio 055, 22 pacientes fueron tratados durante 12 meses, y en el Estudio 092, 16 pacientes fueron tratados durante 12 meses. Los pacientes recibieron GENOTROPIN a una dosis entre 0,13 a 0,33 mg/kg/semana.

Las SDS para la velocidad de crecimiento y la estatura se expresan usando los estándares Tanner (Estudio 055) o Sempé (Estudio 092) para niños normales emparejados por edad, así como el estándar Ranke (ambos estudios) para pacientes con síndrome de Turner no tratados y de edad similar. Como se ve en la Tabla 5, los valores de SDS de velocidad de crecimiento y SDS de la estatura fueron menores al inicio y después del tratamiento con GENOTROPIN cuando se utilizaron los estándares normativos en comparación con el estándar del síndrome de Turner.

Ambos estudios demostraron aumentos estadísticamente significativos desde el inicio en todas las variables de crecimiento lineal (es decir, velocidad de altura media, SDS de velocidad de crecimiento y SDS de altura) después del tratamiento con GENOTROPIN (consulte la Tabla 5). La respuesta de crecimiento lineal fue mayor en el Estudio 055 en donde los pacientes fueron tratados con una dosis mayor de GENOTROPIN.

Tabla 5. Parámetros de crecimiento (media \pm SD) después de 12 meses de tratamiento con GENOTROPIN en pacientes pediátricos con síndrome de Turner en dos estudios abiertos

	0,33 mg/kg/semana Estudio 055 [^] n=22	0,13-0,23 mg/kg/semana Estudio 092# n=16
	GENOTROPIN	GENOTROPIN
Velocidad de crecimiento (cm/año)		
Inicial	4,1 \pm 1,5	3,9 \pm 1,0
Mes 12	7,8 \pm 1,6	6,1 \pm 0,9
Cambio desde el inicio (IC 95%)	3,7 (3,0; 4,3)	2,2 (1,5; 2,9)
SDS de velocidad de crecimiento (Estándar Tanner [^] /Sempé#)	(n=20)	
Inicial	-2,3 \pm 1,4	-1,6 \pm 0,6
Mes 12	2,2 \pm 2,3	0,7 \pm 1,3
Cambio desde el inicio (IC 95%)	4,6 (3,5; 5,6)	2,2 (1,4; 3,0)
SDS de velocidad de crecimiento (Estándar Ranke)		
Inicial	-0,1 \pm 1,2	-0,4 \pm 0,6
Mes 12	4,2 \pm 1,2	2,3 \pm 1,2
Cambio desde el inicio (IC 95%)	4,3 (3,5; 5,0)	2,7 (1,8; 3,5)
SDS de estatura (Estándar Tanner [^] /Sempé#)		
Inicial	-3,1 \pm 1,0	-3,2 \pm 1,0
Mes 12	-2,7 \pm 1,1	-2,9 \pm 1,0
Cambio desde el inicio (IC 95%)	0,4 (0,3; 0,6)	0,3 (0,1; 0,4)

SDS de estatura (Estándar Ranke)		
Inicial	-0,2 ± 0,8	-0,3 ± 0,8
Mes 12	0,6 ± 0,9	0,1 ± 0,8
Cambio desde el inicio (IC 95%)	0,8 (0,7; 0,9)	0,5 (0,4; 0,5)

SDS = Desvío Estándar

Estándar Ranke basado en emparejamiento de edad, en pacientes con síndrome de Turner sin tratamiento.

Estándar Tanner[^]/Sempé[#] basado en emparejamiento de edad en niños normales.

p<0,05, para todos los cambios a partir de la base

Talla baja idiopática (ISS)

La eficacia y seguridad a largo plazo de GENOTROPIN en pacientes con talla baja idiopática (ISS) se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado, abierto, que inscribió a 177 niños. Los pacientes se inscribieron en base de la baja estatura, estimulación de la secreción de GH >10 ng/ml y estado prepúberal (los criterios para talla baja idiopática se aplicaron retrospectivamente e incluyeron 126 pacientes). Todos los pacientes fueron observados para la progresión de la altura durante 12 meses y posteriormente fueron aleatorizados a GENOTROPIN u observación solamente y seguidos hasta la altura final. Se evaluaron dos dosis de GENOTROPIN en este ensayo: 0,23 mg/kg/semana (0,033 mg/kg/día) y 0,47 mg/kg/semana (0,067 mg/kg/día). Las características basales de los pacientes ISS que permanecieron prepúberes al azar (n = 105) fueron: media (± DE): edad cronológica 11,4 (1,3) años, estatura SDS -2,4 (0,4), velocidad de crecimiento SDS -1,1 (0,8), y velocidad de crecimiento 4,4 (0,9) cm/año, IGF-1 SDS -0,8 (1,4). Los pacientes fueron tratados por una duración media de 5,7 años. Los resultados para la SDS de altura final se muestran por grupo de tratamiento en la Tabla 6. La terapia con GENOTROPIN mejoró la estatura final en niños ISS en comparación con los controles no tratados. La ganancia media observada en la estatura final fue de 9,8 cm para las mujeres y de 5,0 cm para los hombres para ambas dosis combinadas en comparación con los sujetos del control no tratados. Se observó una ganancia de talla de 1 SDS en el 10% de los pacientes no tratados, el 50% de los sujetos que recibieron 0,23 mg/kg/semana y el 69% de los pacientes que recibieron 0,47 mg/kg/semana.

Tabla 6. Resultados SDS de talla final para pacientes prepúberes con ISS *

	Sin tratar (n=30)	GEN 0,033 (n=30)	GEN 0,067 (n=42)	GEN 0,033 vs. sin tratar (CI 95%)	GEN 0,067 vs. Sin tratar (IC 95%)
Talla inicial SDS Talla final SDS menos la talla inicial	0,41 (0,58)	0,95 (0,75)	1,36 (0,64)	+0,53 (0,20; 0,87) p=0,0022	+0,94 (0,63; 1,26) p<0,0001
Pronóstico inicial Talla final SDS menos la talla SDS final pronosticada	0,23 (0,66)	0,73 (0,63)	1,05 (0,83)	+0,60 (0,09; 1,11) p=0,0217	+0,90 (0,42; 1,39) p=0,0004

* El SD medio son los valores observados.

** El mínimo cuadrado medio está basado en ANCOVA (la talla final SDS y talla final SDS menos altura pronosticada, fueron ajustadas para la talla inicial SDS)

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis y el esquema de administración deben ser adaptados a cada paciente en particular.

La dosis semanal debe dividirse en seis o siete inyecciones que se aplicarán en forma subcutánea (SC), en el muslo, glúteo o abdomen, variando el sitio de la aplicación para evitar lipoatrofias. GENOTROPIN no debe administrarse en forma endovenosa.

Dosificación en pacientes pediátricos

Información general de dosificación en pacientes pediátricos

La dosis y el esquema de administración deben ser adaptados a cada paciente en particular, en base a la respuesta de crecimiento.

La respuesta al tratamiento con somatotrofina en pacientes pediátricos tiende a disminuir con el tiempo. Sin embargo, en pacientes pediátricos, la falta de aumento de la tasa de crecimiento, particularmente durante el primer año de terapia, indica la necesidad de una evaluación cuidadosa de otras causas de falta de crecimiento, como hipotiroidismo, desnutrición, edad ósea avanzada y anticuerpos contra GH humana recombinante (rhGH).

En el caso de que las epífisis estén fusionadas, el tratamiento con GENOTROPIN debe ser discontinuado.

En niños con trastornos del crecimiento por deficiencia en la secreción de hormona de crecimiento, la dosis generalmente recomendada es de 0,16 a 0,24 mg/kg peso corporal/semana.

En pacientes con síndrome de Turner, se recomienda una dosis de 0,33 mg/kg de peso corporal/semana.

En trastornos del crecimiento de pacientes con insuficiencia renal crónica se recomienda una dosis de 1,4 mg/m² de superficie corporal por día; aproximadamente 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal por día. Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Una corrección de la dosis puede ser necesaria después de 6 meses de tratamiento.

En trastornos del crecimiento y alteración de la composición corporal en niños con Síndrome de Prader Willi (SPW), en general, se recomienda una dosis de 0,24 mg/kg peso corporal/semana.

En pacientes Pequeños para la edad gestacional (PEG), que no han logrado el crecimiento adecuado a los dos años de edad, se recomienda una dosis de 0,48 mg/kg/semana.

En pacientes con baja talla idiopática, generalmente se recomienda una dosis de hasta 0,47 mg por kilogramo de peso corporal por semana.

Dosificación en adultos:

Pacientes adultos con DHC:

Se puede seguir cualquiera de los dos enfoques de la dosificación de GENOTROPIN: un régimen sin base en el peso o un régimen basado en el peso.

Régimen sin base en peso: según las pautas de consenso publicadas, se puede utilizar una dosis inicial de aproximadamente 0,2 mg/día (rango, 0,15-0,30 mg/día) sin considerar el peso corporal. Esta dosis se puede aumentar gradualmente cada 1-2 meses en incrementos de aproximadamente 0,1-0,2 mg/día, de acuerdo con los requerimientos individuales del paciente en función de la respuesta clínica y las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina en suero I (IGF-I). La dosis debe disminuirse según sea necesario en función de los eventos adversos y/o las concentraciones séricas de IGF-I por encima del rango normal específico de edad y sexo. Las dosis de mantenimiento varían considerablemente de persona a persona, y entre pacientes masculinos y femeninos.

Régimen basado en el peso: según la pauta de dosificación utilizada en los ensayos de registro originales de DHC en adultos, la dosis recomendada al inicio del tratamiento no es superior a 0,04 mg/kg/semana.

La dosis puede aumentar de acuerdo con los requerimientos individuales del paciente a no más de 0,08 mg/kg/semana a intervalos de 4-8 semanas. La respuesta clínica, los efectos secundarios y la determinación de las concentraciones séricas de IGF-I ajustadas según la edad y el sexo se deben usar como guía en la valoración de la dosis.

Se debe considerar una dosis de inicio más baja e incrementos de dosis más pequeñas para los pacientes de mayor edad, que son más propensos a los efectos adversos de la somatotrofina que los individuos más jóvenes.

Además, las personas obesas tienen más probabilidades de manifestar efectos adversos cuando son tratadas con un régimen basado en el peso.

Para alcanzar el objetivo de tratamiento definido, las mujeres con altos niveles de estrógeno pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La administración oral de estrógenos puede aumentar los requerimientos de dosis en mujeres.

MODO DE ADMINISTRACIÓN:

GENOTROPIN se dispensa en un cartucho de dos cámaras, con polvo liofilizado en la cámara frontal y un diluyente en la cámara posterior. Para la reconstitución, deben seguirse las instrucciones que se imparten con cada dispositivo; una vez diluida, **no debe agitarse la preparación**, ya que podría desnaturalizarse el ingrediente activo. Como regla general y si la solución y el recipiente lo permiten, todos los productos de drogas parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar materias particuladas o decoloraciones antes de su administración. Si la solución es opaca, el contenido **NO DEBE** inyectarse. Los pacientes, familiares y paramédicos que administren GENOTROPIN, deben ser instruidos adecuadamente por un médico, acerca de su correcto uso.

CONTRAINDICACIONES:

Actividad tumoral

GENOTROPIN no debe usarse cuando existe alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con GENOTROPIN. La somatotrofina debe suspenderse si hay evidencia de actividad recurrente. Dado que la deficiencia de la hormona del crecimiento puede ser un signo temprano de la presencia de un tumor hipofisario (o, en raras ocasiones, otros tumores cerebrales), la presencia de dichos tumores debe descartarse antes de iniciar el tratamiento. La somatotrofina no debe usarse en pacientes con evidencia de progresión o recurrencia de un tumor intracraneal subyacente.

Epífisis cerradas

GENOTROPIN no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando las epífisis están cerradas.

Enfermedad crítica aguda

No deben tratarse con GENOTROPIN a los pacientes con una enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones de una cirugía a corazón abierto, o abdominal, traumatismos múltiples por accidentes, ni a pacientes con insuficiencias respiratorias agudas.

Síndrome de Prader Willi en niños

GENOTROPIN se encuentra contraindicado en pacientes con Síndrome de Prader Willi con obesidad severa o tiene un historial de obstrucción de la vía aérea superior o apnea del sueño, o tiene una insuficiencia respiratoria grave. Ha habido informes de muerte súbita cuando se utilizó somatotrofina en tales pacientes.

Hipersensibilidad

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Retinopatía diabética

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL USO:

El tratamiento con GENOTROPIN debe estar dirigido por médicos idóneos en el diagnóstico y atención de pacientes en la indicación terapéutica correspondiente.

Las presentaciones de GENOTROPIN contienen m-Cresol como conservante y no deben ser utilizadas en pacientes con sensibilidad conocida a este conservante.

La miositis es un efecto adverso muy raro que puede estar relacionado con el conservante m-Cresol. En caso de mialgia o dolor intenso en el lugar de la inyección, deberá considerarse la posibilidad de miositis.

Enfermedad crítica aguda

Se ha informado una mayor mortalidad en pacientes con enfermedad crítica aguda debido a complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal o trauma accidental múltiple; o aquellos con insuficiencia respiratoria aguda después del tratamiento con cantidades farmacológicas de somatotrofina (ver CONTRAINDICACIONES). Dos ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos con deficiencia de hormona del crecimiento (n = 522) con estas afecciones en unidades de cuidados intensivos revelaron un aumento significativo de la mortalidad (42% frente a 19%) entre pacientes tratados con somatotrofina (dosis 5,3-8 mg/día) en comparación con aquellos que recibieron placebo. No se ha establecido la seguridad de continuar el tratamiento con somatotrofina en pacientes que reciben dosis de reemplazo para indicaciones aprobadas que desarrollan simultáneamente estas enfermedades. Por lo tanto, el beneficio potencial de la continuación del tratamiento con somatotrofina en pacientes que tienen enfermedades críticas agudas debe sopesarse contra el riesgo potencial.

Síndrome de Prader-Willi en niños

Ha habido informes de muertes después de iniciar la terapia con somatotrofina en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de obstrucción de las vías aéreas superiores o apnea del sueño o infección respiratoria no identificada. Los pacientes masculinos con uno o más de estos factores pueden estar en mayor riesgo que las mujeres. Los pacientes con síndrome de Prader-Willi deben ser evaluados para detectar signos de obstrucción de la vía aérea superior y apnea del sueño antes de iniciar el tratamiento con somatotrofina. Si durante el tratamiento con somatotrofina, los pacientes muestran signos de obstrucción de la vía aérea superior (incluido el inicio o aumento de los ronquidos) y/o la nueva apnea del sueño de inicio, el tratamiento debe interrumpirse. Todos los pacientes con síndrome de Prader-Willi tratados con somatotrofina también deben tener un control de peso efectivo y se deben controlar los signos de infección respiratoria, que deben diagnosticarse lo antes posible y tratarse de forma agresiva (ver CONTRAINDICACIONES).

Neoplasmas

En los sobrevivientes de cáncer infantil que fueron tratados con radiación en el cerebro/cabeza para su primera neoplasia y que desarrollaron DHC posterior y se trataron con somatotrofina, se ha informado un mayor riesgo de una segunda neoplasia. Los tumores intracraneales, en particular los meningiomas, fueron los más comunes de estos segundos neoplasmas. En los adultos, se desconoce si existe alguna

relación entre la terapia de reemplazo de somatotrofina y la recidiva tumoral del SNC (ver CONTRAINDICACIONES).

Monitoree sistemáticamente a todos los pacientes con un historial de DHC secundario a una neoplasia intracraneal durante el tratamiento con somatotrofina para la progresión o recurrencia del tumor. Debido a que los niños con ciertas causas genéticas raras de corta estatura tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos, los médicos deben considerar a fondo los riesgos y los beneficios de comenzar la somatotrofina en estos pacientes. Si se inicia el tratamiento con somatotrofina, estos pacientes deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de neoplasmas.

Monitoree cuidadosamente a los pacientes en terapia con somatotrofina para un mayor crecimiento, o posibles cambios malignos, de nevos preexistentes.

Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus

El tratamiento con somatotrofina puede disminuir la sensibilidad a la insulina, particularmente a dosis más altas en pacientes susceptibles. Como resultado, la intolerancia a la glucosa no diagnosticada previamente y la diabetes mellitus manifiesta, pueden desenmascarse durante el tratamiento con somatotrofina. Se ha informado sobre diabetes mellitus tipo 2 de inicio reciente. Por lo tanto, los niveles de glucosa deben controlarse periódicamente en todos los pacientes tratados con somatotrofina, especialmente en aquellos con factores de riesgo para diabetes mellitus, como obesidad, síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Los pacientes con diabetes mellitus preexistente de tipo 1 o tipo 2 o intolerancia a la glucosa deben controlarse de cerca durante la terapia con somatotrofina. Las dosis de fármacos antihiper glucémicos (es decir, insulina o agentes orales/inyectables) pueden requerir un ajuste cuando se instituya la terapia con somatotrofina en estos pacientes.

Hipertensión intracraneal

Se ha informado casos de hipertensión intracraneal (HI) con papiledema, cambios visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos en un pequeño número de pacientes tratados con somatotrofina. Los síntomas generalmente ocurrieron dentro de las primeras ocho (8) semanas después del inicio de la terapia con somatotrofina. En todos los casos informados, los signos y síntomas asociados a HI se resolvieron rápidamente después del cese de la terapia o una reducción de la dosis de somatotrofina. El examen fundoscópico debe realizarse de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento con somatotrofina para excluir el edema de papila preexistente, y periódicamente durante el curso del tratamiento con somatotrofina. Si se observa papiledema por funduscopia durante el tratamiento con somatotrofina, se debe suspender el tratamiento. Si se diagnostica HI inducida por somatotrofina, el tratamiento con somatotrofina se puede reiniciar a una dosis más baja después de que se hayan resuelto los signos y síntomas asociados a HI. Los pacientes con síndrome de Turner y síndrome de Prader-Willi pueden estar en mayor riesgo de desarrollar HI.

Hipersensibilidad severa

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad sistémica graves que incluyen reacciones anafilácticas y angioedema con el uso posterior a la comercialización de somatotrofina. Se debe informar a los pacientes y a los cuidadores que tales reacciones son posibles y que se debe buscar atención médica inmediata si ocurre una reacción alérgica (ver CONTRAINDICACIONES).

Retención de líquidos

Puede ocurrir retención de líquidos durante la terapia de reemplazo de somatotrofina en adultos. Las manifestaciones clínicas de la retención de líquidos (por ejemplo, edema, artralgia, mialgia, síndromes de compresión nerviosa que incluyen el síndrome/parestesias del túnel carpiano) suelen ser transitorias y dependientes de la dosis.

Hipoadrenalismo

Los pacientes que reciben terapia de somatotrofina que tienen o están en riesgo de deficiencia de hormona pituitaria pueden estar en riesgo de niveles reducidos de cortisol sérico y/o desenmascarar el hipoadrenalismo central (secundario). Además, los pacientes tratados con reemplazo de glucocorticoides por hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en su mantenimiento o dosis de estrés después del inicio del tratamiento con somatotrofina.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo no diagnosticado/no tratado puede prevenir una respuesta óptima a la somatotrofina, en particular, la respuesta de crecimiento en los niños. Los pacientes con síndrome de Turner tienen un riesgo inherentemente mayor de desarrollar enfermedad tiroidea autoinmune e hipotiroidismo primario. En pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento, el hipotiroidismo central (secundario) puede primero hacerse evidente o empeorar durante el tratamiento con somatotrofina. Por lo tanto, los pacientes tratados con somatotrofina deben someterse periódicamente a pruebas de función tiroidea y la terapia de reemplazo de la hormona tiroidea debe iniciarse o ajustarse de manera apropiada cuando se indique.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral en pacientes pediátricos

El deslizamiento de la epífisis capital femoral puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos (incluidos DHC y el síndrome de Turner) o en pacientes que experimentan un crecimiento rápido. Cualquier paciente pediátrico con renquera o quejas de dolor en la cadera o la rodilla durante la terapia con somatotrofina deben ser cuidadosamente evaluados.

Progresión de la escoliosis preexistente en pacientes pediátricos

La progresión de la escoliosis puede ocurrir en pacientes que experimentan un crecimiento rápido. Debido a que la somatotrofina aumenta la tasa de crecimiento, los pacientes con antecedentes de escoliosis que son tratados con somatotrofina deben ser monitoreados para la progresión de la escoliosis. Sin embargo, no se ha demostrado que la somatotrofina aumente la aparición de escoliosis. Las anomalías esqueléticas, incluida la escoliosis, se observan con frecuencia en pacientes con síndrome de Turner sin tratamiento. La escoliosis también se observa con frecuencia en pacientes no tratados con síndrome de Prader-Willi. Los médicos deben estar alertas a estas anomalías, que pueden manifestarse durante la terapia con somatotrofina.

Otitis media y trastornos cardiovasculares en el síndrome de Turner

Los pacientes con síndrome de Turner deben ser evaluados cuidadosamente en busca de otitis media y otros trastornos del oído, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de trastornos del oído y la audición. El tratamiento con somatotrofina puede aumentar la aparición de otitis media en pacientes con síndrome de Turner. Además, los pacientes con síndrome de Turner deben controlarse de cerca por trastornos cardiovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular, aneurisma aórtico/disección, hipertensión) ya que estos pacientes también están en riesgo de estas afecciones.

Lipoatrofia

Cuando la somatotrofina se administra por vía subcutánea en el mismo sitio durante un largo período de tiempo, puede producirse atrofia del tejido. Esto se puede evitar girando el sitio de inyección (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Pruebas de laboratorio

Los niveles séricos de fósforo inorgánico, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea (HPT) e IGF-I pueden aumentar durante el tratamiento con somatotrofina.

Pancreatitis

Raramente se han notificado casos de pancreatitis en niños y adultos que recibían tratamiento con somatotrofina, y algunas pruebas respaldan un mayor riesgo en niños en comparación con los adultos. La literatura publicada indica que las niñas que tienen síndrome de Turner pueden estar en mayor riesgo que otros niños tratados con somatotrofina. La pancreatitis debe considerarse en cualquier paciente tratado con somatotrofina, especialmente un niño, que desarrolla dolor abdominal severo persistente.

Uso con terapia de estrógenos vía oral

Si una mujer en tratamiento con somatotrofina inicia tratamiento con estrógenos orales, es posible que necesite aumentar la dosis de somatotrofina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal adecuado para su edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatotrofina suspende el tratamiento con estrógenos orales, es posible que deba reducir la dosis de somatotrofina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o efectos secundarios (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

Leucemia

Se ha notificado leucemia en un pequeño número de pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, algunos de los cuales habían sido tratados con somatotrofina. Sin embargo, no existe evidencia de que haya un aumento en la incidencia de leucemia en pacientes receptores de hormona de crecimiento sin factores de predisposición.

Anticuerpos

Al igual que el resto de los medicamentos que contienen somatotrofina, un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar anticuerpos frente a GENOTROPIN. GENOTROPIN ha aumentado la formación de anticuerpos en aproximadamente un 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no tiene efecto sobre la velocidad de crecimiento. Se debe llevar a cabo un análisis de anticuerpos a somatotrofina en cualquier paciente con ausencia de respuesta no justificada.

Pacientes nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG)

Antes de comenzar el tratamiento en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG), se deben descartar otros problemas médicos o tratamientos que pudieran ser causa del trastorno de crecimiento.

En niños PEG se recomienda comprobar la insulina y la glucosa en sangre, en ayunas, antes de iniciar el tratamiento y posteriormente realizar controles anuales. En pacientes con riesgo añadido de diabetes mellitus (p. ej., antecedentes familiares de diabetes, obesidad, resistencia grave a la insulina, acantosis nigricans), se debe realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT). En caso de diabetes ya establecida, no se debe administrar la hormona de crecimiento.

En niños PEG se recomienda comprobar los niveles de IGF-I antes de comenzar el tratamiento, repitiendo los análisis dos veces al año. Si en controles repetidos, los niveles de IGF-1 estuvieran por encima de +2 SDS, en comparación con los valores de referencia respecto a edad y estado de pubertad, se puede tener en cuenta la relación IGF-1/IGFBP-3 para considerar el ajuste de dosis.

La experiencia de inicio de tratamiento en pacientes PEG cercano al inicio de la pubertad es limitada. Por tanto, no se recomienda comenzar el tratamiento cerca del inicio de la pubertad. La experiencia en pacientes con Síndrome de Silver-Russell es limitada.

Parte de la ganancia de talla obtenida con el tratamiento con hormona de crecimiento en niños PEG se puede perder si el tratamiento se interrumpe antes de alcanzar la talla final.

Insuficiencia renal crónica

El inicio del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica requiere que la función renal esté por debajo del 50% de lo normal. Para verificar los trastornos de crecimiento, el crecimiento debería evaluarse durante un año antes de iniciar el tratamiento. Durante este período, se deberá haber establecido tratamiento conservador para la insuficiencia renal crónica (que incluye control de la acidosis, del hiperparatiroidismo y del estado nutricional) y mantenerlo durante la terapia. El tratamiento debe interrumpirse en caso de trasplante renal.

Hasta la fecha, no hay datos disponibles sobre la altura final en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con GENOTROPIN.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1

La enzima microsómica 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD-1) es necesaria para la conversión de cortisona en su metabolito activo, cortisol, en tejido hepático y adiposo. La GH y la somatotrofina inhiben al 11 β HSD-1. En consecuencia, las personas con deficiencia de GH no tratada tienen aumentos relativos en 11 β HSD-1 y cortisol sérico. La introducción del tratamiento con somatotrofina puede provocar la inhibición de 11 β HSD-1 y la reducción de las concentraciones séricas de cortisol. Como consecuencia, el hipoadrenalismo central (secundario) no diagnosticado previamente puede desenmascarse y puede ser necesaria la terapia de reemplazo de glucocorticoides en pacientes tratados con somatotrofina. Además, los pacientes tratados con terapia de reemplazo de glucocorticoides por hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en su mantenimiento o dosis de estrés después del inicio del tratamiento con somatotrofina; especialmente para los pacientes tratados con acetato de cortisona y prednisona ya que la conversión de estos fármacos a sus metabolitos biológicamente activos depende de la actividad de la 11 β HSD-1 (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Terapia con glucocorticoides farmacológicos y tratamiento con glucocorticoides suprafisiológicos La terapia farmacológica con glucocorticoides y el tratamiento suprafisiológico con glucocorticoides pueden atenuar los efectos estimuladores del crecimiento de la somatotrofina en los niños. Por lo tanto, la dosificación del reemplazo de glucocorticoides debe ajustarse cuidadosamente en los niños que reciben somatotrofina y tratamientos con glucocorticoides concomitantes, para evitar el hipoadrenalismo y un efecto inhibitorio sobre el crecimiento.

Fármacos metabolizados mediante Citocromo P450

Los datos limitados publicados, indican que el tratamiento con somatotrofina aumenta el clearance de antipirina mediado por el citocromo P450 (CYP450) en el hombre. Estos datos sugieren que la administración de somatotrofina puede alterar la eliminación de los compuestos que se sabe, que son metabolizados por las enzimas hepáticas CYP450 (por ejemplo, corticosteroides, esteroides sexuales, anticonvulsivantes, ciclosporina). Se recomienda un control cuidadoso cuando la somatotrofina se administra en combinación con otros medicamentos que se sabe que son metabolizados por las enzimas hepáticas CYP450. Sin embargo, no se han realizado estudios formales de interacción de drogas.

Estrógenos Orales

En pacientes en terapia de reemplazo oral de estrógenos, se puede requerir una dosis mayor de somatotrofina para lograr el objetivo de tratamiento (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Insulina y/o agentes hipoglucemiantes orales/inyectables

En pacientes con *diabetes mellitus* que requieren terapia farmacológica, la dosis de insulina y/o agentes hipoglucemiantes orales/inyectables puede requerir ajustes cuando se inicia la terapia con somatotrofina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS**Embarazo**

Categoría de embarazo B. Estudios de reproducción llevados a cabo con GENOTROPIN a dosis de 0,3; 1 y 3,3 mg/kg/día administrados por vía subcutánea en la rata y 0,08; 0,3 y 1,3 mg/kg/día administrados por vía intramuscular en el conejo (aproximadamente 24 veces y 19 veces la dosis recomendada en humanos, respectivamente, en base del área de superficie corporal), dieron como resultado una disminución del aumento de peso corporal materno, pero no fueron teratogénicos. En ratas que recibieron dosis subcutáneas durante la gametogénesis y hasta el día 7 de preñez, la dosis de 3,3 mg/kg/día (aproximadamente 24 veces la dosis recomendada en humanos) generó anestro o ciclos de celo extendidos en las hembras y menos movilidad en los espermatozoides, en los machos. Cuando se administró a ratas hembras preñadas (días 1 a 7 de preñez) a dosis de 3,3 mg/kg/día, se observó un aumento muy leve en las muertes fetales. A dosis de 1 mg/kg/día (aproximadamente 7 veces la dosis recomendada en humanos), las ratas mostraron ciclos de celo ligeramente extendidos, mientras que a dosis de 0,3 mg/kg/día no se observaron efectos.

En estudios perinatales y posnatales en ratas, las dosis de GENOTROPIN de 0,3; 1 y 3,3 mg/kg/día produjeron efectos de promoción del crecimiento en las madres pero no en los fetos. Las ratas jóvenes con la dosis más alta mostraron un aumento de peso durante la lactancia, pero el efecto no fue evidente a las 10 semanas de edad. No se observaron efectos adversos en la gestación, la morfogénesis, el parto, la lactancia, el desarrollo postnatal o la capacidad reproductiva de los descendientes debido a GENOTROPIN. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Lactancia

No se han realizado estudios con GENOTROPIN en madres lactantes. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administre GENOTROPIN a una mujer lactante.

Uso geriátrico

La seguridad y eficacia de GENOTROPIN en pacientes de 65 años o más no se han evaluado en estudios clínicos. Los pacientes de edad avanzada 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 de inicio más baja e incrementos de dosis más pequeños para los pacientes de mayor edad (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han observado efectos clínicamente relevantes en estudios relacionados con toxicidad general, tolerancia local y toxicidad reproductiva.

Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* sobre mutaciones genéticas e inducción de aberraciones cromosómicas han sido negativos.

Se ha observado un aumento de la fragilidad cromosómica en un estudio *in vitro* en los linfocitos de pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo con somatotrofina y posteriormente a la adición de bleomicina, fármaco radio mimético. La significación clínica de este hallazgo no está clara.

En otro estudio no se encontró un incremento de anomalías cromosómicas en los linfocitos de pacientes sometidos a terapia con somatotrofina a largo plazo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir y de utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas importantes también están descritas en otra parte del prospecto:

- Aumento de la mortalidad en pacientes con enfermedad crítica aguda (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Muertes en niños con síndrome de Prader-Willi (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Neoplasmas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Intolerancia a la glucosa y *diabetes mellitus* (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Hipertensión intracraneal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Hipersensibilidad grave (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Retención de líquidos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Hipoadrenalismo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Hipotiroidismo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Epítesis capital femoral deslizada en pacientes pediátricos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Progresión de la escoliosis preexistente en pacientes pediátricos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Otitis media y trastornos cardiovasculares en pacientes con síndrome de Turner (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Lipoatrofia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Pancreatitis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo diferentes condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos realizados con una formulación de somatotrofina no siempre pueden compararse directamente con las tasas observadas durante los ensayos clínicos con una segunda formulación de somatotrofina, y pueden no reflejar las tasas de reacciones adversas observadas en la práctica.

Ensayos clínicos en niños con DHC

En estudios clínicos con GENOTROPIN en pacientes pediátricos con DHC, los siguientes eventos fueron reportados con poca frecuencia: reacciones en el sitio de inyección, incluyendo dolor o ardor asociado con la inyección, fibrosis, nódulos, erupción cutánea, inflamación, pigmentación o hemorragia; lipoatrofia; dolor de cabeza; hematuria; hipotiroidismo; e hiperglucemia leve.

Ensayos clínicos en SPW

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

Ensayos clínicos en niños con PEG

En estudios clínicos de 273 pacientes pediátricos con insuficiencia de crecimiento en niños pequeños nacidos para la edad gestacional tratados con GENOTROPIN, se informaron los siguientes eventos clínicamente significativos: hiperglucemia transitoria leve, un paciente con hipertensión intracraneal benigna, dos pacientes con pubertad precoz central, dos pacientes con prominencia mandibular y varios pacientes con agravamiento de escoliosis preexistente, reacciones en el sitio de inyección y progresión

autolimitada de nevos pigmentados. Los anticuerpos anti-hGH no se detectaron en ninguno de los pacientes tratados con GENOTROPIN.

Ensayos clínicos en niños con síndrome de Turner

En dos estudios clínicos con GENOTROPIN en pacientes pediátricos con síndrome de Turner, los eventos adversos notificados con más frecuencia fueron enfermedades respiratorias (gripe, amigdalitis, otitis, sinusitis), dolor en las articulaciones e infección del tracto urinario. El único evento adverso relacionado con el tratamiento que se produjo en más de 1 paciente fue dolor en las articulaciones.

Ensayos clínicos en niños con estatura baja idiopática

En dos estudios clínicos abiertos con GENOTROPIN en pacientes pediátricos con ISS, los eventos adversos más comúnmente encontrados incluyen infecciones del tracto respiratorio superior, gripe, amigdalitis, nasofaringitis, gastroenteritis, dolores de cabeza, aumento del apetito, pirexia, fractura, alteración del humor y artralgia. En uno de los dos estudios, durante el tratamiento con GENOTROPIN, las puntuaciones medias de la desviación estándar (SD) de IGF-1 se mantuvieron en el rango normal. Las puntuaciones IGF-1 SD por encima de +2 SD se observaron de la siguiente manera: 1 sujeto (3%), 10 sujetos (30%) y 16 sujetos (38%) en el control no tratado, 0,23 y 0,47 mg/kg/semana en los grupos, respectivamente, tenían al menos una medida; mientras que 0 sujetos (0%), 2 sujetos (7%) y 6 sujetos (14%) tuvieron dos o más mediciones consecutivas de IGF-1 por encima de +2 SD.

Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo plazo de niños con trastorno del crecimiento por insuficiencia renal crónica

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras <1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Diabetes mellitus tipo 2
Trastornos del sistema nervioso						Parestesia* Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción**				Prurito** Urticaria**
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo						Artralgia* Mialgia* Rigidez musculoesquelética*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en la zona de inyección [§]	Edema periférico* Edema facial*
Exploraciones complementarias		Cortisol disminuido en sangre [†]

* En general, estas reacciones adversas son de leves a moderadas, aparecen en los primeros meses de tratamiento y remiten espontáneamente o con la reducción de la dosis. La incidencia de estas reacciones adversas está relacionada con la dosis administrada y la edad de los pacientes, y es posible que esté inversamente relacionada con la edad de los pacientes en el momento de aparición de la deficiencia de hormona de crecimiento.

** Reacciones adversas identificadas en la postcomercialización.

§ Se han notificado reacciones transitorias en la zona de inyección en niños.

‡ Se desconoce la importancia clínica.

† Notificada en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatotrofina, si bien la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con DHC

En ensayos clínicos con GENOTROPIN en 1.145 adultos con GHD, la mayoría de los eventos adversos consistieron en síntomas leves a moderados de retención de líquidos, incluyendo inflamación periférica, artralgia, dolor y rigidez de las extremidades, edema periférico, mialgia, parestesia e hipoestesia. Estos eventos se informaron en la etapa temprana del tratamiento, y tienden a responder a la reducción de la dosis y/o ser transitorios.

La Tabla 7 muestra los eventos adversos informados por el 5% o más de los pacientes adultos con DHC en ensayos clínicos después de varias duraciones del tratamiento con GENOTROPIN. También se presentan las tasas de incidencia correspondientes de estos eventos adversos en pacientes con placebo durante el periodo doble ciego de 6 meses de los ensayos clínicos.

Tabla 7 Eventos adversos informados por $\geq 5\%$ de 1.145 Pacientes adultos con DHC en estudios clínicos con GENOTROPIN y con placebo, agrupados según duración del tratamiento.

Eventos adversos	Período doble ciego		Período abierto 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

Edema acral	5,1	17,5*	5,6	0	1,7
Artralgia	4,2	17,3*	6,9	6,3	3,3
Infección respiratoria alta Dolor en extremidades	14,5	15,5	13,1	15,9	13,3
Edema periférico	5,9	14,7*	6,7	1,6	3,3
Parestesia	2,6	10,8*	3,0	0	0
Cefalea	1,9	9,6*	2,2	3,2	0
Rigidez de extremidades	7,7	9,9	6,2	0	0
Fatiga	1,6	7,9*	2,4	1,6	0
Mialgia	3,8	5,8	4,6	6,3	1,7
Dolor de espalda	1,6	4,9*	2,0	4,8	6,7
	4,4	2,8	3,4	4,8	5,0

* Significativo cuando se compara con placebo. $P \leq 0,25$; Test Exacto de Fisher (unilateral). n = número de pacientes que recibe el tratamiento durante el período indicado. % = porcentaje de pacientes que manifestaron el evento durante el período indicado.

Estudios de extensión posteriores a la prueba en adultos

En estudios de extensión post ensayo, se desarrolló Diabetes Mellitus en 12 de los 3.031 pacientes (0,4%) durante el tratamiento con GENOTROPIN. Los 12 pacientes padecían, antes de recibir GENOTROPIN, factores predisponentes, como altos niveles de hemoglobina glicosilada y/o marcada obesidad. De los 3.031 pacientes que recibieron GENOTROPIN, 61 (2%) desarrollaron síntomas de síndrome del túnel carpiano, que respondió a la reducción de la dosis, a la interrupción del tratamiento (52), o a la cirugía (9). Otros eventos adversos manifestados fueron: edema generalizado e hipoestesia.

Anticuerpos Anti-hGH

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial para inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de anticuerpos positivos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. 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 del crecimiento, los anticuerpos con capacidades de unión inferiores a 2 mg/ml no se han asociado con la atenuación del crecimiento. En un número muy pequeño de pacientes tratados con somatotrofina, cuando la capacidad de unión fue superior a 2 mg/ml, se observó interferencia con la respuesta de crecimiento.

En 419 pacientes pediátricos evaluados en estudios clínicos con GENOTROPIN polvo liofilizado, 244 habían sido tratados previamente con GENOTROPIN u otras preparaciones de hormona de crecimiento y 175 no habían recibido terapia de hormona de crecimiento previa. Los anticuerpos a la hormona de crecimiento (anticuerpos anti-hGH) estaban presentes en seis pacientes tratados previamente al inicio del estudio. Tres de los seis se volvieron negativos para anticuerpos anti-hGH durante los 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 unión de anticuerpos > 2 mg/l. No hubo evidencia de que la respuesta de crecimiento a GENOTROPIN se viera afectada en estos pacientes con anticuerpos positivos.

Péptidos periplásmicos de Escherichia coli

Las preparaciones de GENOTROPIN contienen una pequeña cantidad de péptidos periplasmáticos de *Escherichia coli* (PECP). Los anticuerpos anti-PECP se encuentran en un pequeño número de pacientes tratados con GENOTROPIN, pero estos parecen no tener importancia clínica.

EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACION

Debido a que estos eventos adversos se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad sistémica graves que incluyen reacciones anafilácticas y angioedema con el uso posterior a la comercialización de productos de somatotrofina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se ha informado leucemia en un pequeño número de niños con DHC tratados con somatotrofina, somatrem (rhGH metionilado) y GH de origen hipofisario. No está claro si estos casos de leucemia están relacionados con la terapia de GH, la patología de DHC en sí, u otros tratamientos asociados como la radioterapia. Sobre la base de la evidencia actual, los expertos no han podido concluir que la terapia de GH *per se* sea responsable de estos casos de leucemia. El riesgo para los niños con DHC, en su caso, aún no se ha establecido (ver CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se han observado las siguientes reacciones adversas graves con el uso de somatotrofina (incluidos los eventos observados en pacientes que recibieron marcas de somatotrofina distintas de GENOTROPIN): enfermedad aguda crítica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), muerte súbita (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), tumores intracraneales (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), hipotiroidismo central (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), trastornos cardiovasculares y pancreatitis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se ha informado epífisis femoral mayor deslizada y enfermedad de Legg-Calve-Perthes (osteonecrosis /necrosis avascular, ocasionalmente asociada a deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral) en niños tratados con hormona del crecimiento (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Los casos han sido reportados con GENOTROPIN.

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

Se ha informado *diabetes mellitus* tipo 2 de inicio reciente.

SOBREDOSIFICACIÓN:

A corto plazo:

La sobredosis a corto plazo puede llevar a una hipoglucemia inicial y subsecuentemente a hiperglucemia. Además, una sobredosis de somatotrofina puede causar retención de líquidos. A largo plazo:

La sobredosis a largo plazo puede resultar en síntomas de gigantismo/acromegalia, consistente con el efecto conocido de la hormona de crecimiento (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 Hospital

A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

ESTABILIDAD Y ALMACENAMIENTO:

Salvo lo indicado a continuación, se almacenará refrigerado, a una temperatura de 2° a 8° C. No congelar. Evitar la luz directa.

Después de la reconstitución, los cartuchos se pueden almacenar, refrigerados a una temperatura de 2° a 8° C, hasta 28 días.

PRESENTACION:

GENOTROPIN 16 UI: 1 cartucho multidosis de 16 UI (5,3 mg). Dispositivo de administración múltiple denominado GENOTROPIN PEN 5,3 (presentación individual).

GENOTROPIN 36 UI: 1 cartucho multidosis de 36 UI (12 mg). Dispositivo de administración múltiple denominado GENOTROPIN PEN 12 (presentación individual).

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 35.130.

Elaborado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG, Alemania y/o en alternativamente por Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, Puurs, Bélgica.

Acondicionado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, Puurs, Bélgica.

Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

En Uruguay: Importa y Representa Warner Lambert del Uruguay S.A., Cebollatí 1474 Of. 302, Montevideo. D.T.: Q.F. Laura Conti

En caso de sospecha de intoxicación comunicarse con el CIAT: 1722

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 27/Jul/2020



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO DE PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.27 20:22:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.27 20:22:30 -03:00