



Serostim[®]
(somatropin) for injection

Obtuve...

**...la energía para volver
a hacer lo que amo**



¿Qué puede usted obtener con Serostim[®]?

Serostim[®] es el único tratamiento aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) que ha demostrado que ayuda a aumentar **la energía, la masa corporal magra y el peso**, 3 síntomas clave del desgaste asociado con el VIH. Debe estar recibiendo terapia antirretroviral mientras toma Serostim[®].

INDICACIONES E INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LOS RIESGOS

¿Qué es SEROSTIM[®] (somatropina) para inyección?

Serostim es un medicamento recetado inyectable que se usa para el tratamiento de pacientes VIH positivos con el desgaste o caquexia para aumentar la masa corporal magra y el peso corporal, y mejorar la resistencia física. El tratamiento con terapia antirretroviral al mismo tiempo es necesario.

Consulte Información Importante sobre los Riesgos en el folleto, e Información Completa sobre la Prescripción en las últimas páginas.

¿Qué es el desgaste asociado con el VIH?

El desgaste físico asociado con el VIH es una afección médica que puede causar pérdida de peso, debilidad y fatiga. Esta afección puede afectar a cualquier persona que viva con VIH, incluso cuando el virus no es detectable y los conteos de CD4 son normales.

Tres síntomas clave del desgaste asociada al VIH



DISMINUCIÓN DE LA ENERGÍA

- Cansarse más rápido
- Resulta más difícil hacer las tareas diarias
- No tener la energía para hacer lo que ama



PÉRDIDA DE PESO

- Perder peso involuntariamente
- El aspecto físico cambia a medida que cambia el peso
- Amigos, familiares y compañeros de trabajo expresan preocupación por la pérdida de peso



PÉRDIDA DE MASA CORPORAL MAGRA (LBM, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS)

- Pérdida de masa muscular
- Sentirse débil, cansado o con menos energía

El desgaste asociado con el VIH no debe ser ignorada.

La condición puede llevar a la pérdida muscular, a la pérdida de peso corporal, al funcionamiento físico deficiente, a una sensación de bienestar disminuido, y a una progresión más rápida de la enfermedad.*

*Serostim® no está indicado para reducir la carga viral o aumentar los recuentos de CD4 y no se demostró que lo hiciera en ensayos clínicos.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LOS RIESGOS (continuación)

No debe tomar SEROSTIM si tiene:

- Una enfermedad grave a causa de una cirugía, lesiones graves o un problema respiratorio grave
- Cáncer o está bajo tratamiento para el cáncer
- Problemas en los ojos causados por la diabetes
- Alergias a la hormona del crecimiento u otros ingredientes en los viales de Serostim

Consulte Información Importante sobre los Riesgos en el folleto, e Información Completa sobre la Prescripción en las últimas páginas.

¿Cuál es la causa del desgaste asociado con el VIH?

El desgaste asociado con el VIH es complicado y se desconoce su causa exacta. Sin embargo, hay varias teorías en cuanto a por qué puede ocurrir.

Algunos factores que pueden contribuir al desgaste asociado con el VIH incluyen:

Cambios en el metabolismo, la serie de procesos por los cuales el cuerpo convierte los alimentos en energía

Diarrea y otros trastornos estomacales

Inflamación, respuesta natural del cuerpo a una lesión o infección

Baja testosterona, la hormona que ayuda a estimular el crecimiento de los huesos y músculos y ayuda a mantener la fuerza muscular

Resistencia a la hormona del crecimiento (GH), cuando su cuerpo tiene problemas para usar o para producir suficiente hormona de crecimiento

Infecciones, que pueden dificultar la ingestión de alimentos o causar una pérdida de apetito



INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LOS RIESGOS (continuación)

¿Qué debo decirle a mi médico antes de usar SEROSTIM?

- Si tiene cáncer o tuvo cáncer en el pasado.
- Si tiene diabetes, corre riesgo de tener diabetes o tiene niveles de azúcar en la sangre que son más altos de lo normal. Se han notificado nuevos casos de diabetes tipo 2 en pacientes que toman Serostim.
- Si es alérgico a la hormona del crecimiento, al alcohol bencílico, a la sacarosa, al ácido fosfórico o al hidróxido de sodio.
- Si está tomando otros medicamentos (con receta o de venta libre), vitaminas o suplementos, ya que estos medicamentos pueden afectarse entre sí. Es posible que su médico deba ajustar la dosis de Serostim u otros medicamentos que esté tomando.
- Si está amamantando, está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si Serostim pasa a la leche materna o podría dañar a su bebé antes de nacer.


Serostim®
(somatropin) for injection

¿Es posible que sufra de desgaste asociado con el VIH?

Solo un profesional de la salud puede diagnosticar el desgaste asociado con el VIH. Use las preguntas a continuación para decidir si es hora de conversar con su médico.

Hágase las siguientes preguntas:

¿He perdido la energía, además de haber perdido peso?

- ¿Hay actividades que me resultan más difíciles de realizar que antes?
- ¿Estoy haciendo menos ejercicio?
- ¿Necesito descansar más a menudo?
- ¿Me siento cansado con frecuencia después de ciertas actividades?

¿Estoy perdiendo peso involuntariamente?

- ¿El cambio en mi peso afecta negativamente mi salud y cómo me siento?
- ¿La ropa me queda más holgada de lo normal debido a la pérdida de peso involuntaria?
- ¿He perdido peso involuntariamente?
- ¿Mis familiares, amigos o compañeros de trabajo han notado algún cambio en mi cuerpo o en mi apariencia en función de los cambios en mi peso?

Si respondió "sí" a alguna de estas preguntas, debe hablar con su médico sobre el desgaste asociado con el VIH.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LOS RIESGOS (continuación)

¿Cuáles son los efectos secundarios más comunes de SEROSTIM que se informaron en ensayos clínicos en pacientes tratados por desgaste o caquexia asociada al VIH?

- Hinchazón, especialmente en las manos o los pies o alrededor de los ojos
- Dolor o rigidez en los huesos, músculos y articulaciones
- Hormigueo, entumecimiento y dolor en los dedos, pulgares o muñecas
- Sensaciones inusuales en la piel
- Crecimiento de los senos en los hombres
- Náuseas
- Fatiga extrema

¿Cómo funciona Serostim®?

Serostim® es una hormona del crecimiento humano. La hormona del crecimiento es liberada naturalmente por un área del cerebro llamada glándula pituitaria.

La hormona del crecimiento afecta la forma en que el cuerpo utiliza los componentes básicos para obtener energía y puede mejorar la resistencia física y aumentar la masa corporal magra y el peso.

Serostim® trata el desgaste asociado con el VIH de dos maneras diferentes

Serostim® tiene propiedades anabólicas y anticatabólicas.

Las propiedades anabólicas de la droga aumentan la masa corporal magra.

Las propiedades anticatabólicas de la droga protegen la masa corporal magra para que no se descomponga.

Puede experimentar síntomas de desgaste asociado con el VIH incluso si su VIH está bajo control y su recuento de CD4 es normal.

Pregúntele a su médico sobre el desgaste asociado con el VIH y si el tratamiento con Serostim® es adecuado para usted.

Solo su médico puede diagnosticar el desgaste asociado con el VIH y prescribir Serostim®. Debe estar bajo terapia antirretroviral mientras toma Serostim®.

Obtenga más información en HIVWTreatment.com

Consulte Información Importante sobre los Riesgos en el folleto, e Información Completa sobre la Prescripción en las últimas páginas.


Serostim®
(somatropin) for injection





Serostim[®]
(somatropin) for injection

Descubra lo que puede usted obtener con Serostim[®]

Si esta observando los efectos por desgaste asociado con el VIH, pregúntele a su médico si Serostim[®] es adecuado para usted.

Para obtener más información, vaya a HIVWTreatment.com y visítenos en Facebook.



INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LOS RIESGOS (continuación)

¿Cómo administrarse SEROSTIM?

Un profesional de la salud debe capacitar a los pacientes y cuidadores sobre cómo mezclar e inyectar Serostim antes de su uso. Nunca comparta Serostim con otra persona, incluso si se cambia la aguja. Los sitios de inyección pueden incluir brazos, piernas, abdomen y deben cambiarse diariamente. Evite inyectar Serostim en áreas que presenten dolor o moretones.

Consulte Información Importante sobre los Riesgos en el folleto, e Información Completa sobre la Prescripción en las últimas páginas.

**EMD
SERONO**

©2020 EMD Serono, Inc. All rights reserved.
EMD Serono, Inc. is a business of
Merck KGaA, Darmstadt, Germany
US-SER-00024

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

Esta información importante no incluye toda la información necesaria para usar SEROSTIM® de manera segura y efectiva. Vea la información completa sobre la prescripción de SEROSTIM.

SEROSTIM (somatropina) inyectable para uso subcutáneo.

Aprobación inicial en EE.UU.: 1987

INDICACIONES Y USO

El SEROSTIM está indicado para el tratamiento de pacientes con VIH que experimenten pérdida de masa corporal o caquexia para aumentar la masa corporal magra y el peso corporal además de mejorar la resistencia física (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada de SEROSTIM es de 0,1 mg/kg subcutáneamente (SC) cada día (hasta 6 mg) antes de dormir para los pacientes con VIH que tengan pérdida de masa corporal o caquexia (2.1)
- Se deben rotar los puntos de inyección, que pueden ser los muslos, los brazos, el abdomen o los glúteos, para evitar la irritación local (2.2)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y FORTALEZAS

- Administración de una dosis (para administrar con agua estéril para inyecciones) (3):
 - Ampolla de 5 mg de SEROSTIM
 - Ampolla de 6 mg de SEROSTIM
- Administración de múltiples dosis (para administrar con agua bacteriostática para inyecciones):
 - Ampolla de 4 mg de SEROSTIM

CONTRAINDICACIONES

- Enfermedad crítica aguda (4)
- Malignidad activa (4)
- Retinopatía diabética (4)
- Hipersensibilidad a la somatropina o sus excipientes (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Enfermedad crítica aguda: Se reportó un aumento de la mortalidad en pacientes con enfermedad crítica aguda después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, trauma accidental múltiple o con insuficiencia respiratoria aguda después del tratamiento con cantidades farmacológicas de somatropina (5.1)

- Terapia antirretroviral concurrente: Los sistemas experimentales in vitro han demostrado la posibilidad de potenciar una reproducción del VIH. No se ha observado un aumento significativo de la carga viral relacionado con la somatropina en las pruebas clínicas. Los pacientes con VIH se deben mantener en la terapia antirretroviral mientras dure el tratamiento de SEROSTIM (5.2)
- Neoplasias: Monitoree cotidianamente a todos los pacientes con cualquier antecedente de neoplasia mientras estén en tratamiento con somatropina para detectar la posible evolución, recurrencia o desarrollo de un tumor (5.3)
- Intolerancia a la glucosa/diabetes: Puede detectarse. Monitoree periódicamente los niveles de glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de medicamentos antihiperlipémicos concurrentes en los diabéticos (5.4)
- Hipertensión intracraneal: No incluye al papiledema preexistente. Puede desarrollarse y suele ser reversible después de discontinuar o reducir la dosis (5.5)
- Hipersensibilidad: Se pueden producir reacciones severas de hipersensibilidad. En caso de una reacción alérgica, busque atención médica inmediatamente (5.6)
- Retención de líquido (edema, artralgia)/síndrome del túnel carpiano: Puede suceder con frecuencia. Reduzca la dosis según sea necesario (5.7)
- Pancreatitis: Considere la pancreatitis en pacientes con un dolor abdominal severo persistente (5.9)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes incluyen (incidencia de >10%) la turgencia en el tejido (edema, mialgia, hipoestesia) e incomodidad óseomuscular (artralgia, dolor en las extremidades) (6)

Para reportar SUPUESTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con EMD Serono al 1-800-283-8088 ext. 5563 o la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch

INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS

- Inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1: Puede requerir el inicio de la terapia sustitutiva de glucocorticoide. Los pacientes tratados con el reemplazo de glucocorticoide por el diagnóstico previo de hipoadrenalismo pueden necesitar un aumento de la dosis de mantenimiento (7.1)
- Medicamentos metabolizados por el citocromo P450: Monitoree con sumo cuidado si se usan con somatropina (7.2)
- Estrógeno oral: Las mujeres pueden necesitar una dosis mayor de somatropina (7.3)
- Insulina y/o agentes hipoglucémicos orales/inyectables: Se puede necesitar un ajuste (7.4)

Vea la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE en la sección 17

Revisado: 06/2019

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1	INDICACIONES Y USO
2	POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
2.1	Pérdida de masa corporal o caquexia asociada al VIH
2.2	Preparación y administración
3	FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y FORTALEZAS
4	CONTRAINDICACIONES
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1	Enfermedad crítica aguda
5.2	Terapia antirretroviral concurrente
5.3	Neoplasias
5.4	Intolerancia a la glucosa/diabetes
5.5	Hipertensión intracraneal
5.6	Hipersensibilidad severa
5.7	Retención de líquido/síndrome del túnel carpiano
5.8	Lipoatrofia
5.9	Pancreatitis
6	REACCIONES ADVERSAS
6.1	Experiencia de pruebas clínicas
6.2	Experiencia de postcomercialización
7	INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS
7.1	11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1
7.2	Medicamentos metabolizados por el citocromo P450
7.3	Estrógeno oral
7.4	Insulina y/u otros agentes hipoglucémicos orales/inyectables

8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1	Embarazo
8.3	Mujeres durante la lactancia
8.4	Uso pediátrico
8.5	Uso geriátrico
8.6	Insuficiencia hepática
8.7	Insuficiencia renal
8.8	Efecto según el género
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, impedimento de la fertilidad
14	ESTUDIOS CLÍNICOS
16	SUMINISTRO/ALMACENAJE Y MANIPULACIÓN
16.1	Suministro
16.2	Almacenaje y manipulación
17	INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

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

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

El SEROSTIM (somatropina) se indica para el tratamiento de pacientes con VIH que tengan pérdida de masa corporal o caquexia para elevar la masa corporal magra y el peso corporal además de mejorar la resistencia física. Se necesita la terapia antirretroviral concurrente.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El SEROSTIM se administra mediante inyecciones subcutáneas.

La terapia con SEROSTIM se debe realizar bajo el asesoramiento regular de un doctor con experiencia en el diagnóstico y el control de la infección del VIH.

2.1 Pérdida de masa corporal o caquexia asociada al VIH

La dosis inicial usual de SEROSTIM es de 0,1 mg/kg subcutáneamente una vez al día (hasta una dosis total de 6 mg). El SEROSTIM se debe administrar subcutáneamente una vez al día antes de dormir según las siguientes recomendaciones de dosificación basadas en el peso corporal:

Rango de peso	Dosis
>55 kg (>121 lb)	6 mg* SC diariamente
45-55 kg (99-121 lb)	5 mg* SC diariamente
35-45 kg (75-99 lb)	4 mg* SC diariamente
<35 kg (<75 lb)	0,1 mg/kg SC diariamente

*Se basa en la dosis diaria aproximada de 0,1 mg/kg.

El tratamiento con SEROSTIM de 0,1 mg/kg en días alternos se ha asociado con menos efectos secundarios y resultados similares de mejoras en el rendimiento en comparación con la dosis diaria de 0,1 mg/kg de SEROSTIM. Por lo tanto, se debe considerar una dosis inicial de 0,1 mg/kg de SEROSTIM en días alternos en pacientes con mayor riesgo de efectos adversos relacionados con la terapia con hormonas recombinantes del crecimiento humano (ej. intolerancia a la glucosa). En general, se deben considerar las reducciones de dosis (reducción de la dosis diaria total o del número de dosis por semana) para reducir los efectos secundarios potencialmente relacionados con la terapia con hormonas recombinantes del crecimiento humano.

La mayor parte del efecto del SEROSTIM en el rendimiento y la masa corporal magra se observó después de 12 semanas de tratamiento. El efecto se mantuvo durante otras 12 semanas de terapia. No hay datos disponibles sobre la seguridad o eficacia a partir de estudios controlados sobre el tratamiento continuo con SEROSTIM a los pacientes por más de 48 semanas. No hay datos disponibles sobre la seguridad o eficacia a partir de pruebas sobre el tratamiento intermitente con SEROSTIM a pacientes con pérdida de masa corporal o caquexia asociada al VIH.

2.2 Preparación y administración

Cada ampolla de SEROSTIM de 5 mg o 6 mg se rehidrata con 0,5 a 1 mL de agua estéril para inyecciones, USP.

Cada ampolla de SEROSTIM de 4 mg se rehidrata con 0,5 a 1 mL de agua bacteriostática para inyecciones, USP (preservada con alcohol bencílico al 0,9%). Para los pacientes sensibles al alcohol bencílico, el SEROSTIM se puede rehidratar con agua estéril para inyecciones, USP [vea el *Uso pediátrico* (8.4)].

Cuando se rehidrata el SEROSTIM con agua estéril para inyecciones, USP, la solución rehidratada se debe usar inmediatamente y se debe desechar lo que no se use.

Cuando se rehidrata el SEROSTIM con agua bacteriostática para inyecciones, USP (preservada con alcohol bencílico al 0,9%), la solución rehidratada se puede refrigerar (2-8°C/36-46°F) hasta por 14 días.

Se puede asociar una pérdida mecánica de aproximadamente un 10% con la rehidratación y administración de ampollas de múltiples dosis.

Para rehidratar el SEROSTIM, inyecte el diluyente en la ampolla de SEROSTIM dirigiendo el líquido hacia la pared de vidrio de la ampolla. Rote la ampolla con un movimiento giratorio SUAVE hasta disolver completamente el contenido. NO LA AGITE. Cuando la solución y el recipiente lo permiten, siempre se deben inspeccionar visualmente los productos parenterales para detectar cualquier material particulado y decoloración antes de administrarlos. Si la solución se ve turbia o contiene material particulado, NO SE PUEDE INYECTAR EL SEROSTIM. Úselo solo si se ve transparente e incoloro.

El SEROSTIM se puede administrar usando (1) una jeringa desechable estéril estándar con aguja, (2) un dispositivo de inyección sin aguja para SEROSTIM compatible o (3) un dispositivo de inyección con aguja para SEROSTIM compatible. Para su uso adecuado, refiérase a las instrucciones de uso del dispositivo de administración.

Se deben rotar los puntos de inyección, que pueden ser los muslos, los brazos, el abdomen o los glúteos, para evitar la irritación local.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y FORTALEZAS

Administración de una dosis (se debe rehidratar con agua estéril para inyecciones):

- Ampolla de 5 mg de SEROSTIM
- Ampolla de 6 mg de SEROSTIM

Administración de múltiples dosis (se debe rehidratar con agua bacteriostática para inyecciones):

- Ampolla de 4 mg de SEROSTIM

4 CONTRAINDICACIONES

• Enfermedad crítica aguda

La terapia con hormonas del crecimiento no se debe iniciar en pacientes con enfermedad crítica aguda debido a las complicaciones que tienen lugar después de una cirugía a corazón abierto o abdominal, trauma accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda [vea las *Advertencias y precauciones* (5.1)].

• Malignidad activa

En general, la somatropina está contraindicada en presencia de una malignidad activa. Cualquier malignidad preexistente debe estar inactiva y su tratamiento debe haber terminado antes de comenzar la terapia con somatropina. Se debe interrumpir la somatropina si hay evidencia de actividad recurrente [vea las *Advertencias y precauciones* (5.3)].

• Hipersensibilidad

El SEROSTIM está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la somatropina o cualquiera de sus excipientes. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad sistémica con el uso de postcomercialización de productos de somatropina [vea las *Advertencias y precauciones* (5.6)].

• Retinopatía diabética

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Enfermedad crítica aguda

Después del tratamiento con dosis farmacológicas de somatropina, se ha reportado un aumento en la mortalidad de pacientes con enfermedades críticas agudas debido a complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal o trauma accidental múltiple, o con insuficiencia respiratoria aguda. Dos pruebas clínicas controladas por placebo en pacientes adultos con deficiencia de hormonas que no son del crecimiento (n=522) con estas condiciones revelaron 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 el placebo [vea las *Contraindicaciones* (4)].

5.2 Terapia antirretroviral concurrente

En algunos sistemas experimentales, se ha visto que la somatropina ha potenciado la reproducción in vitro del VIH en concentraciones de 50 a 250 ng/mL. No hubo aumento en la producción del virus cuando se agregaron los agentes antirretrovirales, zidovudina, didanosina o lamivudina al medio de cultivo. Otros estudios in vitro han demostrado que la somatropina no interfiere con la actividad antiviral de la zalcitabina o la estavudina. En pruebas clínicas controladas, no se observó un aumento significativo de la carga viral asociada a la somatropina. Sin embargo, el protocolo exigía que todos los participantes estuvieran en terapia antirretroviral concurrente mientras durara el estudio. Ante aceleración potencial de la reproducción del virus, se recomienda que los pacientes con VIH se mantengan en la terapia antirretroviral durante el tratamiento con SEROSTIM.

5.3 Neoplasias

Como las malignidades son más comunes en individuos VIH-positivos, se deben considerar con cuidado los riesgos y beneficios de usar somatropina en pacientes VIH-positivos antes de comenzar el tratamiento con SEROSTIM y se debe monitorear con cuidado a los pacientes para detectar el desarrollo de neoplasias si se inicia el tratamiento con somatropina.

Monitoree rutinariamente durante la terapia con somatropina a todos los pacientes con antecedentes de cualquier neoplasia para detectar la posible evolución o reaparición del tumor [vea las *Contraindicaciones* (4)].

Monitoree con detenimiento a los pacientes en la terapia de somatropina para detectar el aumento de tamaño o potenciales cambios malignos de nevos o lunares preexistentes.

5.4 Intolerancia a la glucosa/diabetes

En los individuos infectados por el VIH se puede producir la hiperglicemia debido a diversas razones. En pacientes con pérdida de masa corporal, el tratamiento con SEROSTIM de 0,1 mg/kg al día y 0,1 mg/kg en días alternos por 12 semanas se asoció con aumentos aproximados de 10 mg/dL y 6 mg/dL, respectivamente, en la concentración

promedio de glucosa en la sangre en ayunas. Los aumentos se produjeron a comienzos del tratamiento. Los pacientes con otros factores de riesgo de intolerancia a la glucosa se deben monitorear de cerca durante la terapia con SEROSTIM.

Durante las observaciones de seguridad a pacientes con pérdida de masa corporal asociada al VIH, se han reportado nuevos casos de surgimiento de intolerancia a la glucosa, surgimiento de diabetes mellitus tipo 2 y exacerbación de la diabetes mellitus preexistente en pacientes que recibieron SEROSTIM. Algunos pacientes presentaron cetoacidosis diabética y coma diabético. En algunos pacientes, estas condiciones mejoraron al discontinuar el SEROSTIM, mientras que en otros continuó la intolerancia a la glucosa. Algunos de estos pacientes tuvieron que comenzar o ajustar el tratamiento antidiabético durante el uso de SEROSTIM.

En pruebas clínicas de SEROSTIM realizadas a pacientes de VIH con lipodistrofia (una indicación no aprobada), se observó la evidencia de intolerancia a la glucosa dependiente de la dosis y reacciones adversas relacionadas durante el uso de dosis de 4 mg de SEROSTIM a diario y 4 mg de SEROSTIM en días alternos por 12 semanas [vea las Reacciones adversas (6.1)].

5.5 Hipertensión intracraneal

Se ha reportado la hipertensión intracraneal (IH) con papiledema, cambios en la visión, dolores de cabeza, náusea y/o vómitos en un pequeño número de pacientes tratados con productos de somatropina. Los síntomas suelen ocurrir las primeras ocho (8) semanas tras el comienzo de la terapia de somatropina. En todos los casos reportados, las señales y síntomas asociados con la IH cesaron rápidamente al interrumpir la terapia o reducir la dosis de somatropina. Se deben realizar exámenes oftalmológicos rutinarios antes de comenzar el tratamiento con somatropina para excluir el papiledema preexistente, y periódicamente durante la terapia con somatropina. Si se observa papiledema en la prueba oftalmoscópica durante el tratamiento con somatropina, se debe detener el tratamiento. Si se diagnostica la IH inducida por la somatropina, se puede reiniciar el tratamiento con somatropina a una dosis menor después que mejoren los síntomas asociados con la IH.

5.6 Hipersensibilidad severa

Se han reportado reacciones severas de hipersensibilidad sistémica incluyendo las reacciones anafilácticas y angioedema con el uso postcomercialización de productos de somatropina. Se les debe informar a los pacientes y las personas que les cuidan que estas reacciones son posibles y que deben buscar atención médica inmediata si se produce una reacción alérgica [vea las Contraindicaciones (4)].

5.7 Retención de líquido/síndrome del túnel carpiano

Se puede producir elevada turgencia de tejido (inflamación, particularmente en manos y pies) e incomodidad óseomuscular (dolor, inflamación y/o rigidez) durante el tratamiento con SEROSTIM, pero se puede resolver espontáneamente, con analgésicos o después de reducir la frecuencia de la dosis [vea la Posología y administración (2.1)].

El síndrome del túnel carpiano puede tener lugar durante el tratamiento con SEROSTIM. Si los síntomas del síndrome del túnel carpiano no cesan al reducir el número de dosis semanales de SEROSTIM, se recomienda discontinuar el tratamiento.

5.8 Lipoatrofia

Cuando la somatropina se administra subcutáneamente en un mismo lugar por un período prolongado, puede tener lugar la atrofia de tejido. Esto se puede evitar rotando los puntos de inyección [vea la Posología y administración (2.2)].

5.9 Pancreatitis

Se han reportado casos poco frecuentes de pancreatitis en niños y adultos que reciben el tratamiento con somatropina, con cierta evidencia de un mayor riesgo en los niños que en los adultos. La bibliografía publicada indica que las niñas con síndrome de Turner pueden tener un mayor riesgo que otros niños tratados con somatropina. Se debe considerar la pancreatitis en cualquier paciente tratado con somatropina, especialmente los niños que presenten dolores abdominales.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen también en otra parte de la etiqueta:

- Enfermedad crítica aguda [vea las Advertencias y precauciones (5.1)]
- Neoplasias [vea las Advertencias y precauciones (5.3)]
- Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus [vea las Advertencias y precauciones (5.4)]
- Hipertensión intracraneal [vea las Advertencias y precauciones (5.5)]
- Hipersensibilidad severa [vea las Advertencias y precauciones (5.6)]
- Retención de líquido/síndrome del túnel carpiano [vea las Advertencias y precauciones (5.7)]
- Lipoatrofia [vea las Advertencias y precauciones (5.8)]
- Pancreatitis [vea las Advertencias y precauciones (5.9)]

6.1 Experiencia de pruebas clínicas

Como las pruebas clínicas se realizan en una gran variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observadas en pruebas clínicas de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de las pruebas clínicas de otro medicamento y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Pruebas clínicas en pérdida de masa corporal o caquexia asociada al VIH:

En la prueba clínica No. 2 controlada por placebo de 12 semanas, se trataron 510 pacientes con SEROSTIM. Las reacciones adversas más comunes que se estima que se asocian al SEROSTIM fueron la incomodidad óseomuscular y la elevada turgencia de tejido (inflamación, particularmente en manos o pies), y se observaron con más frecuencia cuando se administró 0,1 mg/kg de SEROSTIM diariamente [Tabla 1 y Advertencias y precauciones (5)]. Estos síntomas generalmente disminuyeron con el tratamiento continuado o la reducción de la dosis. Aproximadamente el 23% de los pacientes que recibieron SEROSTIM de 0,1 mg/kg a diario y el 11% de los pacientes que recibieron 0,1 mg/kg en días alternos necesitaron una reducción de la dosis. La interrupción debido a las reacciones adversas se produjo en el 10,3% de los pacientes con SEROSTIM de 0,1 mg/kg a diario y el 6,6% de los pacientes con 0,1 mg/kg en días alternos. Las razones más comunes para la reducción de la dosis y/o la interrupción del medicamento fueron la artralgia, mialgia, edema, síndrome del túnel carpiano, niveles elevados de glucosa y niveles elevados de triglicéridos.

Abajo se mencionan las reacciones clínicas adversas que ocurrieron durante las primeras 12 semanas del estudio en al menos un 5% de los pacientes de cualquiera de los dos grupos de tratamiento activo y con mayor incidencia que los del placebo, sin considerar la valoración de causalidad.

Tabla 1: Reacciones adversas en al menos un 5% de los pacientes de uno de los grupos de tratamiento y con mayor incidencia que los del placebo durante la prueba clínica controlada No. 2

	Placebo	SEROSTIM 0,1 mg/kg en días alternos	SEROSTIM 0,1 mg/kg a diario
	Pacientes (n=247)	Pacientes (n=257)	Pacientes (n=253)
Sistema corporal			
Término preferido	%	%	%
Trastornos del sistema óseomuscular			
Artralgia	11,3	24,5	36,4
Mialgia	11,7	17,9	30,4
Artrosis	3,6	7,8	10,7
Trastornos del sistema gastrointestinal			
Náusea	4,9	5,4	9,1
Cuerpo como un todo – trastornos generales			
Edema periférico	2,8	11,3	26,1
Fatiga	4,5	3,5	5,1
Trastornos endocrinos			
Ginecomastia	0,4	3,5	5,5
Trastornos del sistema nervioso central y periférico			
Parestesia	4,5	7,4	7,9
Hipoestesia	2,4	1,6	5,1
Trastornos metabólicos y nutricionales			
Edema generalizado	1,2	1,2	5,9

Las reacciones adversas que ocurrieron en el 1% a menos del 5% de los participantes en la prueba que recibieron SEROSTIM durante las primeras 12 semanas de la prueba clínica No. 2 y que se piensa que se relacionen con el SEROSTIM incluyeron el edema dependiente de la dosis, edema periorbital, síndrome del túnel carpiano, hiperglicemia e hipertriglicéridemia.

Durante las 12 semanas, en la parte controlada por placebo de la prueba clínica No. 2, la incidencia de hiperglicemia reportada como reacción adversa fue del 3,6% para el grupo del placebo, 1,9% para el grupo de 0,1 mg/kg en días alternos y 3,2% para el grupo de 0,1 mg/kg a diario. Se notó un caso de diabetes mellitus en el grupo de 0,1 mg/kg a diario durante las primeras 12 semanas de terapia. Además, durante la fase de extensión de la prueba clínica No. 2, a dos pacientes pasados del grupo de placebo al de dosis completa de SEROSTIM y 1 paciente del grupo de placebo al de media dosis de SEROSTIM, se les discontinuó porque presentaron diabetes mellitus.

Los tipos y las incidencias de las reacciones adversas reportadas durante la fase de extensión de la prueba clínica No. 2 no fueron diferentes ni más frecuentes que los observados durante la parte controlada por placebo de 12 semanas de la prueba clínica No. 2.

Reacciones adversas del tratamiento con SEROSTIM en pruebas clínicas en lipodistrofia por VIH

El SEROSTIM fue evaluado para el tratamiento de pacientes con lipodistrofia por VIH en dos pruebas doblemente a ciegas controladas por placebos que excluyeron a pacientes con historial de diabetes, intolerancia a la glucosa en ayunas o intolerancia a la glucosa (aproximadamente el 20% de los pacientes evaluados fueron excluidos del estudio debido al diagnóstico de diabetes o intolerancia a la glucosa). Los estudios incluyeron una fase de "inducción" de grupo paralelo doblemente a ciegas y controlada por placebo de 12 semanas seguida de fases de mantenimiento de diferentes duraciones (12 y 24 semanas respectivamente). En los periodos iniciales de tratamiento de 12 semanas de las dos pruebas clínicas controladas por placebos, 406 pacientes recibieron SEROSTIM. Las reacciones adversas clínicas que ocurrieron durante las primeras 12 semanas de ambos estudios combinados en al menos un 5% de los pacientes de cualquiera de los dos grupos de tratamiento activo se mencionan por grupo de tratamiento en la tabla No. 2, sin considerar la valoración de causalidad. Las reacciones adversas más comunes que se piensa que se asocian al SEROSTIM fueron el edema, artralgia, dolor en las extremidades, hipoestesia, mialgia y aumento de la glucosa en la sangre, y todas se vieron con más frecuencia cuando se administraron 4 mg de SEROSTIM a diario en comparación con los de días alternos. Estos síntomas con frecuencia disminuyeron con la reducción de la dosis. Durante la fase de inducción de 12 semanas, 1) aproximadamente el 26% de los pacientes que recibieron 4 mg de SEROSTIM a diario y el 19% de los pacientes que recibieron 4 mg de SEROSTIM en días alternos necesitaron reducciones de dosis; y 2) la interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas ocurrió en el 13% de los pacientes que recibieron 4 mg de SEROSTIM a diario y el 5% de los que recibieron 4 mg de SEROSTIM en días alternos. Las razones más comunes para la reducción de la dosis y/o la interrupción del medicamento fueron el edema periférico, hiperglicemia (incluyendo el aumento de glucosa en la sangre, el nivel anormal de glucosa en la sangre y la hiperglicemia) y artralgia.

Tabla 2: Reacciones adversas combinadas de los estudios controlados de lipodistrofia por VIH No. 1 y No. 2 con una incidencia de >5% en cualquiera de los dos grupos de tratamiento activo

	Placebo	SEROSTIM 4 mg en días alternos ¹	SEROSTIM 4 mg a diario
	Pacientes (n=159)	Pacientes (n=80)	Pacientes (n=326)
Clase de órgano del sistema			
Término preferido	%	%	%
Trastornos óseomusculares y en el tejido conjuntivo			
Artralgia	11,9	27,8	37,1
Dolor en las extremidades	3,8	5,0	19,3
Mialgia	3,8	2,5	12,6
Rigidez óseomuscular	1,9	3,8	8,0
Rigidez en las articulaciones	1,3	3,8	7,7
Inflamación en las articulaciones	0,6	5,0	6,1
Trastornos generales y condiciones del punto de administración			
Edema periférico	3,8	18,8	45,4
Fatiga	1,9	6,3	8,9
Trastornos del sistema nervioso			
Hipoestesia	0,6	8,8	15,0
Parestesia	2,5	12,5	11,0
Investigaciones (evaluaciones de laboratorio)			
Aumento de glucosa en la sangre ²	2,5	3,8	13,8
Trastornos metabólicos y nutricionales			
Hiperglicemia ²	0,6	8,8	7,1
Retención de líquido	0,6	2,5	5,2
Trastornos gastrointestinales			
Náusea	2,5	1,3	6,1

¹ Estudio 22388 solamente
² Los términos similares fueron agrupados y reportados abajo

Reacciones adversas relacionadas con el metabolismo de la glucosa: Durante los periodos de tratamiento iniciales de 12 semanas de los estudios No. 1 y No. 2, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la glucosa fue del 4% en el grupo del placebo, 13% en el grupo de 4 mg en días alternos y 22% en el grupo de 4 mg a diario.

Se discontinuó en 23 pacientes debido a la hiperglicemia mientras recibían SEROSTIM durante cualquier fase de estos estudios (3,2% en las fases de inducción de 12 semanas y 2,1% en las fases de extensión).

Términos relacionados con el pecho: Cuando se agrupan, las reacciones adversas relacionadas con el pecho (ej. dolor en los pezones, ginecomastia, dolor en el pecho/nódulo/sensibilidad/inflamación/edema/hipertrofia) tuvieron una incidencia del 1% en el grupo del placebo, 3% en el grupo de 4 mg de SEROSTIM en días alternos y 6% en el grupo de 4 mg de SEROSTIM a diario.

Las reacciones adversas que ocurrieron en el 1% a menos del 5% de los participantes en la prueba que recibieron SEROSTIM durante las primeras 12 semanas de los estudios de lipodistrofia por VIH No. 1 y No. 2 que se piensa que se relacionan con el SEROSTIM incluyen el síndrome del túnel carpiano, signo de Tinel y edema facial.

Las reacciones adversas reportadas para 4 mg de SEROSTIM en días alternos durante la fase de mantenimiento del estudio de lipodistrofia por VIH No. 1 (semana 12 a semana 24) fueron similares en cuanto a frecuencia y cualidad que las observadas después del tratamiento con 4 mg de SEROSTIM en días alternos durante la fase de inducción de 12 semanas.

Las concentraciones séricas de IGF-1 aumentaron estadísticamente en los pacientes tratados con SEROSTIM si se comparan con los del placebo (Tabla 3). En los pacientes tratados con SEROSTIM al inicio, la proporción de sujetos con niveles séricos estándares de IGF-1 de $\geq +2$ fue aproximadamente del 10% al 20% mientras que para los tratados con cualquiera de los dos regímenes de SEROSTIM, el porcentaje aumentó al 80% a 90% hasta la semana 12.

Tabla 3: Cambio desde el inicio hasta la semana 12 en el nivel sérico estándar de IGF-1 después del tratamiento con 4 mg de SEROSTIM a diario vs. el placebo (población ITT modificada; estudios No. 1 y No. 2 combinados)

		Placebo (n=145)	SEROSTIM 4 mg en días alternos (n=79)	SEROSTIM 4 mg a diario (n=290)
Tiempo	Estadística			
Inicio	Rango promedio (estándar)	0,4 (1,4) (-2,5, 4,8)	1,3 (2,1) (-2,0, 13,7)	0,0 (1,6) (-3,0, 11,9)
Semana 12	Rango promedio (estándar)	0,8 (1,6) (-2,6, 6,7)	5,1 (3,4) (-0,7, 17,2)	6,1 (5,0) (-1,8, 29,2)
Cambio del inicio a	Rango promedio (estándar)	0,4 (1,3) (-2,9, 7,7)	3,9 (3,1) (-9,4, 11,8)	6,1 (4,6) (-2,4, 24,3)
Semana 12	Valor-p ^(b)	<0,001	<0,001	<0,001
	Dif. del promedio ^(a) (SEM)		3,5 (0,5)	5,7 (0,4)
	Valor-p ^(c)		<0,001	<0,001

^(a) Mínimos cuadrados promedios valorados proporcionalmente a partir de un modelo ANOVA de dos vías en datos primarios incluyendo los efectos para el tratamiento, sexo y el tratamiento según la interacción del sexo.

^(b) Valor-p de una prueba de rangos con signo de Wilcoxon en el cambio del inicio a la semana 12.

^(c) Valor-p a partir de un modelo ANOVA de dos vías de rango de datos incluyendo los efectos para el tratamiento, sexo y el tratamiento según la interacción del sexo.

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad de la prueba. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo los anticuerpos neutralizantes) en una prueba puede estar influenciada por diversos factores incluyendo la metodología de prueba, manipulación de muestras, tiempo de obtención de muestras, medicamentos concurrentes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos al SEROSTIM con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede ser desacertada.

Después de 12 semanas de tratamiento, ninguno de los 651 participantes en el estudio con pérdida de masa corporal asociada al VIH tratados con SEROSTIM por primera vez desarrolló anticuerpos detectables a la hormona del crecimiento (> 4 pg vinculante). A los pacientes no se les reintrodujo el tratamiento. No hay datos disponibles después de los 3 meses.

6.2 Experiencia de postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación del SEROSTIM. Como estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de un tamaño incierto, no siempre es posible estimar de

manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal a la exposición al medicamento.

Hipersensibilidad: Se han reportado reacciones severas de hipersensibilidad sistémica incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema con el uso postcomercialización de productos de somatropina [vea las Advertencias y precauciones (5.6)].

Endocrina:

- nuevo surgimiento de intolerancia a la glucosa
- nuevo surgimiento de diabetes mellitus tipo 2
- exacerbación de la diabetes mellitus preexistente
- cetoacidosis diabética
- coma diabético

En algunos pacientes, estas condiciones mejoraron cuando se discontinuó el SEROSTIM, mientras que en otros continuó la intolerancia a la glucosa. Algunos de estos pacientes necesitaron comenzar o ajustar el tratamiento antidiabético durante el uso de SEROSTIM [vea las Advertencias y precauciones (5.4)].

Gastrointestinal: Pancreatitis [vea las Advertencias y precauciones (5.9)].

7 INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS

No se han realizado estudios formales de la interacción entre medicamentos. No hay datos disponibles sobre las interacciones entre el SEROSTIM y los inhibidores de proteasa del VIH o los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos.

7.1 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1

La enzima microsómica 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11βHSD-1) es necesaria para convertir la cortisona a su metabolito activo, el cortisol, en el tejido hepático y adiposo. La somatropina inhibe la 11βHSD-1. Los pacientes tratados con reemplazo de glucocorticoide por un hipoadrenalismo diagnosticado previamente pueden necesitar un aumento en su dosis de estrés o de mantenimiento después de iniciar el tratamiento con somatropina; esto puede ser particularmente cierto para los pacientes tratados con acetato de cortisona y prednisona ya que la conversión de estas drogas a sus metabolitos activos biológicos depende de la actividad de la 11βHSD-1.

7.2 Medicamentos metabolizados por el citocromo P450

Los datos publicados limitados indican que el tratamiento con somatropina aumenta la depuración de antipirina mediada por el citocromo P450 (CYP450) en los hombres. Estos datos sugieren que la administración de somatropina puede alterar la depuración de compuestos metabolizados por las enzimas del hígado con CYP450 (ej. corticoesteroides, esteroides sexuales, anticonvulsivos y ciclosporina). Por lo tanto, se recomienda el monitoreo meticuloso cuando la somatropina se administra en combinación con medicamentos metabolizados por las enzimas del hígado con CYP450. Sin embargo, no se han realizado estudios formales de la interacción entre estos medicamentos.

7.3 Estrógeno oral

Como los estrógenos orales pueden reducir la respuesta de IGF-1 en la sangre al tratamiento de somatropina, las niñas y mujeres que reciban reemplazo de estrógeno por vía oral pueden necesitar mayores dosis de somatropina [vea la Posología y administración (2)].

7.4 Insulina y/u otros agentes hipoglucémicos orales/inyectables

Los pacientes con diabetes mellitus que reciban un tratamiento concurrente con somatropina pueden necesitar un ajuste de sus dosis de insulina y/o los otros agentes hipoglucémicos [vea las Advertencias y precauciones (5.4)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Se han realizado estudios de la reproducción en ratas y conejos. Las dosis de hasta 5 a 10 veces la dosis humana, según el área de superficie corporal, no ha revelado evidencias de infertilidad o daños al feto debido al SEROSTIM. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, el SEROSTIM solo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario.

8.3 Mujeres durante la lactancia

No se conoce si el SEROSTIM es excretado en la leche humana. Como muchos medicamentos son excretados en la leche humana, se debe tener cuidado cuando se administre SEROSTIM a una mujer durante la lactancia.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos con VIH. La evidencia disponible sugiere que la depuración de la somatropina es similar en adultos y niños, pero no se han realizado estudios farmacocinéticos en niños con VIH.

En dos estudios pequeños, 11 niños con insuficiencias en el desarrollo asociadas al VIH recibieron tratamientos subcutáneos con hormona del crecimiento humano. En un

estudio, 5 niños (entre 6 y 17 años de edad) fueron tratados con 0,04 mg/kg/día por 26 semanas. En un segundo estudio, 6 niños (entre 8 y 14 años de edad) fueron tratados con 0,07 mg/kg/día por 4 semanas. En ambos estudios el tratamiento parece haber sido tolerado bien. Los datos preliminares compilados sobre un número limitado de pacientes con insuficiencias en el desarrollo asociadas al VIH parecen ser consistentes con las observaciones de seguridad en adultos con pérdida de masa corporal asociada al VIH tratados con hormonas del crecimiento.

Se ha asociado el alcohol bencílico, un componente de este producto, con episodios adversos severos y la muerte, particularmente en pacientes pediátricos. El "síndrome del jadeo" (caracterizado por la depresión del sistema nervioso central, acidosis metabólica, la respiración jadeante y elevados niveles de alcohol bencílico y sus metabolitos en la sangre y la orina) se ha asociado con dosis de alcohol bencílico de >99 mg/kg/día en recién nacidos y recién nacidos con poco peso al nacer. Otros síntomas pueden incluir el deterioro neurológico gradual, convulsiones, hemorragia intracraneal, anomalías hematológicas, ruptura de la piel, insuficiencia hepática y renal, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular. Los profesionales que administran este y otros medicamentos que contengan alcohol bencílico deben considerar la carga metabólica combinada diaria de alcohol bencílico proveniente de todas las fuentes.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos con SEROSTIM no incluyen un número suficiente de sujetos de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Los pacientes ancianos pueden ser más sensibles al efecto de la somatropina y, por lo tanto, pueden ser más propensos a desarrollar reacciones adversas. Se debe considerar una dosis inicial más baja e incrementos de dosis más pequeños para los pacientes de mayor edad [vea la Posología y administración (2)].

8.6 Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios sobre el SEROSTIM en pacientes con insuficiencia hepática [vea la Farmacología clínica (12.3)].

8.7 Insuficiencia renal

Los sujetos con insuficiencia renal crónica tienden a tener un menor nivel de depuración de la somatropina en comparación con los de una función renal normal. Sin embargo, no se han realizado estudios sobre el SEROSTIM en pacientes con insuficiencia renal [vea la Farmacología clínica (12.3)].

8.8 Efecto según el género

La bibliografía biomédica indica que podría existir una diferencia según el género en la depuración promedio de hormonas del crecimiento humano (r-hGH) (la depuración de r-hGH en los varones es mayor que la depuración de r-hGH en las hembras). Sin embargo, no hay análisis basados en el género disponibles sobre el SEROSTIM en voluntarios normales o pacientes infectados con el VIH.

10 SOBREDOSIS

A corto plazo

La sobredosis aguda podría conducir inicialmente a la hipoglicemia y posteriormente a la hiperglicemia.

A largo plazo

La sobredosis a largo plazo podría producir señales y síntomas de acromegalia consistentes con los efectos conocidos del exceso de hormona del crecimiento.

11 DESCRIPCIÓN

El SEROSTIM es una hormona del crecimiento humano (hGH) producida por la tecnología de ADN recombinante. El SEROSTIM tiene 191 residuos de aminoácidos y un peso molecular de 22.125 unidades de masa atómica. Su secuencia y estructura de aminoácidos es idéntica a la forma dominante de la hormona pituitaria del crecimiento humano. El SEROSTIM es producido por una línea celular de mamíferos (ratón C127) que ha sido modificada con la adición del gen de hGH. El SEROSTIM es segregado directamente a través de la membrana celular en el medio de cultivo celular para su obtención y purificación.

El SEROSTIM es un polvo liofilizado estéril concebido para la inyección subcutánea después de ser rehidratado a su forma líquida.

Las ampollas de SEROSTIM contienen 4 mg, 5 mg o 6 mg. Cada ampolla contiene lo siguiente:

	Ampollas		
	4 mg	5 mg	6 mg
Componentes			
Somatropina	4 mg	5 mg	6 mg
Sacarosa	27,3 mg	34,2 mg	41 mg
Ácido fosfórico	0,9 mg	1,2 mg	1.4 mg

Cada ampolla múltiple de 4 mg viene en un paquete combinado con agua bacteriostática para inyecciones, USP (alcohol bencílico al 0,9%). El pH se ajusta con el hidróxido de sodio del ácido fosfórico para lograr un pH de 7,4 a 8,5 después de la rehidratación.

Cada ampolla de uso simple de 5 mg viene en un paquete combinado con agua estéril para inyecciones, USP. El pH se ajusta con el hidróxido de sodio del ácido fosfórico para lograr un pH de 6,5 a 8,5 después de la rehidratación.

Cada ampolla de uso simple de 6 mg viene en un paquete combinado con agua estéril para inyecciones, USP. El pH se ajusta con el hidróxido de sodio del ácido fosfórico para lograr un pH de 7,4 a 8,5 después de la rehidratación.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El SEROSTIM es un agente anabólico y anticatabólico que ejerce su influencia al interactuar con receptores específicos en diversos tipos de células incluyendo miocitos, hepatocitos, adipocitos, linfocitos y células hematopoyéticas. Algunos, pero no todos sus efectos, son mediados por el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1).

12.2 Farmacodinámica

Efectos en el metabolismo de proteínas, lípidos y carbohidratos

Un estudio de una semana en 6 pacientes con pérdida de masa corporal asociada al VIH ha demostrado que el tratamiento con SEROSTIM de 0,1 mg/kg/día mejoró el equilibrio de nitrógeno, aumentó la oxidación lipídica que conserva proteínas y tuvo poco efecto en el metabolismo general de los carbohidratos.

Durante dos estudios doblemente a ciegas controlados por placebo se observó la reducción de grasa en el tronco y del total de grasa corporal así como el aumento de la masa corporal magra en los casos donde se administró SEROSTIM en lugar del placebo diariamente por 12 semanas a pacientes con lipodistrofia por VIH [vea los Estudios clínicos (14)].

Efectos en la retención de minerales y nitrógeno

En el estudio de una semana en 6 pacientes con pérdida de masa corporal asociada al VIH, el tratamiento con SEROSTIM condujo a la retención de fósforo, potasio, nitrógeno y sodio. La proporción de potasio y nitrógeno retenidos durante la terapia con SEROSTIM fue consistente con la retención de estos elementos en el tejido magro.

Rendimiento físico

El rendimiento físico en la bicicleta estacionaria y en la caminadora se examinó en pruebas separadas de 12 semanas controladas por placebo [vea los Estudios clínicos (14)]. En ambos estudios, el rendimiento mejoró significativamente en el grupo que recibió 0,1 mg/kg/día de SEROSTIM subcutáneamente en comparación con los del placebo. El rendimiento muscular isométrico, medido a partir de la dinamometría de la fuerza de agarre, disminuyó probablemente debido al aumento temporal de la turgencia en el tejido que se sabe que ocurre durante la terapia con SEROSTIM.

12.3 Farmacocinética

Absorción: La biodisponibilidad absoluta después de la administración subcutánea se determinó que estaba entre el 70% y el 90%. El $t_{1/2}$ promedio tras la administración subcutánea es significativamente mayor que el observado tras la administración intravenosa a voluntarios machos normales regulados descendientemente con somatostatina (aproximadamente 4,0 hr. vs. 0,6 hr.), lo que indica que la absorción subcutánea de somatropina es un proceso limitante de la velocidad de reacción.

Distribución: El volumen de distribución de estado estacionario (\pm SD promedio) posterior a la administración intravenosa de somatropina en voluntarios machos normales es de $12,0 \pm 1,08$ L.

Metabolismo: Aunque el hígado desempeña una función en el metabolismo de la GH, la GH se separa primariamente en el riñón. La GH es sometida a una filtración glomerular y, después de escindida en las células renales, los péptidos y los aminoácidos son devueltos a la circulación sistémica.

Eliminación: El $t_{1/2}$ en nueve pacientes con pérdida de masa corporal asociada al VIH con un peso promedio de $56,7 \pm 6,8$ kg, que recibieron una dosis fija de 6,0 mg de somatropina subcutáneamente fue de $4,28 \pm 2,15$ hr., similar al observado en los voluntarios machos normales. La depuración renal de la r-hGH tras la administración subcutánea en nueve pacientes con pérdida de masa corporal asociada al VIH fue de $0,0015 \pm 0,0037$ L/h. No parece ocurrir una acumulación significativa de la r-hGH después de 6 semanas de dosis diarias como se indicó.

Poblaciones específicas:

Pediátrica: La evidencia disponible sugiere que las depuraciones de la r-hGH son similares en adultos y niños, pero no se han realizado estudios farmacocinéticos en niños con VIH.

Género: La bibliografía biomédica indica que podría existir una diferencia relacionada con el género en la depuración promedio de la r-hGH (depuración de la r-hGH en machos > depuración de la r-hGH en hembras). Sin embargo, no hay un análisis

disponible basado en el género en voluntarios normales ni pacientes infectados con el VIH.

Raza: No se han realizado estudios para determinar el efecto de la raza en la farmacocinética del SEROSTIM.

Insuficiencia renal: Los sujetos con insuficiencia renal crónica tienden a tener una depuración de somatropina reducida en comparación con los de una función renal normal. Sin embargo, no se han realizado estudios para determinar el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del SEROSTIM.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios para determinar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del SEROSTIM.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fertilidad

No se han realizado estudios en animales a largo plazo con SEROSTIM para determinar la carcinogenicidad. A partir de estudios en animales hasta la fecha, no hay evidencias de mutagenicidad o impedimentos de fertilidad inducidos por el SEROSTIM.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Pérdida de masa corporal o caquexia asociada al VIH

La eficacia clínica del SEROSTIM en la pérdida de masa corporal o caquexia asociada al VIH fue evaluada en dos pruebas controladas por placebo. Todos los sujetos del estudio recibieron terapia antirretroviral concurrente. No hubo un aumento de la incidencia del sarcoma de Kaposi (KS), linfoma o en el avance del sarcoma de Kaposi cutáneo en estudios clínicos del SEROSTIM. Los estudios no incluyeron a pacientes con lesiones del KS internas. No se conocen los efectos potenciales en otras malignidades.

Prueba clínica No. 1:

Un estudio doblemente a ciegas controlado por placebo, al azar y de 12 semanas seguido por una fase de extensión abierta incluyó a 178 pacientes con pérdida de masa corporal severa por VIH con una terapia de análogos de nucleósidos (era previa a la TARGA). La meta final primaria era el peso corporal. Se evaluó la composición del cuerpo usando la densitometría por rayos X (DXA) y se evaluó la función física en pruebas de ejercicios en la caminadora. Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión/exclusión fueron tratados con el placebo o con SEROSTIM de 0,1 mg/kg a diario. El noventa y seis por ciento (96%) eran machos. El punto inicial promedio de conteo de CD4/microlitros fue de 85. Los resultados de ciento cuarenta (140) pacientes evaluables se analizaron (los que completaron el tratamiento de 12 semanas y que cumplían al menos al 80% con el medicamento del estudio). Después de 12 semanas de terapia, la diferencia media en el aumento de peso entre el grupo tratado con SEROSTIM y el grupo tratado con el placebo fue de 1,6 kg (3,5 lb). La diferencia media en el cambio de masa corporal magra (LBM) entre el grupo tratado con SEROSTIM y el grupo tratado con el placebo fue de 3,1 kg (6,8 lb) según lo medido por DXA. El aumento medio en el peso y la LBM, y la disminución media de la grasa corporal fueron significativamente mayores en el grupo tratado con SEROSTIM que en el grupo del placebo ($p=0,011$, $p<0,001$, $p<0,001$, respectivamente) después de las 12 semanas de tratamiento (Figura 1). No hubo cambios significativos con el tratamiento continuado después de 12 semanas que sugieran que los aumentos originales de peso y LBM se mantuvieron (Figura 1).

El tratamiento con SEROSTIM trajo como resultado un aumento significativo en la función física según las pruebas con la caminadora. El rendimiento físico medio en la caminadora aumentó en un 13% ($p=0,039$) a las 12 semanas en el grupo que recibió el SEROSTIM (Figura 2). No hubo mejorías en el grupo tratado con el placebo a las 12 semanas. Los cambios en el rendimiento en la caminadora se correspondieron significativamente con los cambios en la LBM.

Figura 1: Cambios promedios en la composición del cuerpo

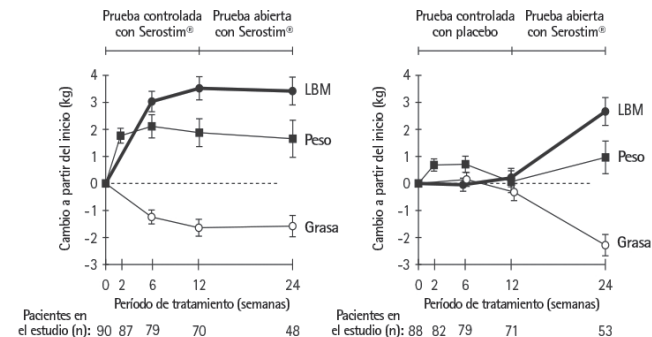
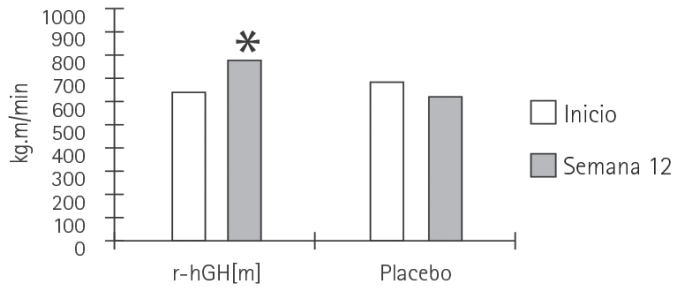


Figura 2: Rendimiento físico promedios en la caminadora



*p = 0,039

Prueba clínica No. 2:

Un estudio doblemente a ciegas controlado por placebo, al azar y de 12 semanas incluyó a 757 pacientes con pérdida de masa corporal o caquexia asociada al VIH. La meta de eficacia primaria era la función física medida a partir del rendimiento físico en una bicicleta estacionaria. La composición del cuerpo se evaluó usando espectroscopia de impedancia bioeléctrica (BIS) además de la densitometría por rayos X (DXA) en un subconjunto de centros. Los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión/exclusión fueron tratados con el placebo o con aproximadamente 0,1 mg/kg en días alternos (qod) de SEROSTIM, o aproximadamente 0,1 mg/kg a diario de SEROSTIM antes de dormir. Todos los resultados se analizaron en poblaciones por intención de tratar (ITT) (para el rendimiento en la bicicleta estacionaria, n=670). El noventa y uno por ciento (91%) eran machos y el 88% estaba en terapia antirretroviral TARGA. El punto inicial promedio de conteo de CD4/μL fue de 446. Seiscientos cuarenta y seis (646) pacientes completaron el estudio de 12 semanas y continuaron en la fase de extensión del tratamiento con SEROSTIM de la prueba.

Los resultados de la prueba clínica No. 2 se resumen en las tablas 4 y 5:

Tabla 4: Respuesta promedio (media) del rendimiento físico en la bicicleta (kJ) después de 12 semanas de la población ITT del tratamiento

	Placebo	Media dosis de SEROSTIM ^(b)	Dosis completa de SEROSTIM ^(a)
Rendimiento en la bicicleta (kJ)	n=222	n=230	n=218
Inicio	25,92 (25,05)	27,79 (26,65)	27,57 (26,30)
Cambio desde el inicio	-0,05 (-0,25)	2,48 (2,30)	2,52 (2,40)
Cambio de porcentaje desde el inicio	0,2%	8,9%	9,1%
Diferencia del grupo de placebo			
Promedio (C.I. del 95% de 2 lados)	-	2,53 ^(c) (0,81, 4,25)	2,57 ^(c) (0,83, 4,31)
Promedio	-	2,55	2,65

^(a) aproximadamente 0,1 mg/kg a diario

^(b) aproximadamente 0,1 mg/kg en días alternos

^(c) p<0,01

Tabla 5: Cambio promedio (medio) desde el inicio para la masa corporal magra, la grasa corporal y el peso corporal

	Placebo		Media dosis de SEROSTIM ^(b)		Dosis completa de SEROSTIM ^(a)	
	N	Promedio (Medio)	n	Promedio (Medio)	n	Promedio (Medio)
Masa corporal magra (kg) (por BIS)	222	0,97 (0,67)	223	3,89 (3,65)	205	5,84 (5,47)
Grasa corporal (kg) (por DXA)	94	0,03 (0,01)	100	-1,25 (-1,23)	85	-1,72 (-1,51)
Peso corporal (kg)	247	0,69 (0,68)	257	2,18 (2,15)	253	2,79 (2,65)

^(a) aproximadamente 0,1 mg/kg a diario

^(b) aproximadamente 0,1 mg/kg en días alternos

El rendimiento físico máximo promedio en la bicicleta hasta el agotamiento aumentó después de 12 semanas en 2,57 kilojulios (kJ) en el grupo con SEROSTIM de 0,1 mg/kg a diario (p<0,01) y en 2,53 kJ en el grupo con SEROSTIM de 0,1 mg/kg en días alternos (p<0,01) en comparación con los del placebo (Tabla 4). El rendimiento físico en la bicicleta mejoró aproximadamente un 9% en ambos grupos con tratamiento activo y disminuyó <1% en el grupo del placebo. La masa corporal magra (LBM) y el peso corporal (BW) aumentaron y la grasa corporal disminuyó, de manera relacionada con la dosis tras el tratamiento con SEROSTIM y placebo (Tabla 5). Los resultados de LBM obtenidos mediante la BIS fueron confirmados por la DXA.

Las percepciones de los pacientes acerca del impacto de las 12 semanas de tratamiento a sus síntomas de pérdida de masa corporal según la evaluación del Instrumento de Recuperación de la Anorexia/Caquexia Bristol-Meyers mejoró con ambas dosis de SEROSTIM en la prueba clínica No. 2.

Fase de extensión: Todos los pacientes (n=646) que completaron la fase controlada por placebo de 12 semanas de la prueba clínica No. 2 continuaron el tratamiento con SEROSTIM en la fase de extensión. Quinientos cuarenta y ocho de estos pacientes completaron otras 12 semanas de tratamiento activo. En estos pacientes, los cambios en el rendimiento físico en la bicicleta estacionaria, la LBM, el peso y la grasa corporal mejoraron o se mantuvieron durante el tratamiento continuado con SEROSTIM.

16 SUMINISTRO/ALMACENAJE Y MANIPULACIÓN

16.1 Suministro

El SEROSTIM está disponible de las siguientes formas:

- Ampollas para uso simple de SEROSTIM que contienen 5 mg con agua estéril para inyecciones, USP. Paquete de 7 ampollas. NDC 44087-0005-7
- Ampollas para uso simple de SEROSTIM que contienen 6 mg con agua estéril para inyecciones, USP. Paquete de 7 ampollas. NDC 44087-0006-7
- Ampollas para uso múltiple de SEROSTIM que contienen 4 mg con agua bacteriostática para inyecciones, USP (alcohol bencilico al 0,9%). Paquete de 7 ampollas. NDC 44087-0004-7

16.2 Almacenaje y manipulación

Antes de la rehidratación: Las ampollas de SEROSTIM y el diluyente se deben guardar a temperatura ambiente (15°-30°C / 59°-86°F). Las fechas de expiración aparecen en las etiquetas de los productos.

Ampollas para uso simple: Después de la rehidratación con agua estéril para inyecciones, USP, la solución rehidratada se debe usar inmediatamente y lo que no se use debe ser desechado.

Ampollas para usos múltiples: Después de la rehidratación con agua bacteriostática para inyecciones, USP (alcohol bencilico al 0,9%), la solución rehidratada se puede guardar en condiciones de refrigeración (2-8°C / 36-46°F) hasta por 14 días.

No congele las ampollas rehidratadas de SEROSTIM.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

A los pacientes tratados con SEROSTIM se les debe informar acerca de los beneficios potenciales y los riesgos asociados con el tratamiento. Se les debe orientar a los pacientes que se comuniquen con sus doctores si experimentan algún efecto secundario o incomodidad durante el tratamiento con SEROSTIM.

Se recomienda administrar el SEROSTIM usando jeringas y agujas estériles y desechables. Se debe instruir ampliamente a los pacientes acerca de la importancia del desecho apropiado y alertarles contra la reutilización de agujas y jeringas. Se debe emplear un recipiente apropiado para desechar las jeringas y agujas usadas.

Se les debe instruir a los pacientes que deben rotar los puntos de inyección para evitar la atrofia del tejido en un mismo lugar.

Nunca comparta una jeringa o aguja de SEROSTIM con otro paciente

Aconseje a los pacientes a que nunca compartan el SEROSTIM o los dispositivos de inyección de SEROSTIM con otra persona, incluso si se cambia la aguja o la boquilla. Compartir el SEROSTIM o los dispositivos de inyección de SEROSTIM entre pacientes puede representar un riesgo de trasmisión de una infección.

Los pacientes deben ser informados acerca del control de los efectos secundarios comunes en relación con la turgencia en el tejido, la intolerancia a la glucosa y las molestias óseomusculares.

Fabricado para: EMD Serono, Inc., Rockland, MA 02370

US-SER-00040