



(incluidos el dolor en los pezones, ginecomastia, dolor/masas/sensibilidad/tumefacción/edema/hipertrofia de las mamas) fueron agrupados, lo que implicó una incidencia mayor de 5% en los pacientes tratados con Serostim®. La incidencia de eventos adversos reportados relacionados con las mamas fue de 1% en el grupo placebo, 3% en el grupo tratado con 4 mg qod y 6% en el grupo tratado con 4 mg diarios.

Los eventos adversos que ocurrieron en 1% o menos de 5% de los participantes del estudio tratados con Serostim® durante las primeras 12 semanas de los estudios 1 y 2 sobre HARS asociados a Serostim®, incluyeron síndrome del túnel carpiano, signo de Tinel y edema facial.

Los eventos adversos reportados para el grupo tratado con 4 mg qod de Serostim® en la fase de mantenimiento del estudio 1 sobre HARS (semana 12 a semana 24) fueron similares en frecuencia y calidad a los observados después del tratamiento con 4 mg qod de Serostim® durante la fase de inducción de 12 semanas.

Durante la vigilancia de seguridad de pacientes con emaciación asociada a VIH y HARS, se reportaron casos de aparición de trastornos de la tolerancia a la glucosa, aparición de diabetes mellitus tipo 2 y exacerbación de cuadros preexistentes de diabetes mellitus en pacientes tratados con Serostim®. Algunos pacientes desarrollaron cetoacidosis diabética y coma diabético. En algunos pacientes, estos cuadros mejoraron con la interrupción del Serostim®, mientras en otros persistió la intolerancia a la glucosa. Algunos de estos pacientes requirieron el inicio o el ajuste de tratamiento para la diabetes mientras recibían Serostim®.

SOBREDOSIFICACIÓN

En casos de sobredosis pudiera ocurrir intolerancia a la glucosa. La sobredosificación a largo plazo con hormona de crecimiento pudiera resultar en la aparición de signos y síntomas de acromegalia.

DOSIFICACIÓN Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Emaciación o caquexia asociadas al VIH

La dosis inicial habitual de Serostim® [somatotropina (de origen ADNr) para inyección] es de 0.1 mg/kg por vía subcutánea (SC) diariamente (hasta 6 mg). Se debe administrar SC diariamente a la hora de acostarse de acuerdo con las siguientes recomendaciones de dosis:

Rango de peso	Dosis
>55 kg (>121 lb)	6 mg* SC diarios
45-55 kg (99-121 lb)	5 mg* SC diarios
35-45 kg (75-99 lb)	4 mg* SC diarios
<35 kg (<75 lb)	0.1 mg/kg SC diarios
*Basada en una dosis diaria aproximada de 0.1 mg/kg.	

Los frascos multiuso de Serostim® de 8.8 mg y de Serostim® de 4 mg con agua bacteriostática para inyección, USP (alcohol bencilico al 0.9%) se deben administrar según la tabla de dosis basada en el peso mencionada anteriormente. Los frascos de uso único de Serostim® de 5 ó 6 mg con agua estéril para inyección, USP, se deben administrar a pacientes que requieren 5 ó 6 mg diarios respectivamente, según la tabla de dosis basada en el peso mencionada anteriormente.

El tratamiento con 0.1 mg/kg de Serostim® en días alternados, se asoció con menos efectos secundarios y produjo una mejora en el rendimiento físico similar a la obtenida con 0.1 mg/kg diarios de Serostim®. Por lo tanto, se debe considerar una dosis inicial de 0.1 mg/kg de Serostim® en días alternados en pacientes con un mayor riesgo de efectos adversos relacionados con el tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (es decir, la intolerancia a la glucosa). En general, se deben considerar las disminuciones de la dosis (es decir, reducción de la dosis diaria total o de la cantidad de dosis por semana) en caso de efectos secundarios potencialmente relacionados con el tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante que no responden al tratamiento dirigido a los síntomas.

La mayoría de los efectos del Serostim® sobre el rendimiento físico y la masa corporal magra fueron aparentes al cabo de 12 semanas de tratamiento. El efecto se mantuvo durante 12 semanas más de tratamiento. No se dispone de datos de seguridad o eficacia de estudios controlados con pacientes tratados con Serostim® en forma continua por más de 48 semanas. No hay datos de seguridad o eficacia disponibles de estudios con pacientes tratados con Serostim® en forma intermitente.

Se deben rotar los sitios de inyección para evitar la irritación local.

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos con VIH.

Cada frasco de Serostim® de 5 mg ó 6 mg se reconstituye con 0.5 a 1 mL de agua estéril para inyección, USP. Cada frasco de Serostim® de 8.8 mg se reconstituye en 1 a 2 mL de agua bacteriostática para inyección, USP (conservada en alcohol bencilico al 0.9%) y cada frasco de Serostim® de 4 mg se reconstituye en 0.5 a 1 mL de agua bacteriostática para inyección, USP (conservada en alcohol bencilico al 0.9%). Aproximadamente 10% de pérdida mecánica se puede asociar a la reconstitución y la administración de frascos de dosis múltiples. Para pacientes sensibles a este diluyente, ver ADVERTENCIAS.

Para reconstituir Serostim®, inyectar el diluyente en el frasco de Serostim® dirigiendo el líquido contra el vidrio de la

pared del frasco. Agitar el frasco con un movimiento rotativo suave hasta que el contenido se disuelva completamente. La solución de Serostim® debe ser transparente inmediatamente después de la reconstitución. NO INYECTAR Serostim® si el producto reconstituido se turbio inmediatamente después de la reconstitución o la refrigeración (2-8 °C/36 a 46 °F) por hasta 14 días. Ocasionalmente, después de la refrigeración, podrían observarse pequeñas partículas incoloras en la solución de Serostim®. Esto no es inusual para proteínas como Serostim®.

ESTABILIDAD Y ALMACENAMIENTO

Antes de la reconstitución: los frascos de Serostim® y del diluyente se deben almacenar a temperatura ambiente (15 °-30 °C/59° a 86 °F). Las fechas de caducidad aparecen en las etiquetas del producto.

Después de la reconstitución con agua estéril para inyección, USP: la solución reconstituida se debe usar inmediatamente y se debe desechar la solución que no se utilice.

Después de la reconstitución con agua bacteriostática para inyección, USP (alcohol bencilico al 0.9%): la solución reconstituida se debe almacenar en refrigerador (2 a 8 °C/36 a 46 °F) por hasta 14 días.

Evitar el congelamiento de los frascos reconstituidos de Serostim®.

PRESENTACIÓN

Serostim® se puede administrar con (1) una jeringa y una aguja estériles desechables estándar, (2) un dispositivo de inyección sin aguja compatible con Serostim® o (3) un dispositivo de inyección con aguja compatible con Serostim®. Para un uso adecuado, consultar las instrucciones de uso proporcionadas con el dispositivo de administración.

Serostim® [somatotropina (de origen ADNr) para inyección] se encuentra disponible en las siguientes presentaciones:

Frascos de Serostim® que contienen 5 mg (aproximadamente 15 UI) de somatotropina (de células de mamífero) con agua estéril para inyección, USP. Caja con 7 frascosNDC 44087-0005-7

Frascos de Serostim® que contienen 6 mg (aproximadamente 18 UI) de somatotropina (de células de mamífero) con agua estéril para inyección, USP. Caja de 7 frascos.NDC 44087-0006-7

Frascos de Serostim® que contienen 4 mg (aproximadamente 12 UI) de somatotropina (de células de mamífero) con agua bacteriostática para inyección, USP (alcohol bencilico al 0.9%). Caja de 7 frascosNDC 44087-0004-7

Frascos de Serostim® que contienen 8.8 mg (aproximadamente 26.4 UI) de somatotropina (de células de mamífero) con agua bacteriostática para inyección, USP (alcohol bencilico al 0.9%). Caja de 4 frascosNDC 44087-0088-4

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

Venta con receta médica

Clasificación BX de la FDA

Septiembre de 2007



Serostim®
[inyección de somatotropina (de origen ADNr)]



DESCRIPCIÓN

Serostim® [somatotropina (de origen ADNr) para inyección] es una hormona de crecimiento humana (hGH) producida por tecnología de ADN recombinante. Serostim® tiene 191 residuos de aminoácidos y un peso molecular de 22,125 daltons. Su secuencia de aminoácidos y su estructura son idénticas a la forma dominante de la hormona de crecimiento humana hipofisaria (hGH). Serostim® es producida por una línea celular de mamífero (ratón C127) que se ha modificado mediante la adición del gen de la hGH. Serostim® se secreta directamente a través de la membrana celular hacia el medio del cultivo celular para su recolección y purificación.

Serostim® es una preparación altamente purificada. La potencia biológica se determina por la medición del aumento del peso corporal inducido en ratas hipofisectomizadas.

Serostim® se encuentra disponible en frascos de 5 mg y 6 mg para administración de una única dosis. Serostim® también se encuentra disponible en frascos de 4 mg y 8.8 mg para la administración de dosis múltiples. Cada frasco de 4 mg contiene 4.0 mg (aproximadamente 12 UI) de somatotropina, 27.3 mg de sacarosa, 0.9 mg de ácido fosfórico. Cada frasco de 5 mg contiene 5.0 mg (aproximadamente 15 UI) de somatotropina, 34.2 mg de sacarosa y 1.2 mg de ácido fosfórico. Cada frasco de 6 mg contiene 6.0 mg (aproximadamente 18 UI) de somatotropina, 41.0 mg de sacarosa y 1.4 mg de ácido fosfórico. Cada frasco de 8.8 mg contiene 8.8 mg (aproximadamente 26.4 UI) de somatotropina, 60.19 mg de sacarosa y 2.05 mg de ácido fosfórico. El pH está ajustado con hidróxido sódico o ácido fosfórico para mantenerse dentro de un rango de 7.4 a 8.5 después de la reconstitución con agua para inyección, USP. El pH está ajustado con hidróxido sódico o ácido fosfórico para mantenerse dentro de un rango de 6.5 a 8.5 después de la reconstitución con agua bacteriostática para inyección, (alcohol bencilico al 0.9%) USP.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Serostim® [somatotropina (de origen ADNr) para inyección] es un agente anabólico y anticatabólico que ejerce su influencia mediante la interacción con receptores específicos sobre una variedad de tipos de células, que incluyen mioцитos, hepatocitos, adipocitos, linfocitos y células hematopoyéticas. Algunos, pero no todos sus efectos, son mediados por un factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-I, por sus siglas en inglés).

La emaciación o la caquexia asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que generalmente implica la pérdida involuntaria de peso o masa corporal magra, es un trastorno metabólico caracterizado por anomalías del metabolismo intermedio que provocan pérdida de peso, disminución inadecuada de masa corporal magra (LBM, por sus siglas en inglés) y conservación paradójica de grasa corporal. La LBM incluye principalmente músculo esquelético, tejidos orgánicos, sangre y componentes sanguíneos, y agua intra y extracelular. La disminución de la LBM produce debilidad muscular, falla orgánica y muerte. A diferencia de la intervención nutricional para la emaciación asociada al VIH, en la que las calorías suplementarias se convierten principalmente en grasa corporal, el tratamiento con Serostim® provocó un incremento significativo de la LBM y una disminución de la masa grasa, con un aumento significativo del peso corporal debido al efecto dominante del aumento de la LBM.

El síndrome de redistribución del tejido adiposo asociado al VIH (HARS, por sus siglas en inglés) se caracteriza por una acumulación anormal de grasa en el tronco, incluso del tejido adiposo visceral (VAT, por sus siglas en inglés), en pacientes



infectados con VIH o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la gran mayoría de los cuales recibieron tratamiento con terapia antirretroviral altamente activa (HAART, por sus siglas en inglés). El VAT está formado por la grasa profunda del abdomen en los compartimientos omental-mesentérico y retroperitoneal.

El síndrome HARS, un subgrupo de lipodistrofias por VIH, se define más específicamente como una mala distribución de la grasa corporal caracterizada por acumulación de la grasa de tipo central (lipohipertrófia) con o sin lipotrofia (disminución de la grasa subcutánea, principalmente en la cara y los miembros). En los pacientes con HARS, la grasa se puede acumular también en el tejido subcutáneo de la región superior del cuerpo, como el área dorsoescapular (es decir, "giba de búfalo"). Estos cambios pueden estar acompañados de trastornos metabólicos que incluyen resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y dislipidemia, así como alteraciones de la imagen abdominal. Las primeras 12 semanas de tratamiento con Serostim® produjeron disminuciones del VAT, la grasa del tronco y alteraciones de la apariencia del abdomen comunicadas por los pacientes (ver ESTUDIOS CLÍNICOS). No se ha estudiado la importancia clínica de estos cambios en relación a la mejoría del perfil de riesgo cardiovascular o el cumplimiento de la HAART.

Efectos sobre el metabolismo de las proteínas, los lípidos y los carbohidratos:

Un estudio de una semana de duración en 6 pacientes con emaciación asociada a VIH, mostró que el tratamiento con 0.1 mg/kg/día de Serostim® mejora el balance de nitrógeno, aumenta la oxidación lipídica ahorradora de proteínas y tiene poco efecto sobre el metabolismo general de los carbohidratos.

En dos estudios doble ciego controlados con placebo en los que se administró Serostim® o placebo diariamente por 12 semanas a pacientes con HARS (ver ESTUDIOS CLÍNICOS), se observó disminución de la grasa del tronco y de la grasa corporal total, así como aumentos de la masa corporal magra.

Efectos sobre el nitrógeno y la retención de minerales:

En el estudio de una semana realizado en 6 pacientes con emaciación asociada a VIH, el tratamiento con Serostim® causó retención de fósforo, potasio, nitrógeno y sodio. La proporción de potasio y nitrógeno retenidos durante el tratamiento con Serostim® fue congruente con la retención de estos elementos en el tejido magro.

Rendimiento físico:

Se examinó el rendimiento del ejercicio ergométrico cíclico y el desempeño en máquina caminadora en ensayos independientes de 12 semanas controlados con placebo (ver "Estudios clínicos"). En ambos estudios, el rendimiento mejoró significativamente en el grupo tratado con 0.1 mg/kg/día de Serostim® por vía subcutánea vs. placebo. El desempeño muscular isométrico, medido mediante dinamometría de fuerza de agarre, disminuyó, probablemente como consecuencia de un aumento transitorio de la turgencia tisular, que se sabe que ocurre en el tratamiento con Serostim®.

FARMACOCINÉTICA

Absorción subcutánea: se determinó que la biodisponibilidad absoluta de Serostim® [somatropina (de origen ADN)] para inyección) después de la administración subcutánea de una formulación no equivalente a la fórmula comercial fue de 70 a 90%. La t½ (media ± SD) después de la administración subcutánea es significativamente más larga que la observada después de la administración intravenosa en hombres normales voluntarios, regulados por disminución con somatostatina (3.94 ± 3.44 h vs. 0.58 ± 0.08 h), lo que indica que la absorción subcutánea de la formulación del compuesto probada clínicamente es lenta y limitante de la velocidad.

Distribución: el volumen de distribución de estado estable (media ± SD) después de la administración intravenosa de Serostim® en voluntarios sanos es de 12.0 ± 1.08 L.

Metabolismo: aunque el hígado juega un papel en el metabolismo de la hormona de crecimiento, la misma se segmenta principalmente en el riñón. La hormona de crecimiento pasa por una filtración glomerular y, después de su segmentación dentro de las células renales, los péptidos y los aminoácidos regresan a la circulación sistémica.

Eliminación: la t½ (media ± SD) en nueve pacientes con emaciación asociada a VIH y con un peso promedio de 56.7 ± 6.8 kg que recibieron una dosis fija de 6.0 mg de hormona de crecimiento recombinante (r-hGH) por vía subcutánea fue de 4.28 ± 2.15 h. La depuración renal de r-hGH después de la administración subcutánea en nueve pacientes con emaciación asociada a VIH fue de 0.0015 ± 0.0037 L/h. No parece producirse una acumulación significativa de r-hGH después de 6 semanas recibiendo la dosis indicada.

Poblaciones especiales:

Pediátrica: hay evidencia disponible que sugiere que la depuración de r-hGH es similar en adultos y en niños, pero no se han realizado estudios de farmacocinética en niños con VIH.

Género: la literatura biomédica indica que pudiera existir una diferencia relacionada con el género en la depuración media de r-hGH (depuración de r-hGH en hombres > depuración de r-hGH en mujeres). Sin embargo, no hay análisis disponibles basados en el género en voluntarios normales o pacientes infectados con VIH.

Raza: no hay datos disponibles.

Insuficiencia renal: se ha reportado que los pacientes con insuficiencia renal crónica tienden a presentar una menor depuración de r-hGH en comparación con los normales, pero no hay datos del uso de Serostim® en presencia de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: se ha observado una disminución de la depuración de r-hGH en pacientes con disfunción hepática severa. Sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hecho en pacientes VIH positivos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Emaciación o caquexia asociada a VIH

La eficacia clínica de Serostim® [somatropina (de origen ADN)] para inyección) en la emaciación o la caquexia asociada a VIH se evaluó en dos ensayos controlados con placebo. Todos los participantes del estudio recibieron terapia antirretroviral concomitante.

Estudio clínico 1: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración seguido por una fase de extensión de etiqueta abierta que incluyó 178 pacientes con emaciación severa por SIDA, quienes recibían tratamiento con nucleósidos análogos (época anterior a la HAART). El criterio de valoración principal fue el peso corporal. La composición corporal se evaluó por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA, por sus siglas en inglés) y la función física se determinó con una prueba en máquina caminadora. Los pacientes que cumplían con los criterios de

inclusión o exclusión se trataron con placebo o con 0.1 mg/kg al día de Serostim®; 96% eran hombres. El recuento inicial promedio de CD4 por µL fue de 85. Se analizaron los resultados de ciento cuarenta (140) pacientes evaluables (los que completaron las 12 semanas del tratamiento y que habían cumplido al menos con el 80% del medicamento en estudio). Al cabo de 12 semanas de tratamiento, la diferencia media de aumento de peso entre el grupo tratado con Serostim® y el grupo tratado con placebo fue de 1.6 kg (3.5 lb). La diferencia media del cambio ocurrido en la masa corporal magra (LBM) entre el grupo tratado con Serostim® y el grupo tratado con placebo fue de 3.1 kg (6.8 lb), según las mediciones con DXA. Después de 12 semanas de tratamiento, el aumento medio del 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 tratado con placebo (p<0.011, p<0.001, p<0.001, respectivamente) (Figura 1). No se observaron cambios significativos con la continuación del tratamiento después de las 12 semanas, lo que sugiere que los aumentos originales de peso y LBM se mantuvieron (Figura 1).

El tratamiento con Serostim® provocó un aumento significativo en la función física, según la prueba de ejercicio en máquina caminadora. A las 12 semanas, el rendimiento medio en máquina caminadora en el grupo que recibió Serostim® aumentó 13% (p<0.039) (Figura 2). No hubo mejoría en el grupo tratado con placebo a las 12 semanas. Los cambios en el rendimiento en la máquina caminadora guardaron una correlación significativa con los cambios en la LBM.

Figura 1: Promedio de los cambios en la composición corporal

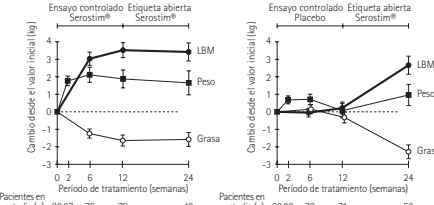
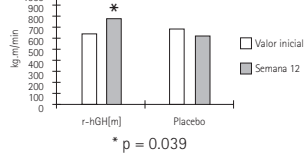


Figura 2: Promedio de rendimiento en máquina caminadora



* p = 0.039

Estudio clínico 2: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración que incluyó 757 pacientes con emaciación o caquexia asociada a VIH. El criterio de valoración principal de eficacia fue la función física medida por el rendimiento en una prueba ergométrica cíclica de esfuerzo. La composición corporal se evaluó por medio de espectroscopia de impedancia bioeléctrica (BIS, por sus siglas en inglés) y por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en un subgrupo de centros. Los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión se trataron con placebo, o con aproximadamente 0.1 mg/kg de Serostim® en días alternados (qod), o con aproximadamente 0.1 mg/kg de Serostim® diarios (qhs). Se analizaron todos los resultados en poblaciones con intención de tratar (para prueba de esfuerzo ergométrica cíclica, n=670). El 91% de los participantes eran hombres y el 88% recibían terapia antirretroviral HAART. El promedio del recuento inicial de CD4 por µL fue de 446. Seiscientos cuarenta y seis (646) pacientes completaron el estudio de 12 semanas y continuaron recibiendo tratamiento con Serostim® en la fase de extensión del estudio. Los resultados del estudio clínico 2 se resumen en las Tablas 1 y 2:

Tabla 1: respuesta media (mediana) del rendimiento del trabajo cíclico (kJ) después de 12 semanas de tratamiento en la población con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés)			
	Placebo	Mitad de dosis de Serostim®	Dosis completa de Serostim®
Rendimiento del trabajo cíclico (kJ)	n=222	n=230	n=218
Valor inicial	25.92 (25.05)	27.79 (26.65)	27.57 (26.30)
Cambios a partir del valor inicial	-0.05 (-0.25)	2.48 (2.30)	2.52 (2.40)
Porcentaje de cambio a partir del valor inicial	0.2%	8.9%	9.1%
Diferencia con placebo Media [95% CI de dos lados]	-	2.53* (0.81, 4.25)	2.57* (0.83, 4.31)
Mediana	-	2.55	2.65
(a) aproximadamente 0.1 mg/kg diarios (b) aproximadamente 0.1 mg/kg en días alternados (c) p<0.01			

Tabla 2: cambio medio (mediana) de masa corporal magra, masa grasa y peso corporal desde el valor inicial						
	Placebo		Mitad de dosis de Serostim®		Dosis completa de Serostim®	
	n	Media (Mediana)	n	Media (Mediana)	n	Media (Mediana)
Masa corporal magra (kg) (por BIS)	222	0.97 (0.67)	223	3.89 (3.65)	205	5.84 (5.47)
Masa grasa (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 diarios (b) aproximadamente 0.1 mg/kg en días alternados						

Después de 12 semanas de tratamiento, el rendimiento máximo medio del trabajo cíclico hasta el agotamiento aumentó 2.57 kilojulios (kJ) en el grupo tratado con 0.1 mg/kg diarios de Serostim® (p<0.01) y 2.53 kJ en el grupo tratado con 0.1 mg/kg de Serostim® en días alternados (p<0.01) en comparación con el placebo (Tabla 1). El rendimiento del trabajo cíclico mejoró aproximadamente 9% en ambos grupos de tratamiento activo y disminuyó <1% en el grupo con placebo. Después del tratamiento con Serostim® y placebo (Tabla 2) la masa corporal magra (LBM) y el peso corporal (BW, por sus siglas en inglés) aumentaron y la masa grasa disminuyó en relación con la dosis. Los resultados de la LBM obtenidos por BIS se confirmaron con DXA.

En el estudio clínico 2, se observó una mejoría (en ambas dosis de Serostim®) de la percepción del paciente con respecto al efecto de las 12 semanas de tratamiento sobre sus síntomas de emaciación, según se evaluó con el instrumento para determinar la recuperación por anorexia y caquexia de Bristol-Meyers.

Fase de extensión: todos los pacientes (n=646) que completaron la fase de 12 semanas controlada con placebo del estudio clínico 2 continuaron el tratamiento con Serostim® en una fase de extensión del estudio. Entre esos pacientes, 548 completaron una fase adicional de 12 semanas de tratamiento activo. Los cambios en el rendimiento del trabajo ergométrico cíclico, la LBM, el BW y la masa grasa de estos pacientes mejoraron más o se mantuvieron con el tratamiento continuado con Serostim®.

Síndrome de redistribución adiposa asociada al VIH (HARS)

La eficacia clínica de Serostim® [somatropina (de origen ADN)] para inyección) en el tratamiento de pacientes con HARS se evaluó en dos ensayos doble ciego controlados con placebo. Los criterios de inclusión y exclusión fueron básicamente idénticos en ambos estudios. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de diabetes, alteración de la glucosa en ayunas o alteración de la tolerancia a la glucosa. Aproximadamente 20% de los pacientes evaluados se excluyeron de la inscripción al estudio como consecuencia de un diagnóstico de diabetes o de intolerancia a la glucosa. Los participantes del estudio recibieron terapia antirretroviral de manera concomitante y cumplieron con los criterios generalmente aceptados para exceso de deposición del tejido adiposo de tipo central (del tronco) valorada por metodología antropométrica (p. ej., circunferencia abdominal, índice cintura-cadera).

Estudio 1 sobre HARS (24 semanas)

Fase de inducción (12 semanas): en el estudio doble ciego, controlado con placebo, en grupos paralelos se distribuyó aleatoriamente a 245 pacientes con HARS. Los criterios de valoración principales de eficacia fueron los cambios en el tejido adiposo visceral (VAT) y el índice de grasa en tronco-miembros después de 12 semanas de tratamiento. Los criterios de valoración secundarios incluyeron cambios desde el valor inicial hasta la Semana 12 en grasa del tronco, tejido adiposo subcutáneo (SAT, por sus siglas en inglés) a nivel abdominal, masa corporal total, masa corporal magra, diversos parámetros lipídicos y puntuaciones de resultados comunicados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés). Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión se trataron ya sea con placebo, 4 mg de Serostim® en días alternados (qod) o 4 mg de Serostim® por día (qhs). Ochenta y siete por ciento (87%) de los pacientes eran hombres, 80% de estos eran caucásicos, 97% estaban en tratamiento con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI) y 30% recibían tratamiento por dislipidemia.

Fase de mantenimiento (12 semanas): los pacientes que completaron las 12 semanas de la fase de inducción en el grupo donde recibieron tratamiento con 4 mg diarios de Serostim® se distribuyeron aleatoriamente para recibir tratamiento con 4 mg de Serostim® qod o placebo por otras 12 semanas adicionales. Los pacientes que completaron la fase de inducción de 12 semanas en el grupo donde recibieron tratamiento con 4 mg de Serostim® qod continuaron recibiendo 4 mg de Serostim® qod por 12 semanas más, mientras que los pacientes tratados con placebo recibieron 4 mg diarios de Serostim® por otras 12 semanas más. Doscientos ocho (208) pacientes recibieron el medicamento del estudio y tuvieron una consulta de fase de mantenimiento. Los criterios de valoración principales y secundarios fueron los mismos descritos anteriormente. Estudio 2 sobre HARS (36 semanas)

Fase de inducción (12 Semanas): un estudio doble ciego, controlado con placebo, en grupos paralelos, en el que se distribuyó aleatoriamente a 326 pacientes con HARS. El criterio de valoración principal fue el cambio en el VAT al cabo de 12 semanas de tratamiento. Los criterios secundarios de valoración fueron similares a los del estudio 1. Los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión se trataron con placebo o con 4 mg diarios qhs de Serostim®. Las características demográficas iniciales fueron muy similares a las del estudio 1.

Fase de mantenimiento [24 semanas]: los pacientes que completaron la fase de inducción de 12 semanas se asignaron aleatoriamente de nuevo para recibir tratamiento con 2 mg de Serostim® qod o placebo por 24 semanas más. Doscientos cincuenta y seis (256) pacientes recibieron el medicamento del estudio y tuvieron una consulta de fase de mantenimiento. Los criterios principales y secundarios de valoración de eficacia fueron los mismos descritos anteriormente.

Resultados de la fase de inducción [semanas 0 a 12] de ambos estudios

La diferencia en el cambio en VAT (aproximadamente -20 cm²) desde el inicio hasta la semana 12, fue estadísticamente significativa después del tratamiento con 4 mg qod de Serostim® vs. el placebo en el Estudio 1 (Tabla 3). Según se muestra en las tablas 3 y 4, las diferencias en el cambio del VAT (aproximadamente -17-18 cm²) desde el inicio hasta la semana 12, también fueron estadísticamente significativas después del tratamiento con 4 mg diarios de Serostim® vs. placebo en ambos estudios. La respuesta del VAT al tratamiento con 4 mg qod de Serostim® vs. placebo en el Estudio 1, fue muy similar a la respuesta observada después del tratamiento con 4 mg diarios de Serostim® (Tabla 3). Los pacientes con los mayores niveles iniciales de VAT manifestaron las mayores disminuciones de VAT en respuesta al tratamiento con Serostim® (no se muestran los datos).

Tabla 3: fase de inducción del estudio 1 sobre HARS – Cambio medio desde el valor inicial hasta la semana 12 en el tejido adiposo visceral (cm²) por grupo de tratamiento (población ITT modificado con la última observación realizada [LOCF, siglas en inglés])

	Placebo	Serostim® (4 mg qod)	Serostim® (4 mg diarios)
	n=57	n=58	n=61
Valor inicial (SE) ^b	133 (12)	130 (14)	138 (12)
Cambios a partir de la medición (SE) ^c	-9 (6)	-28 (7)	-27 (6)
Diferencia con el placebo en los cambios (95% CI) ^d		-20 (-38, -2) p=0.034	-18 (-35, -2) p=0.031

(a) Medido con tomografía computarizada (TC); (b) Modelo de análisis de varianza con términos para grupo de tratamiento, género e interacción de tratamiento por género; (c) Modelo de análisis de covarianza con términos para grupo de tratamiento, género e interacción de tratamiento por género, y VAT inicial como covariante; (d) CI = intervalo de confianza y SE = error estándar

Tabla 4: fase de inducción del estudio 2 sobre HARS – Cambio medio desde el valor inicial hasta la semana 12 en el tejido adiposo visceral (cm²) por grupo de tratamiento (Población ITT modificada con la última observación realizada [LOCF, por sus siglas en inglés])

	Placebo	Serostim® (4 mg diarios)
	n=74	n=210
Valor inicial (SE) ^b	110 (11)	116 (6)
Cambios a partir del valor inicial (SE) ^c	-12 (5)	-29 (3)
Diferencia con el placebo por los cambios (95% CI) ^d		-17 (-29, -5) p=0.005
De la [a] a la [d] igual a la tabla 3		

El análisis de subgrupo por género reveló que las mujeres no tuvieron una disminución significativa del VAT en respuesta al tratamiento con 4 mg diarios de Serostim®, según se indica en los datos estadísticos descriptivos por género de la Tabla 5 (únicamente se muestran los resultados del Estudio 2, pero los resultados del Estudio 1 fueron similares).

Tabla 5: fase de inducción del estudio 2 sobre HARS – Datos estadísticos descriptivos del VAT (cm²) por género

Variable como media (SD) ^a	Mujeres		Hombres	
	Placebo	Serostim® (4 mg diarios)	Placebo	Serostim® (4 mg diarios)
	n=9	n=31	n=65	n=179
Valor inicial (SE) ^b	77 (50)	87 (34)	143 (54)	144 (65)
Cambios desde el valor inicial (SE) ^c	-7 (44)	-7 (19)	2 (33)	-37 (39)
(a) Medidos por tomografía computarizada (TC); (b) SD = desviación estándar				

Se observaron mejorías en algunos criterios secundarios de valoración de la composición corporal (grasa del tronco, SAT abdominal, grasa corporal total y masa corporal magra) en ambos grupos tratados con Serostim®, independientemente del género. Aunque se observó una mayor respuesta con dosis de 4 mg diarios, esta dosis se asoció con un mayor índice de eventos adversos, disminuciones de la dosis e interrupciones del estudio (ver PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS). No se observaron mejorías en otros criterios secundarios de valoración, incluido el colesterol no-HDL.

Resultados de la fase de mantenimiento

En el Estudio 2, el VAT se reaccumuló en la misma medida en los pacientes tratados con 2 mg qod de Serostim® y placebo.

Los resultados de la fase de mantenimiento del Estudio 1 se resumen en la Tabla 6. En pacientes tratados inicialmente con 4 mg diarios de Serostim® durante la fase de inducción, la reasignación aleatoria a 4 mg qod de Serostim® (vs. placebo) resultó en menos acumulación de VAT, grasa del tronco y grasa corporal total.

Tabla 6: fase de mantenimiento del estudio 1 sobre HARS: datos estadísticos descriptivos para los cambios medios desde la semana 12 hasta la semana 24 en diversos criterios de valoración de la composición corporal en pacientes aleatorizados para recibir placebo vs. 4 mg qod de Serostim® después de 12 semanas de tratamiento de inducción con 4 mg diarios de Serostim®

Variable como media (SD) ^a		Placebo	Serostim® (4 mg qod)
Tejido adiposo visceral ^a (cm ²)	Semana 12	138.7 (46.2) (n=25)	114.1 (75.0) (n=27)
	Cambio	17.7 (32.3) (n=25)	5.7 (41.4) (n=27)
Grasa del tronco ^b (kg)	Semana 12	8.3 (3.7) (n=27)	6.6 (3.3) (n=23)
	Cambio	1.2 (1.5) (n=27)	0.3 (1.2) (n=23)
Grasa corporal total ^b (kg)	Semana 12	13.9 (7.1) (n=27)	10.7 (5.5) (n=23)
	Cambio	1.3 (2.2) (n=27)	0.2 (1.9) (n=23)
(a) Medida por tomografía computarizada (TC); (b) Evaluada por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA); (c) SD = desviación estándar			

Resultados comunicados por los pacientes

En ambos estudios, la alteración de la apariencia del abdomen, el cálculo del tamaño del abdomen y la evaluación del perfil abdominal (los criterios secundarios de valoración de eficacia de los PRO esenciales) se midieron con un instrumento validado para PRO, el Módulo de impacto sobre la imagen corporal (BIIM, por sus siglas en inglés). Sólo se mencionan los resultados de la apariencia del abdomen y el cálculo del tamaño del abdomen, ya que el perfil abdominal se usó para establecer criterios de responder para la alteración de la apariencia del abdomen y el cálculo del tamaño abdominal. Ambos grupos tratados con Serostim® manifestaron mayor mejoría en la alteración de la apariencia abdominal y en el cálculo del tamaño del abdomen que los pacientes que recibieron placebo. Aunque se observó una mayor respuesta con la dosis de 4 mg diarios durante la fase de inducción, esta dosis se asoció con un mayor índice de eventos adversos, disminuciones de la dosis e interrupciones del estudio (ver PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS). Las mejorías en la alteración de la apariencia del abdomen y el cálculo del tamaño abdominal fueron sostenidas durante la fase de mantenimiento del estudio 1.

No se ha determinado la importancia clínica de los cambios descritos anteriormente en la subsección sobre HARS de los ESTUDIOS CLÍNICOS con relación a la mejoría del perfil de riesgo cardiovascular o el cumplimiento con la HAART.

INDICACIONES Y USO

Emaciación o caquexia asociadas a VIH

Serostim® [somatropina (de origen ADNr) para inyección] está indicado para el tratamiento de pacientes con VIH que presentan emaciación o caquexia, para aumentar la masa corporal magra y el peso corporal, y mejorar la resistencia física. Es necesario continuar con el tratamiento antirretroviral concomitante (ver PRECAUCIONES).

CONTRAINDICACIONES

El tratamiento con hormona de crecimiento no se debe iniciar en pacientes con enfermedad crítica aguda debido a las complicaciones que surgen después de una cirugía de corazón abierto o de abdomen, traumatismos accidentales múltiples o insuficiencia respiratoria aguda. Dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes adultos sin deficiencia de hormona de crecimiento (n=522) con estos cuadros, revelaron un aumento significativo en la mortalidad (41.9% vs. 19.3%) entre los pacientes tratados con somatropina (dosis 5.3-8 mg/día) en comparación con los que recibieron placebo (ver ADVERTENCIAS).

Serostim® está contraindicado en pacientes con neoplasias activas (de diagnóstico reciente o recurrentes). Se debe completar cualquier tratamiento antineoplásico antes de comenzar el tratamiento con Serostim®.

No se debe administrar Serostim® [somatropina (de origen ADNr) para inyección] reconstituido con agua bacteriostática para inyección, USP (alcohol benílico al 0.9%) a pacientes con sensibilidad conocida al alcohol benílico. (ver ADVERTENCIAS).

Serostim® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la hormona de crecimiento.

ADVERTENCIAS

El alcohol benílico como conservante presente en el agua bacteriostática para inyección, USP, se ha asociado a toxicidad en recién nacidos. Si se produce sensibilidad al diluyente, Serostim® [somatropina (de origen ADNr) para inyección] se puede reconstituir con agua estéril para inyección, USP. Cuando Serostim® se reconstituye de este modo, la solución reconstituida se debe utilizar inmediatamente y se debe desechar el remanente.

Ver la sección de CONTRAINDICACIONES para obtener más información sobre el aumento de mortalidad en pacientes

tratados con hormona de crecimiento con enfermedad crítica aguda en unidades de terapia intensiva debido a las complicaciones después de una operación de corazón abierto o abdomen, traumatismos accidentales múltiples o insuficiencia respiratoria aguda. No se ha determinado la seguridad de continuar el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes que reciben dosis de reemplazo para indicaciones aprobadas y que han desarrollado estas enfermedades de manera simultánea. Por lo tanto, el posible beneficio de la continuación del tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes que desarrollan enfermedades críticas agudas se debe evaluar en función del riesgo potencial.

PRECAUCIONES

Información general: el tratamiento con Serostim® [somatropina (de origen ADNr) para inyección] se debe realizar bajo la orientación regular de un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y el manejo de la infección por VIH. La ingesta nutricional inadecuada, la mala absorción y el hipogonadismo, son condiciones comunes en pacientes con infección por VIH y que pudieran contribuir al catabolismo y la pérdida de peso. Estas afecciones deben ser diagnosticadas y tratadas. Los datos en mujeres con HARS, especialmente las que se encuentran tomando estrógeno, son limitados. Las 47 mujeres tratadas con Serostim®, 6 de las cuales recibían estrógeno, no mostraron diferencias con el grupo con placebo respecto a la disminución del VAT después de 12 semanas de tratamiento de inducción. Está bien establecido que las mujeres con deficiencia de hormona de crecimiento tratadas simultáneamente con terapia oral de reposición hormonal con estrógeno requieren una cantidad mucho mayor de rhGH para obtener efectos comparables relacionados con el tratamiento con rhGH. Además, las mujeres con HARS tienen niveles iniciales de VAT más bajos; diversos autores han demostrado que estos niveles iniciales de VAT más bajos predicen una menor disminución del VAT en respuesta al tratamiento con rhGH.

Consideraciones sobre el VIH y la hormona de crecimiento: en algunos sistemas experimentales, la hormona de crecimiento recombinante humana (r-hGH) ha demostrado potenciar la replicación del VIH in vitro en concentraciones que varían entre 50 y 250 ng/mL. No hubo aumento de la producción viral cuando se agregaron al medio de cultivo los agentes antirretrovirales zidovudina, didanosina o lamivudina. Otros estudios in vitro han demostrado que la r-hGH no interfiere con la actividad antiviral de la zalcitabina o la estavudina. En estudios clínicos controlados, no se observaron aumentos significativos de la carga viral asociados a la hormona de crecimiento. Sin embargo, el protocolo requería que todos los participantes recibieran tratamiento antirretroviral simultáneo por el tiempo de duración del estudio. En vista del potencial de aceleración de la replicación viral, se recomienda que los pacientes con VIH mantengan el tratamiento antirretroviral durante todo el tratamiento con Serostim®.

Durante el tratamiento con Serostim® puede ocurrir un aumento de la turgencia tisular (tumefacción, particularmente de las manos y los pies) y molestias musculoesqueléticas (dolor, tumefacción y/o rigidez), pero ceden espontáneamente, con tratamiento analgésico o después de disminuir la frecuencia de la dosificación (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Durante el tratamiento con Serostim® puede ocurrir el síndrome del túnel carpiano. Si los síntomas del síndrome no desaparecen con la disminución del número de dosis de Serostim® por semana, se recomienda interrumpir el tratamiento. Se debe informar a los pacientes que existe la posibilidad de reacciones alérgicas y que en caso de eso suceda se debe buscar asistencia médica rápida. Ninguno de los 651 participantes del estudio con emaciación asociada al VIH tratados con Serostim® por primera vez desarrolló anticuerpos detectables a la hormona de crecimiento [enlace > 4 pg]. No se volvió a realizar la prueba a los pacientes. Ninguno de los pacientes del estudio sobre HARS tratados con Serostim® con resultados de laboratorio disponibles desarrolló anticuerpos detectables a la rhGH durante las fases de inducción o mantenimiento del tratamiento.

La hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) se ha asociado a pancreatitis aguda.

En pacientes infectados por VIH pudiera ocurrir hiperglucemia debido a diversas razones. En pacientes con emaciación, el tratamiento con 0.1 mg/kg diarios de Serostim® y 0.1 mg/kg de Serostim® en días alternados por 12 semanas se asoció con aumentos de aproximadamente 10 mg/dL y 6 mg/dL respectivamente en las concentraciones promedio de glucosa en ayunas. Los aumentos se produjeron en las etapas iniciales del tratamiento. Los pacientes con otros factores de riesgo para intolerancia a la glucosa se deben vigilar cuidadosamente durante el tratamiento con Serostim®.

En pacientes con HARS que tenían niveles normales de glucosa en ayunas durante la selección, el tratamiento con 4 mg diarios y 4 mg qod de Serostim® por 12 semanas (vs. placebo) se asoció con aumentos de aproximadamente 7 y 6 mg/dL en la concentración media de glucemia en ayunas respectivamente. En relación con la fase de inducción, generalmente los picos en los niveles de azúcar en el estudio ocurrieron precozmente después del inicio del tratamiento con Serostim®, y, con mayor frecuencia disminuyeron espontáneamente con el tratamiento continuo con Serostim® o respondieron a la disminución de la dosis. Se observaron picos en los niveles de azúcar transitorios y ocasionalmente sostenidos de 100 a 126 mg/dL (y niveles de azúcar transitorios por encima de 126 mg/dL) en una minoría sustancial de pacientes (Incluso pacientes con niveles iniciales normales de glucemia en ayunas). El tratamiento con 4 mg diarios de Serostim® causó un número mayor de reacciones adversas relacionadas con intolerancia a la glucosa que el tratamiento con 4 mg qod de Serostim® (ver REACCIONES ADVERSAS). En el estudio 2 sobre HARS, la hemoglobina A1c aumentó desde un valor medio inicial de 5.0% a 5.3% en la semana 12 después del tratamiento con 4 mg diarios de Serostim®, pero se mantuvo dentro de un rango deseable (menor de 7.0%) en todos los pacientes. Con frecuencia, los pacientes con HARS tienen algún grado de resistencia a la insulina e incluso de intolerancia a la glucosa al inicio y por lo tanto, son muy susceptibles a presentar una intolerancia a la glucosa más abierta después del tratamiento con grandes cantidades farmacológicas de rhGH. Por ello, si los pacientes con HARS son tratados con Serostim®, se deben vigilar cuidadosamente para detectar la aparición de intolerancia a la glucosa.

Durante la vigilancia de seguridad de los pacientes con emaciación asociada a VIH y HARS, se reportaron casos de nuevo desarrollo de trastornos de la tolerancia a la glucosa, de nuevo desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y de exacerbación de diabetes mellitus preexistente en pacientes tratados con Serostim®. Algunos pacientes desarrollaron cetoacidosis diabética y coma diabético. En algunos pacientes, estos cuadros mejoraron con la interrupción de Serostim®, aunque en otros, persistió la intolerancia a la glucosa. Algunos de esos pacientes requirieron el inicio o el ajuste del tratamiento para la diabetes durante el tratamiento con Serostim®.

No se observaron casos de hipertensión endocraneana (HE) entre los pacientes tratados con Serostim®. El síndrome de HE,

con papiledema, alteraciones visuales, dolor de cabeza y náuseas y/o vómitos ha sido reportado en un pequeño número de niños con problemas de crecimiento tratados con productos con hormona de crecimiento. Sin embargo, se recomienda realizar una evaluación fundoscópica de los pacientes al inicio del tratamiento con Serostim® y periódicamente durante la duración del mismo.

El sarcoma de Kaposi, el linfoma y otras enfermedades malignas son comunes en pacientes con VIH. No se observaron aumentos de la incidencia de sarcoma de Kaposi, linfoma o de la progresión del sarcoma de Kaposi (SK) cutáneo en estudios clínicos de Serostim®. Los pacientes con lesiones internas por SK se excluyeron de los estudios. Se desconoce si posee efectos potenciales sobre otras enfermedades malignas.

Información para pacientes: los pacientes tratados con Serostim® deben ser informados de los posibles beneficios y riesgos asociados con el tratamiento. Se debe instruir a los pacientes para que se comuniquen con su médico si presentan efectos secundarios o molestias durante el tratamiento con Serostim®.

Se recomienda administrar Serostim® con jeringas y agujas estériles desechables. Los pacientes deben ser instruidos detalladamente acerca de la importancia de desechar adecuadamente esos artículos y advertidos para no reutilizar las agujas y las jeringas. Se debe emplear un contenedor apropiado para desechar las jeringas y las agujas usadas. Se debe indicar a los pacientes que roten los sitios de inyección para evitar la atrofia tisular localizada.

Interacciones entre medicamentos: no se han realizado estudios formales sobre la interacción entre medicamentos. No hay datos disponibles acerca de las interacciones entre Serostim® y los inhibidores de la proteasa del VIH o los inhibidores no nucleosídeos de la transcriptasa reversa.

Los datos in vitro publicados indican que la hormona de crecimiento pudiera ser un inductor del citocromo P450 3A4. En estudios clínicos de pacientes infectados por VIH con emaciación o HARS tratados con terapia antirretroviral, Serostim® no afectó adversamente los parámetros de eficacia antirretroviral, como la media de los niveles circulantes de recuentos de CD4 o el ARN de VIH-1 (carga viral). Cuando se administre Serostim® en combinación con medicamentos metabolizados por enzimas hepáticas del CYP P450 3A4, como algunos fármacos antirretrovirales, se aconseja supervisar la eficacia clínica de estos medicamentos.

La somatropina inhibe la 11 -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 HSD-1 -11) en los tejidos adiposo y hepático y pudiera afectar significativamente el metabolismo del cortisol y la cortisona. En consecuencia, los pacientes tratados con somatropina sin diagnóstico previo de insuficiencia suprarrenal primaria (y secundaria) pudieran quedar desenmascarados y requerir tratamiento de reposición de glucocorticoides. Además, los pacientes que reciben terapia de reposición de glucocorticoides para una insuficiencia suprarrenal previamente diagnosticada pudieran requerir un aumento de las dosis de mantenimiento o para casos de crisis. Esto puede ser especialmente importante para los pacientes tratados con acetato de cortisona y prednisona, ya que la conversión de esos medicamentos a sus metabolitos biológicamente activos depende de la actividad de la enzima 11 HSD-1.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad: no se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar la carcinogenicidad de Serostim®. Hasta la fecha, no existen evidencias de estudios en animales sobre mutagenicidad o trastornos de la fertilidad inducidos por Serostim®.

Embarazo; embarazo categoría B. Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos. Con dosis de hasta 5 a 10 veces la dosis para humanos, basadas en el área de superficie corporal, no se reveló evidencia de alteración de la fertilidad o daños al feto debido a Serostim®. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, este fármaco sólo debe ser utilizado en el embarazo si es claramente necesario.

Lactancia: se desconoce si Serostim® se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan a través de la leche materna, se debe tener precaución al administrar Serostim® a mujeres que amamantan.

Uso pediátrico: en dos estudios pequeños, 11 niños con problemas de crecimiento asociados al VIH se trataron con hormona de crecimiento humana administrada por vía subcutánea. En un estudio, 5 niños (edad entre 6 y 17 años) se trataron con 0.04 mg/kg/día por 26 semanas. En un segundo estudio, 6 niños (edad entre 8 y 14 años) se trataron con 0.07 mg/kg/día por 4 semanas. En ambos estudios el tratamiento pareció ser bien tolerado. Los datos preliminares recopilados en un número limitado de pacientes con problemas de crecimiento asociados al VIH parecen ser consistentes con las observaciones de seguridad realizadas en adultos con emaciación por SIDA tratados con hormona de crecimiento.

Uso geriátrico: los estudios clínicos con Serostim® no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de un modo diferente a los pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos pudieran ser más sensibles a la acción de la hormona de crecimiento y tener más tendencia a desarrollar reacciones adversas. Por lo tanto, la dosis para un paciente anciano se debe elegir con precaución, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosis.

REACCIONES ADVERSAS

Emaciación o caquexia asociada al VIH

En estudio clínico 2 de 12 semanas de duración controlado con placebo, se trataron 510 pacientes con Serostim® [somatropina (de origen ADNn) para inyección]. Las reacciones adversas más comunes que se juzgaron estar asociadas al Serostim® fueron molestias musculoesqueléticas y aumento de la turgencia tisular (tumefacción, particularmente de las manos y los pies), y se observaron con más frecuencia cuando se administraron 0.1 mg/kg de Serostim® diariamente (Tabla 7 y PRECAUCIONES). En general, los investigadores clasificaron la severidad de estos síntomas como leve a moderada, y con frecuencia desaparecían con la continuación del tratamiento o la disminución de la dosis. Aproximadamente 23% de los pacientes que recibieron 0.1 mg/kg diarios de Serostim® y 11% de los pacientes que recibieron 0.1 mg/kg de Serostim® en días alternados requirieron disminuciones de la dosis. Las interrupciones del tratamiento como consecuencia de los eventos adversos ocurrieron en 10.3% de los pacientes que recibieron 0.1 mg/kg diarios de Serostim® y en 6.6% de los pacientes que recibieron 0.1 mg/kg de Serostim® en días alternados. Los motivos más comunes de la disminución de la dosis o de la interrupción del medicamento fueron artalgia, mialgia, edema, síndrome del túnel carpiano, niveles de glucosa elevados y aumentos de los niveles de triglicéridos.

Los eventos clínicos adversos que ocurrieron durante las primeras 12 semanas del estudio en al menos 5% de

los pacientes en cualquiera de los tres grupos de tratamiento se mencionan debajo según grupo de tratamiento, independientemente de la evaluación de las causas.

Tabla 7: eventos adversos del estudio clínico controlado 2			
	Placebo	Serostim® (0.1 mg/kg qod)	Serostim® (0.1 mg/kg diarios)
	Pacientes (n=247)	Pacientes (n=257)	Pacientes (n=253)
Sistema corporal			
Término preferido	%	%	%
Trastornos musculoesqueléticos			
Artralgia	11.3	24.5	36.4
Mialgia	11.7	17.9	30.4
Artrosis	3.6	7.8	10.7
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	10.1	10.1	5.5
Náuseas	4.9	5.4	9.1
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	6.1	3.9	5.9
Trastornos del cuerpo como un todo – Trastornos generales			
Edema periférico	2.8	11.3	26.1
Dolor de cabeza	9.3	10.1	12.6
Fatiga	4.5	3.5	5.1
Trastornos respiratorios			
Rinitis	6.5	5.1	4.0
Infección de vías respiratorias superiores	5.7	4.3	3.6
Bronquitis	5.3	2.3	4.7
Trastornos endocrinológicos			
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

Se considera que los eventos adversos ocurridos en 1% a menos de 5% de los participantes del estudio tratados con Serostim® durante las primeras 12 semanas del estudio clínico 2, que se pensó estuvieran relacionados con el Serostim®, incluyeron edema dependiente, edema periorbital, síndrome del túnel carpiano, hiperglucemia e hipertrigliceridemia.

Durante el estudio clínico 2 en su fase de 12 semanas controlado con placebo, la incidencia de hiperglucemia reportada como evento adverso fue de 3.6% en el grupo placebo, 1.9% en el grupo de 0.1 mg/kg qod y 3.2% en el grupo de 0.1 mg/kg diarios. En el grupo de 0.1 mg/kg diarios se observó un caso de diabetes mellitus durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Además, durante la fase de extensión del estudio clínico 2, dos pacientes que pasaron de placebo a dosis completa de Serostim® y 1 paciente que pasó de placebo a media dosis de Serostim®, interrumpieron el tratamiento debido al desarrollo de diabetes mellitus.

Los tipos e incidencias de eventos adversos reportados durante la fase de extensión del estudio clínico 2, no fueron diferentes ni tuvieron mayor frecuencia que los observados durante la fase del estudio clínico 2 de 12 semanas controlada con placebo.

Síndrome de redistribución del tejido adiposo asociado al VIH (HARS)

En los períodos de tratamiento iniciales de 12 semanas de los dos estudios clínicos sobre HARS controlados con placebo, se trataron 406 pacientes con Serostim®. Los eventos clínicos adversos que ocurrieron durante las primeras 12 semanas de ambos estudios combinados en al menos 5% de los pacientes de cualquiera de los dos grupos de tratamiento activo se mencionan en la Tabla 8 (según grupo de tratamiento), independientemente de la evaluación de causalidad. Las reacciones adversas más comunes que se juzgaron estar asociadas al Serostim® fueron edema, artalgia, dolor en las extremidades, hipoestesia, mialgia y aumento de la glucemia, las cuales fueron observadas con mayor frecuencia con la administración diaria de 4 mg de Serostim® que con la administración en días alternados. Por lo general, los investigadores clasificaron la

severidad de estos síntomas como leve a moderada y frecuentemente mejoraron con la disminución de la dosis. Además, durante la fase de inducción de 12 semanas, 1) aproximadamente 26% de los pacientes tratados con 4 mg diarios de Serostim® y 19% de los pacientes tratados con 4 mg qod de Serostim® requirieron disminuciones de la dosis; y 2) fue necesario interrumpir el tratamiento como consecuencia de los eventos adversos ocurridos en 13% de los pacientes tratados con 4 mg diarios de Serostim® y en 5% de los pacientes tratados con 4 mg qod de Serostim®. Una vez más, los motivos más comunes de la reducción de la dosis y de la interrupción del tratamiento fueron la presencia de edema periférico, hiperglucemia (incluye aumento de la glucemia, glucemia anormal) e hiperglucemia y artalgia.

Tabla 8: estudios controlados 1 y 2 sobre HARS combinados – Eventos adversos con una incidencia >5% en cualquier grupo de tratamiento activo			
	Placebo	Serostim® (4 mg qod) ¹	Serostim® (4 mg diarios)
	Pacientes (n=159)	Pacientes (n=80)	Pacientes (n=326)
Clase de sistema-órgano			
Término preferido	%	%	%
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético			
Artralgia	11.9	27.8	37.1
Dolor en alguna extremidad	3.8	5.0	19.3
Mialgia	3.8	2.5	12.6
Rigidez musculoesquelética	1.9	3.8	8.0
Rigidez articular	1.3	3.8	7.7
Inflamación articular	0.6	5.0	6.1
Trastornos generales y condiciones del sitio 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
Dolor de cabeza	3.1	3.8	14.1
Parestesia	2.5	12.5	11.0
Investigaciones (Evaluaciones de laboratorio)			
Aumento de la glucemia ²	2.5	3.8	13.8
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Hiperglucemia ²	0.6	8.8	7.1
Retención de líquidos	0.6	2.5	5.2
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	2.5	1.3	6.1
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	1.9	7.5	8.3
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias superiores	5.0	10.0	5.2
1 Únicamente en el estudio 22388			
2 Los términos similares se agrupan y se comunicaron debajo			

Términos relacionados con la glucosa: los términos sobre los eventos adversos similares relacionados con la glucosa (incluyendo hiperglucemia, aumento de la glucemia, glucemia anormal) se agruparon, por lo que tuvieron una incidencia mayor de 5% en los pacientes tratados con Serostim®. Durante los períodos de tratamiento iniciales de 12 semanas de los estudios 1 y 2 sobre HARS, la incidencia de eventos adversos relacionados con la glucosa fue de 4% para el grupo placebo, 13% para el grupo tratado con 4 mg qod y 22% para el grupo tratado con 4 mg diarios. Ningún paciente requirió tratamiento para la hiperglucemia. De los 23 pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una hiperglucemia en cualquier fase de estos estudios, 13 estaban recibiendo terapia de inducción con 4 mg diarios de Serostim® (9 de los 13 durante la fase de inducción de 12 semanas de los estudios 1 y 2 sobre HARS). Uno de estos pacientes, cuyo nivel de glucemia basal en ayunas fue de 95 mg/dL, evidenció una hiperglucemia importante (384 mg/dL) 12 días después del inicio del tratamiento con 4 mg diarios de Serostim®. Sin embargo, el paciente normalizó su glucemia 1 mes después de la interrupción del tratamiento con Serostim® sin tratamiento específico para la hiperglucemia.

Un segundo paciente del estudio 2 sobre HARS cuya glucemia basal en ayunas era de 89 mg/dL, evidenció una glucemia en ayunas de 404 mg/dL 21 días después del inicio del tratamiento con 4 mg diarios de Serostim®. El último valor de glucemia en ayunas conocido es de 1 semana después de la interrupción del Serostim® y fue de 224 mg/dL; luego se perdió para el seguimiento. Por lo tanto, no se sabe si la diabetes mellitus manifiesta sostenida persistió.

Términos relacionados con las mamas: los términos sobre eventos adversos similares relacionados con las mamas